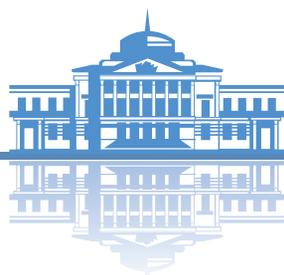


# ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY  
OF MEDICAL SCIENCES



3

# 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/№3

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. Подписной индекс: в агентстве ООО «Урал-Пресс Округ» — 71488. 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](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7(499) 130-60-19, [www.opk.bz](http://www.opk.bz).

---

# 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 (3)

---

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 Ural-Press Okrug — 71488. 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](mailto:vramn@spr-journal.ru)

Printed at LLC United Printing Complex

7/2 Derbenevskaya nab., 115114, Moscow, tel.: +7(499) 130-60-19, [www.opk.bz](http://www.opk.bz).

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

*М.А. Сухина, С.М. Юдин, А.В. Загайнова, В.В. Макаров, А.В. Веселов, И.С. Аносов, И.А. Лягина, Д.А. Чистякова, А.Л. Сафин, Ю.А. Шельгин*

Особенности микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (проспективное исследование)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

*Г.Г. Онищенко, С.В. Борисевич*

Анализ проводимых в Российской Федерации противоэпидемических мероприятий в условиях пандемии COVID-19

*Р.Ю. Абдуллаев, О.Г. Комиссарова, О.Р. Терентьева*

Маркеры обмена железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

*А.Д. Макасария, Д.Х. Хизроева, И. Шенфельд, М.В. Третьякова, Е.В. Слуханчук, А.С. Шкода, Л.Л. Панкратьева, М.И. Петровский, И.В. Машечкин, Д.В. Блинов, Ж.-К. Гри, В.О. Бицадзе*

Фактор фон Виллебранда и миелопероксидаза как лабораторные предикторы выживаемости при тяжелом течении COVID-19

*В.И. Стародубов, В.В. Береговых, В.Г. Акимкин, Т.А. Семенов, С.В. Углева, С.Н. Авдеев, К.А. Зыков, Т.Н. Трофимова, Н.В. Погосова, С.Н. Переходов, С.Н. Кузин, С.Б. Яцьшина, В.В. Петров, К.Ф. Хафизов, Д.В. Дубоделов, Г.А. Гасанов, С.Х. Сванадзе, А.С. Черкашина, Е.А. Синецын, А.В. Рвачева, Н.В. Сергеева, Т.А. Полосова, А.А. Зыкова, Д.А. Зеленин, М.Ю. Горбенко, И.С. Родюкова, Н.И. Чаус, А.В. Сницарь*

COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ

*О.П. Ковтун, В.В. Базарный, О.В. Корякина*

Потенциальные лабораторные маркеры винкристин-индуцированной периферической невропатии

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
ОНКОЛОГИИ

*О.И. Кит, А.Ю. Максимов, Е.А. Дженкова, Н.Н. Тимошкина*

Роль молекулярно-генетических исследований в современной онкологии

GASTROENTEROLOGY:  
CURRENT ISSUES

**165** *M.A. Sukhina, S.M. Yudin, A.V. Zagainova, V.V. Makarov, A.V. Veselov, I.S. Anosov, I.A. Lyagina, D.A. Chistyakova, A.L. Safin, Yu.A. Shelygin*

Peculiarities of Microbiota in Patients with Inflammatory Intestinal Diseases

INFECTIOUS DISEASES:  
CURRENT ISSUES

**172** *G.G. Onishchenko, S.V. Borisevich*

The Analysis of Anti-Epidemic Measures Carried Out in the Russian Federation in the Context of the COVID-19 Pandemic

**181** *R.Y. Abdullaev, O.G. Komissarova, O.R. Terentyeva*

Iron Metabolism Markers in Patients with Tuberculosis Combined with HIV Infection

**189** *A.D. Makatsariya, J.Kh. Khizroeva, Y. Shoenfeld, M.V. Tretyakova, E.V. Slukhanchuk, A.S. Shkoda, L.L. Pankratyeva, M. Petrovskiy, I.V. Mashechkin, D.V. Blinov, J.-C. Gris, V.O. Bitsadze*

Von Willebrand Factor and Myeloperoxidase as Laboratory Predictive Markers of In-Hospital Survival in Severe COVID-19 Patients

**199** *V.I. Starodubov, V.V. Beregovykh, V.G. Akimkin, T.A. Semenenko, S.V. Ugleva, S.N. Avdeev, K.A. Zykov, T.N. Trofimova, N.V. Pogosova, S.N. Perekhodov, S.N. Kuzin, S.B. Iatsyshina, V.V. Petrov, K.F. Khafizov, D.V. Dubodelov, G.A. Gasanov, S.Kh. Svanadze, A.S. Cherkashina, E.A. Sinityn, A.V. Rvacheva, N.V. Sergeeva, T.A. Polosova, A.A. Zykova, D.A. Zelenin, M.Iu. Gorbenko, I.S. Rodiukova, N.I. Chaus, A.V. Snitsar*

COVID-19 in Russia: Evolution of Views on the Pandemic. Report I

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY:  
CURRENT ISSUES

**208** *O.P. Kovtun, V.V. Bazarnyi, O.V. Koryakina*

Potential Laboratory Markers of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy

ONCOLOGY:  
CURRENT ISSUES

**214** *O.I. Kit, A.Yu. Maksimov, E.A. Dzhenkova, N.N. Timoshkina*

The Role of Molecular Genetic Studies in Current Oncology

*Р.Ш. Хасанов, Г.М. Ахмедова, Л.Г. Карпенко,  
И.Г. Гатауллин*

Основные научные направления развития онкологии  
в Республике Татарстан

**225** *R.Sh. Khasanov, G.M. Akhmedova, L.G. Karpenko,  
I.G. Gataullin*

Main Scientific Directions of Oncology Development in  
the Republic of Tatarstan

### **АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ**

*Е.Д. Савилов, Н.И. Брико, А.И. Круликовский*

Становление междисциплинарного взаимодействия  
эпидемиологии и патологической физиологии  
в период постнеклассического развития науки

**230** *E.D. Savilov, N.I. Briko, A.I. Krulikovskii*

Formation of Cross-Disciplinary Interaction of  
Epidemiology and Pathological Physiology  
during Post-Nonclassical Development of Science

### **EPIDEMIOLOGY: CURRENT ISSUES**

### **ЮБИЛЕИ**

*О.А. Свитич*

К 70-летию академика РАН Виталия Васильевича  
Зверева

**238** *O.A. Svitich*

To the 70th Anniversary of Academician of the Russian  
Academy of Sciences Vitaliy Vasil'evich Zverev

### **JUBILEE**

М.А. Сухина<sup>1, 2</sup>, С.М. Юдин<sup>2</sup>, А.В. Загайнова<sup>2</sup>,  
В.В. Макаров<sup>2</sup>, А.В. Веселов<sup>1</sup>, И.С. Аносов<sup>1</sup>, И.А. Лягина<sup>1</sup>,  
Д.А. Чистякова<sup>1</sup>, А.Л. Сафин<sup>1</sup>, Ю.А. Шельгин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих,  
Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью,  
Москва, Российская Федерация

## Особенности микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (проспективное исследование)

**Обоснование.** Микробиота кишечника, с одной стороны, защищает человека от патогенов, а с другой — сама может являться одним из триггеров и/или медиаторов прогрессирования при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК). ВЗК поражают преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста. Отмечается неуклонный рост заболеваемости ВЗК в последние десятилетия во всем мире и в России. ВЗК существенно влияют на качество жизни, а осложнения приводят к необходимости выполнения хирургических вмешательств, что значительно снижает качество жизни. **Цель исследования** — изучение состава микробиоты толстой кишки, поиск особенностей микробного спектра у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по сравнению с пациентами контрольной группы. **Методы.** Выполнено проспективное исследование пациентов с ВЗК и пациентов, находящихся на лечении в колопроктологическом стационаре, без воспалительных заболеваний кишечника за 2018–2019 гг. В исследование были включены 157 пациентов ВЗК и 150 пациентов без ВЗК. У всех пациентов исследовались биообразцы стула, которые были подвергнуты микробиологическому и метагеномному исследованию. **Результаты.** Наиболее часто в просветных фекалиях пациентов с ВЗК (в 60% случаев в титре  $10^3$ – $10^9$  КОЕ/г) и пациентов без ВЗК (69% случаев в титре  $10^3$ – $10^9$  КОЕ/г) присутствовали факультативно анаэробные микроорганизмы, среди которых на долю грамотригативных бактерий приходилось 52% случаев, в большей части представленных бациллами, относящимися к порядку Enterobacteriales, только 7% изолированных грамотригативных факультативно аэробных микроорганизмов являлись грамотригативными неферментирующими бактериями (ГОНФБ), представленными пятью родами: *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*. Грампозитивные факультативно анаэробные микроорганизмы в 89% случаев были представлены кокками родов *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Gemella*, *Globicatella*, *Granulicatella*. По результатам нашего исследования следует обратить особое внимание на присутствие в фекальной микробиоте пациентов с ВЗК редких микроаэрофильных и облигатно анаэробных микроорганизмов *Arcobacter butzleri*, *Gardnerella vaginalis*, *Aromatoleum aromaticum*, *Terrisporobacter glycolicus* (*Clostridium glycolicum*), *Solobacterium moorei*, *Alloscardovia omnicolens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium ulcerans* и *Dialister micraerophilus*, которые не были изолированы от пациентов без ВЗК. **Заключение.** Своевременная адекватная оценка состава и функциональных характеристик микробиоты по показателям ключевых биомаркеров позволит проводить направленную диагностику и профилактику ближайших и отдаленных последствий воспалительных заболеваний кишечника.

**Ключевые слова:** язвенный колит, болезнь Крона, воспалительные заболевания кишечника, кишечная микробиота, толстая кишка

**Для цитирования:** Сухина М.А., Юдин С.М., Загайнова А.В., Макаров В.В., Веселов А.В., Аносов И.С., Лягина И.А., Чистякова Д.А., Сафин А.Л., Шельгин Ю.А. Особенности микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (проспективное исследование). *Вестник РАМН.* 2022;77(3):165–171. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1480>

### Обоснование

Обширное сообщество комменсальных микроорганизмов, обычно называемых кишечной микробиотой, колонизирует желудочно-кишечный тракт. Микробиота кишечника участвует в поддержании экосистемы кишечника двояко: с одной стороны, она обучает иммунные клетки хозяина и защищает его от патогенов, а с другой — сама может являться одним из триггеров и/или медиаторов прогрессирования воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК), которые включают две основные формы — язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК) и поражают преимущественно лиц молодого трудоспособного возраста. В последние десятилетия в России, как и во всем мире, отмечается рост заболеваемости ВЗК. По данным Министерства здравоохранения России, прирост ЯК с 2012 по 2015 г. составил 31,7%, а БК — 20,4%. По данным отдельных эпидемиологических исследований, распространенность ВЗК по всей России

составляет 19,3–29,8 на 100 тыс. населения для ЯК и 3,0–4,5 на 100 тыс. населения — для БК, что позволяет отнести БК к категории редких, или орфанных, заболеваний. Но, по данным существующих немногочисленных региональных регистров, распространенность ВЗК гораздо выше. Например, в Московской области она составляет 58 на 100 тыс. населения, а в регионах, где нет единого регистра по ВЗК, — 5–12 на 100 тыс. населения. Следует признать, что данные по распространенности и заболеваемости ВЗК в России в большинстве своем недостоверны, так как изучение проводилось на малочисленных выборках и ограниченной территории [1, 2]. Таким образом, истинная распространенность ВЗК в России в целом неизвестна.

Воспалительные заболевания кишечника влияют на уровень жизни и часто приводят к необходимости выполнения обширных резекций участков кишки с формированием стомы, что снижает качество жизни пациента. Накапливающиеся данные свидетельствуют о том,

что различные экологические и генетические факторы способствуют возникновению ВЗК. Развитие заболевания обусловлено взаимодействием генетических, иммунных детерминант, а также факторов окружающей среды. Важнейшую роль в регуляции иммунологического гомеостаза слизистой кишечника играет кишечная микробиота. Например, показано, что полисахарид А *Bacteroides fragilis* опосредует дифференцировку Т-регуляторных клеток из наивных лимфоцитов. Энтероинвазивные *Escherichia coli* рассматривают в роли патогенов, ассоциированных с БК, а другие представители порядка *Enterobacterales* увеличивают риск развития ЯК.

Однако имеющихся данных недостаточно для всесторонней характеристики изменений кишечной микробиоты, ассоциированных с прогрессированием ВЗК. Проблема расшифровки патогенеза ВЗК крайне актуальна в контексте оптимизации терапевтических протоколов и выявления факторов риска для пациентов до развития клинически активного воспалительного процесса. Микробиота кишечника несет существенную функциональную роль в поддержании гомеостаза и здоровья человека в целом. Микробиота, заселяющая кишечник, поддерживает и регулирует оптимальный уровень метаболических процессов, протекающих в организме человека, обеспечивает защиту от условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, а также обладает антагонистической активностью по отношению к патогенным микроорганизмам, конкурируя за сайты колонизации и пищевые субстраты и производя молекулы, которые подавляют размножение условно-патогенных и патогенных бактерий [3]. В современной литературе продемонстрировано

нарушение кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК, что подтверждается в исследованиях на моделях колита у мышей, но четкая причинно-следственная связь между нарушением микробиоты и ВЗК до настоящего времени не установлена [4]. Не определены какие-либо конкретные микроорганизмы, способные приводить к развитию ВЗК [5, 6]. Как позволяют предположить проведенные исследования, одним из триггеров воспаления могут служить инвазивные штаммы *Escherichia coli*, которые при дефектах врожденного иммунитета, ассоциированных с рядом полиморфизмов генов, нарушают толерантность, что приводит к хронизации процесса. Появившаяся возможность полногеномного секвенирования и хромато-масс-спектрометрии патогенных и условно-патогенных бактерий дает возможность детально изучить факторы патогенности микроорганизмов, участвующих в нарушении эпителиального барьера, индукции гипервоспаления и аутовоспаления слизистой оболочки кишечника, что позволит создать метод скрининга заболевания у лиц с высоким риском его развития. В попытке дополнительно выяснить, может ли специфическое нарушение микробиоты кишечника быть связанным с ВЗК и способствует ли это патологическому воспалению, мы изучили данные литературы и провели собственное исследование, посвященное определению сходств и различий кишечной просветной микробиоты у пациентов с ВЗК и пациентов колопроктологического профиля без ВЗК (с диагнозами геморрой, анальная трещина), что позволит охарактеризовать функцию кишечной микробиоты в развитии ВЗК.

**Цель исследования** — изучение состава микробиоты толстой кишки, поиск особенностей кишечной микро-

M.A. Sukhina<sup>1,2</sup>, S.M. Yudin<sup>2</sup>, A.V. Zagainova<sup>2</sup>, V.V. Makarov<sup>2</sup>, A.V. Veselov<sup>1</sup>, I.S. Anosov<sup>1</sup>, I.A. Lyagina<sup>1</sup>, D.A. Chistyakova<sup>1</sup>, A.L. Safin<sup>1</sup>, Yu.A. Shelygin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre for Coloproctology named after A.N. Ryzhikh, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, Moscow, Russian Federation

## Peculiarities of Microbiota in Patients with Inflammatory Intestinal Diseases

**Background.** The intestinal microbiota, on the one hand, protects a person from pathogens, on the other hand, it itself may be one of the triggers and/or mediators of progression in inflammatory bowel diseases. Inflammatory bowel disease (IBD) predominantly affects young people of working age. It noted a steady increase in the incidence of IBD in recent decades throughout the world and in Russia. Inflammatory bowel diseases significantly affect quality of life and lead to complications of having to perform surgery, which significantly reduces the quality of life. **Aims** — of the study was to investigate the composition of the microbiota of the colon, the search features of the microbial spectrum of patients with inflammatory bowel disease patients compared with control patients. **Materials and methods.** A prospective study was carried out between patients with inflammatory bowel disease and patients without inflammatory bowel disease for the period 2018–2019. The study included 157 IBD patients and 150 patients without IBD. All patients studied stool, which have been subjected to microbiological and metagenomic study. **Results.** Most often, facultative anaerobic microorganisms were present in the stool of patients with IBD (in 60%, 103–109 CFU/g) and in patients without IBD (69%, 103–109 CFU/g), the share of gram-negative bacteria accounted for 52%, in mostly represented by bacilli belonging to the order Enterobacterales, only 7% of isolated gram-negative facultative aerobic microorganisms were gram-negative non-fermenting bacteria represented by 5 genera: *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*. Gram-positive facultative anaerobic microorganisms in 89% were represented by cocci of the genus *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Gemella*, *Globicatella*, *Granulicatella*. **Conclusions.** According to the results of our study, special attention should be paid to the presence of rare microaerophilic and obligate anaerobic microorganisms in the fecal microbiota of patients with IBD (*Arcobacter butzleri*, *Gardnerella vaginalis*, *Aromatoleum aromaticum*, *Terrisporobacter glycolicus* (*Clostridium glycolicum*), *Solobacterium moorei*, *Alloscardovia omnicolens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium ulcerans*, *Dialister microaerophilus*), that have not been isolated from patients without IBD. A timely adequate assessment of the composition and functional characteristics of the microbiota in terms of key biomarkers will make it possible to carry out targeted diagnostics and prevention of the immediate and long-term consequences of inflammatory bowel diseases.

**Keywords:** ulcerative colitis, Crohn's disease, inflammatory bowel disease, intestinal microbiota, colon

**For citation:** Sukhina MA, Yudin SM, Zagainova AV, Makarov VV, Veselov AV, Anosov IS, Lyagina IA, Chistyakova DA, Safin AL, Shelygin YuA. Peculiarities of Microbiota in Patients with Inflammatory Intestinal Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(3):165–171. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1480>

биоты у пациентов с ВЗК в сравнении с характеристиками кишечной микробиоты у пациентов без ВЗК.

## Методы

### Дизайн исследования

**Критерии включения:** пациенты с воспалительными и невоспалительными заболеваниями кишечника в возрасте старше 18 лет.

**Критерии не включения:** возраст моложе 18 лет, отсутствие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

**Гипотеза** — влияние специфических микроорганизмов или их ассоциаций на развитие воспалительных заболеваний кишечника.

### Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ «НМИЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России.

### Продолжительность исследования

Исследование продолжалось в период с 2018 по 2019 г.

### Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам были разъяснены процедуры и возможные риски, подписаны соответствующие информированные согласия, а также согласие на персональную обработку данных. У всех пациентов исследовались биобразцы просветных фекалий, которые были подвергнуты микробиологическому и метагеномному исследованию.

### Исходы исследования

**Основной исход исследования.** Изучение состава микробиоты кишечника проводили с использованием расширенного спектра селективных и неселективных питательных сред. Такой подход позволил удовлетворить потребности широкого спектра микроорганизмов. Посев фекалий проводили согласно принятым методикам на следующие питательные среды. Для выделения факультативно-анаэробных и аэробных микроорганизмов использовали колумбийский агар (Columbia Agar Base (Eur. Pharm.)), кровяной агар (Blood agar, «Pronadisa» Conda (Испания)), агар Эндо (Endo Agar, «Pronadisa» Conda (Испания)), сальмонелла-шигелла (Salmonella Shigella Agar (SS Agar)), агар Левина (Levine Agar (EMB)), хромогенный агар для сальмонелл (Salmonella Chromogenic Agar), агар Сабуро с декстрозой и хлорамфениколом (Sabouraud Dextrose Agar w/Chloramphenicol), висмут-сульфитный агар (Bismuth Sulfite Agar (Wilson Blair)), для энтеробактерий и энтерококков — хромогенный агар для уропатогенных бактерий (Urinary Tract Infections Chromogenic Agar (UTIC)), для выделения стафилококков — маннит-солевой агар (Mannitol Salt Agar (MSA) (Charman Medium USP)), для неферментирующих грамотрицательных бактерий — Клед агар, энтерококковый агар. Лактобациллы культивировали на селективной среде Де Мана, Рогоза и Шарпа (MRS Agar, «Pronadisa» Conda (Испания)). Для других прихотливых микроаэрофильных микроорганизмов применяли шоколадный агар с факторами роста. Строгие анаэробы выделяли на агаре Шадлера (Schaefer Agar) с необходимыми добавками, основном агаре для анаэробов, анаэробном агаре (Anaerobic Agar), усиленном агаре для клостридий (Reinforced Clostridial Agar), среде Вилкинса–Чалгрена (Wilkins Chalgren

Medium), бифидобактерии культивировали на плотной селективной среде для бифидобактерий (Bifidobacterium Agar), для выделения труднокультивируемых облигатно анаэробных бактерий использовали тиогликолевую среду (Thioglycollate USP Medium ISO 7937). Для изолирования прихотливых микроорганизмов применяли сердечно-мозговой агар с экстрактом (Brain Heart Infusion Agar) с необходимыми добавками.

Для культивирования микроаэрофилов использовали CO<sub>2</sub>-инкубатор (Sheldon, США) с концентрацией CO<sub>2</sub> 5%. Облигатные анаэробы выделяли в анаэробной станции Vacutron (Sheldon, США) в атмосфере трехкомпонентной газовой смеси (N<sub>2</sub> — 80%; CO<sub>2</sub> — 10%; H<sub>2</sub> — 10%). Идентификацию микроорганизмов осуществляли с помощью времяпролетного масс-спектрометра с матричной лазерной десорбцией/ионизацией MALDI-TOF MicroFlex с программным обеспечением Maldi BioTyper (Bruker Daltonics, Германия) версии 3.0 методом экстракции рибосомальных белков. При получении значений SCORE > 2,0 культуру считали с высокой вероятностью идентифицированной до вида. При значениях SCORE в диапазоне 1,7–2,0 культуру считали идентифицированной до рода. Для всех трудноидентифицируемых штаммов (при значении SCORE < 2,0) проводили секвенирование последовательностей гена 16S рРНК. ДНК культур выделяли с использованием набора реагентов для выделения ДНК «Набор DNeasy Blood & Tissue Kit для выделения ДНК из тканей, клеток, крови, дрожжей, бактерий и вирусов» (Qiagen GmbH, Германия). Для секвенирования использовали два фрагмента ДНК: ампликон длиной ~440 п.н., соответствующий позициям 339–785 гена 16S рРНК, и ампликон длиной ~1340 п.н., соответствующий позициям 42–1380 гена 16S рРНК. Амплификацию проводили с использованием автоматического амплификатора Light Cycler-96 (Roche, Германия). Секвенирование осуществляли на приборе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора для секвенирования MiSeq Reagent Kit v3 (Illumina, США) согласно протоколу производителя. Для видовой идентификации использовали свободно доступный в Интернете программный пакет BLAST (National Center for Biotechnology Information, США).

**Дополнительные исходы исследования.** Биобразцы подвергались метагеномному исследованию.

### Анализ в подгруппах

При статистической обработке данных для определения различий в частоте встречаемости микроорганизмов в зависимости от заболевания использовали точный тест Фишера. В качестве описательной статистики для характеристики степени микробной обсемененности использовали медиану и интерквартильное расстояние (ИКР). Видовое разнообразие оценивали по индексу разнообразия Шеннона.

### Методы регистрации исходов

В исследовании оценивался количественный и качественный состав микробиоты в каждой группе.

### Этическая экспертиза

До начала исследования было получено разрешение местного этического комитета ФГБУ «ГНЦК им. А.Н. Рыжих» Минздрава России (№ 4 от 06.02.2018), в настоящее время — ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России.

**Статистический анализ**

**Принципы расчета размера выборки.** Выборка рассчитана согласно необходимости достижения коэффициента мощности исследования.

**Методы статистического анализа данных.** При статистической обработке данных для определения различий в частоте встречаемости микроорганизмов в зависимости от заболевания использовали точный тест Фишера. В качестве описательной статистики для характеристики степени микробной обсемененности использовали медиану и интерквартильное расстояние (ИКР). Видовое разнообразие оценивали по индексу разнообразия Шеннона.

**Результаты**

**Объекты (участники) исследования**

В исследование были включены 157 пациентов с ВЗК — 84 пациента с БК и 73 пациента с ЯК, среди которых 41 мужчина и 34 женщины в возрасте от 18 до 85 лет (средний возраст — 33 года). В качестве группы сравнения были обследованы 150 пациентов колопроктологического профиля без ВЗК (100 пациентов с геморроем, 34 пациента с диагнозом трансфинктерный свищ прямой кишки и 16 пациентов с дивертикулярной болезнью ободочной кишки), 60 мужчин и 90 женщин, в возрасте от 30 до 71 года (средний возраст — 52 года).

**Основные результаты исследования**

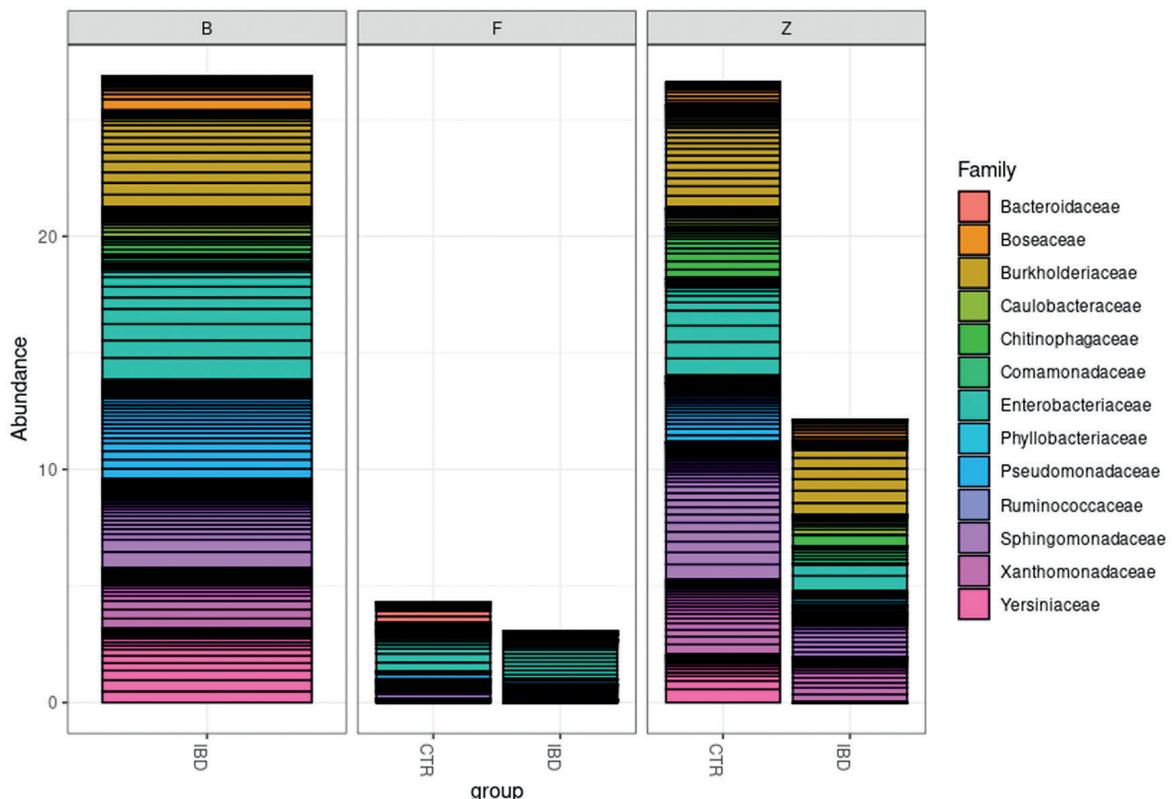
Из полученного биоматериала было изолировано 4328 штаммов микроорганизмов, относящихся к 412 видам. Микробиологический пейзаж просветной микробиоты у пациентов с невоспалительными заболеваниями (геморрой, анальная трещина) был представлен 261 ви-

дом, насчитывающим 2384 штамма, из биоматериала от пациентов с ВЗК было выделено порядка 1944 штаммов, принадлежащих к 261 виду микроорганизмов.

Все полученные биообразцы просветных фекалий подверглись секвенированию 16Sp РНК с целью определения микробного пейзажа, составляющего кишечный микробиом. На рис. 1 представлены данные, полученные в результате секвенирования, по распределению групп микроорганизмов, населяющих кишечный микросимбиоз у пациентов с ВЗК и без ВЗК. В результате метагеномного исследования у больных ВЗК выявлено увеличение средней доли протеобактерий как просветной, так и пристеночной микробиоты. В то же время средняя доля фирмикутов в пристеночной микробиоте была снижена (см. рис. 1, А).

На уровне семейств в просветной микробиоте больных ВЗК наблюдалось снижение средней относительной представленности семейства Enterobacteriaceae и увеличение Sphingomonadaceae, Burkholderiaceae, Xanthomonadaceae, Comamonadaceae. Паттерны изменения состава просветной микробиоты подобны микробиоте пациентов с ВЗК, однако также выявляется снижение представленности семейств Ruminococcaceae и Lachnospiraceae (см. рис. 1, Б). Данные наблюдения согласуются с опубликованными ранее работами [7–12]. Для получения наиболее полной картины кишечного микробиома данные секвенирования были интегрированы с данными, полученными микробиологическими методами, с целью определения жизнеспособных микроорганизмов, изучения биологических свойств значимых бактерий и функциональных взаимодействий представителей кишечной микробиоты.

Видовой спектр кишечной микробиоты включал представителей разных таксономических групп. Наи-



**Рис. 1.** Спектр таксономических групп микроорганизмов, составляющих кишечный микробиом пациентов с ВЗК (IBD) и без ВЗК (CTR) по данным секвенирования 16s РНК

более часто из просветных фекалий пациентов с ВЗК (в 60% случаев в титре  $10^8$ – $10^9$  КОЕ/г) и от пациентов без ВЗК (69% случаев в титре  $10^8$ – $10^9$  КОЕ/г) встречались факультативно анаэробные микроорганизмы, среди которых на долю грамотригативных бактерий приходилось 52%, в большей части представленные бациллами, относящимися к порядку Enterobacteriales, только 7% изолированных грамотригативных факультативно аэробных микроорганизмов являлись грамотригативными неферментирующими бактериями (ГОНФБ), представленными пятью родами: *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Pseudomonas*, *Stenotrophomonas*, *Ralstonia*.

Грампозитивные факультативно анаэробные микроорганизмы в 89% случаев были представлены кокками родов *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Micrococcus*, *Gemella*, *Globicatella*, *Granulicatella*. В 11% случаев из биообразцов кишечной микробиоты пациентов с ВЗК изолировались грампозитивные факультативно анаэробные бациллы, представленные родами *Pseudarthrobacter*, *Corynebacterium*, *Brevibacterium*, *Rothia*, *Bacillus*, *Exiguobacterium*, *Listeria*, *Paenibacillus*, *Glutamicibacter*, *Oceanobacillus*. А соотношение облигатно анаэробной, микроаэрофильной, факультативно анаэробной и облигатно аэробной микробиоты распределилось следующим образом: на долю облигатных аэробов, представленных в основном грамотригативными неферментирующими бактериями, приходилось 3% от всех изолированных микроорганизмов, факультативно анаэробные бактерии составляли 24%, также как и микроаэрофилы (22%), которые в основном были представлены родом *Lactobacillus*. Следует отметить, что на долю облигатно анаэробных микроорганизмов приходилось более половины (51%) от всех изолированных бактерий. Среди строгих анаэробов доминирующее положение занимали представители спорообразующих грампозитивных бактерий порядка Clostridiales (рода *Clostridium*, *Clostridioides*, *Terrisporobacter*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Peptostreptococcus*), второе место по представленности в кишечной микробиоте пациентов с ВЗК занимает род *Bifidobacterium*. Помимо этих микроорганизмов часто выделялись актинобактерии (рода *Actinomyces*, *Cutibacterium*, *Eggerthella*, *Collinsella*, *Alloscardovia*), представители семейства Erysipelotrichaceae (*Solobacterium*, *Coprobaecillus*), Veillonellaceae (*Veillonella*, *Megasphaera*), бактерии группы Bacteroidetes/Chlorobi (*Parabacteroides*, *Bacteroides*, *Prevotella*), гаммапротеобактерии (*Dichelobacter*), фузобактерии (*Fusobacterium*), беттапротеобактерии (*Aromatoleum*), эпсилонпротеобактерии (*Arcobacter*). У пяти пациентов с ЯК была изолирована *Gardnerella vaginalis*.

Видовой состав кишечной микробиоты пациентов без ВЗК отличался от такового у пациентов с ВЗК. Облигатные аэробы, включающие грамотригативные неферментирующие бактерии, были выделены у 2% пациентов. К факультативным анаэробам относилась большая часть изолированных микроорганизмов (56%), что в 2 раза выше, чем у пациентов с ВЗК ( $p < 0,05$ ), а микроаэрофильные бактерии составляли 16% от всей изолированной микробиоты, которые были представлены родом *Lactobacillus*. Следует отметить, что на долю строгих анаэробов приходилось 24% всех изолированных бактерий (это в 2 раза меньше, чем в микробиоте пациентов с ВЗК). Среди облигатно анаэробных бактерий доминирующее положение занимали представители спорообразующих грампозитивных бактерий порядка Clostridiales (рода *Clostridium*, *Clostridioides*, *Terrisporobacter*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Peptostreptococcus*), второй

по распространению определялся род *Bifidobacterium*. Помимо этих микроорганизмов часто встречались актинобактерии (рода *Actinomyces*, *Cutibacterium*, *Eggerthella*, *Collinsella*, *Alloscardovia*), представители семейства Erysipelotrichaceae (*Solobacterium*, *Coprobaecillus*), Veillonellaceae (*Veillonella*, *Megasphaera*), бактерии группы Bacteroidetes/Chlorobi (*Parabacteroides*, *Bacteroides*, *Prevotella*), гаммапротеобактерии (*Dichelobacter*), фузобактерии (*Fusobacterium*), беттапротеобактерии (*Aromatoleum*), эпсилонпротеобактерии (*Arcobacter*).

### Дополнительные результаты исследования

Наиболее важную роль в обеспечении микробного равновесия играют лактобациллы и бифидобактерии [13–17]. В группе пациентов с ВЗК колонизация кишечника лактобациллами оказалась выше (76,5%), но при этом титр не превышал  $10^5$  КОЕ/г. Соотношение лактобациллы и бифидобактерии в группе пациентов с ВЗК составляло 3:1 (76,5–23,5%), в то время как лактобациллы и бифидобактерии выделялись с одинаковой частотой (53–47%) у пациентов без ВЗК. Доминирующие виды лактобацилл (встречается более чем в 50%) у пациентов с ВЗК были представлены *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus fermentum* и *Lactobacillus salivarius*. У пациентов без ВЗК состав доминирующих видов лактобактерий был иной: в 90% случаях встречались *Lactobacillus plantarum* и *Lactobacillus paracasei*, и в 50% *Lactobacillus salivarius* и *Lactococcus lactis*. При этом титр лактобактерий, изолированных из кишечной микробиоты у пациентов без ВЗК, был выше, чем у пациентов с ВЗК ( $10^6$ – $10^8$  КОЕ/г).

Бифидобактерии статистически чаще выделяли у пациентов без ВЗК, чем у пациентов с ЯК и БК (23,5 и 18,5% соответственно;  $p < 0,05$ ). Видовой состав был представлен *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Bifidobacterium pseudocatenulatum*, *Bifidobacterium animals*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium adolescentis*.

### Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явления не было отмечено.

## Обсуждение

### Резюме основного результата исследования

Результаты проведенного нами исследования показали различия состава просветной микробиоты у пациентов без ВЗК и с ВЗК в общем количестве изолированных микросимбионтов, микроорганизмов, населяющих кишечный микросимбиоз [18–22].

В результате анализа соотношения групп бактерий с разными типами дыхания оказалось, что у пациентов с ВЗК половина (51%) изолируемых микроорганизмов представлена строгими анаэробами, в то время как доля факультативных анаэробов составляла 24%, что существенно меньше (в 2,125 раза) количества облигатно анаэробных микроорганизмов и составляет  $\frac{1}{4}$  часть от всего многообразия бактерий кишечной микробиоты. На долю микроаэрофильных бактерий приходилось 22% всех изолируемых из кишечного биотопа микроорганизмов, и 3% составляли представители грамотригативных неферментирующих микроорганизмов, относящихся к облигатным аэробам. В группе пациентов без ВЗК доля облигатно анаэробных и микроаэрофильных бактерий среди об-

щей численности изолированных микроорганизмов была ниже, чем эти показатели у пациентов с ВЗК. Обращают внимание изолированные из микробиоты пациентов с ВЗК пять штаммов, относящихся к спорообразующим облигатно анаэробным бактериям рода *Clostridium spp.*, не идентифицируемых до вида ни одним из доступных методов, включая классическую идентификацию микроорганизмов, основанную на биохимической активности бактерии, и современные методы, основанные на времяпролетной лазерной десорбции ионизации и 16Sp РНК-секвенировании. Возможно, эти штаммы являются штаммами *de novo* и подлежат дальнейшему изучению для определения их роли в микросимбиозе кишки у пациентов с ВЗК.

**Обсуждение основного результата исследования**

Анализ данных, полученных в результате исследования видового состава кишечных микросимбиозов обследуемых пациентов, показал, что микросимбиоз при ВЗК имеет особенные отличия от микробиоценоза пациентов, имеющих другие заболеваний толстой кишки. Полученные нами результаты свидетельствуют о возможной роли кишечной микробиоты в иницировании и развитии ВЗК. Наш анализ выдвигает на первый план общие выводы о том, что микробиота, благоприятствующая протеолитической ферментации и молочнокислым бактериям, увеличивается при ВЗК, тогда как количество бактерий, продуцирующих бутират, обычно уменьшается. Во-вторых, вариации состава кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК в основном касаются *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*. В пределах *Firmicutes* типовые разновидности, такие как роды *Roseburia*, *Coprococcus*, *F. prausnitzii* и *Streptococcus*, наблюдались у пациентов либо с БК, либо с ЯК, при этом фиксировалось уменьшение количества *F. prausnitzii*. Что касается типа *Proteobacteria*, то опубликованные данные [10, 23–25] и данные проведенного нами исследования показывают количественное изменение у пациентов с БК и ЯК по сравнению с контрольными группами, особенно из *Escherichia*, *Bilophila*, *Desulfovibrio*, *Neisseria*, *Stenotrophomonas*, *Ochrobactrum* и *Achromobacter*. Что касается *Bacteroidetes*, наблюдаются вариации родов *Prevotella*, *Parabacteroides*, *Elizabethkingia* у пациентов с ВЗК.

В дальнейшем мы планируем продолжить накапливать информацию о состоянии микробиоты у пациентов с ВЗК и расширить исследование, включив в него изучение пристеночной микробиоты толстой кишки с целью определения этиологической роли микроорганизмов, составляющих пристеночную и просветную микробиоту кишки, что позволит создать диагностические критерии неинвазивной диагностики воспалительных заболеваний кишечника и разработать методы коррекции микробиоты у пациентов с ВЗК. Проведенное исследование дало возможность создать, а в перспективе пополнить коллекцию этиологически значимых микроорганизмов кишечной микробиоты, выделенных от пациентов с ЯК, БК и невоспалительными заболеваниями кишечника.

Среди этих микроорганизмов будет возможно выявить бактерии, являющиеся триггерами и/или медиаторами возникновения и прогрессирования ВЗК, с од-

ной стороны, и определить кандидатные пробиотические штаммы, с другой.

Своевременная адекватная оценка состава и функциональных характеристик микробиоты по показателям ключевых биомаркеров позволит проводить направленную диагностику и профилактику ближайших и отдаленных последствий ВЗК.

**Ограничения исследования**

Ограничений в исследовании не было выявлено.

**Заключение**

Полученные нами результаты свидетельствуют о возможной роли кишечной микробиоты в иницировании и развитии ВЗК. Наш анализ выдвигает на первый план общие выводы о том, что микробиота, благоприятствующая протеолитической ферментации и молочнокислым бактериям, увеличивается при ВЗК, тогда как количество бактерий, продуцирующих бутират, обычно уменьшается, уровень сульфат- и сульфит-редуцирующих бактерий увеличивается (*Clostridium spp.*, кроме *C. butyricum*). Во-вторых, вариации состава кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК в основном касаются *Firmicutes*, *Proteobacteria* и *Bacteroidetes*.

**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.** М.А. Сухина — дизайн исследования, проведение микробиологических и молекулярно-генетических исследований биоматериала, анализ полученных данных, написание статьи; С.М. Юдин — прочел и одобрил направление рукописи на публикацию (разделил ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); А.В. Загайнова — прочел и одобрил направление рукописи на публикацию (разделил ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); В.В. Макаров — прочел и одобрил направление рукописи на публикацию (разделил ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); А.В. Веселов — прочел и одобрил направление рукописи на публикацию (разделил ответственность за изложенные данные с коллективом авторов); И.А. Аносов — сбор и анализ биоматериала от пациентов без ВЗК; И.А. Лягина — выполнение микробиологических исследований, анализ результатов исследования; Д.А. Чистякова — выполнение микробиологических исследований, анализ результатов исследования; А.Л. Сафин — сбор и анализ биоматериала от пациентов с ВЗК; Ю.А. Шельгин — прочел и одобрил направление рукописи на публикацию (разделил ответственность за изложенные данные с коллективом авторов).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Khalif IL, Shapina MV. Inflammatory bowel disease treatment in Eastern Europe: current status, challenges and needs. *Curr Opin Gastroenterol.* 2017;33(4):230–233. doi: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000370>

2. Belousova E, Khalif I. Tu1290 Social, Demographic and Clinical Features of Inflammatory Bowel Disease in Russia. *Gastroenterology.* 2012;142(5):S–794. doi: [https://doi.org/10.1016/s0016-5085\(12\)63083-2](https://doi.org/10.1016/s0016-5085(12)63083-2)

3. Lynch SV, Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2369–2379. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600266>
4. Littman DR, Pamer EG. Role of the commensal microbiota in normal and pathogenic host immune responses. *Cell Host Microbe.* 2011;10(4):311–323. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.10.004>
5. Nishida A, Inoue R, Inatomi O, et al. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018;11(1):1–10. doi: <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
6. Yu LC-H. Microbiota dysbiosis and barrier dysfunction in inflammatory bowel disease and colorectal cancers: exploring a common ground hypothesis. *J Biomed Sci.* 2018;25(1):79. doi: <https://doi.org/10.1186/s12929-018-0483-8>
7. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007;104(34):13780–13785. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>
8. Gophna U, Sommerfeld K, Gophna S, et al. Differences between Tissue-Associated Intestinal Microfloras of Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Clin Microbiol.* 2006;44(11):4136–4141. doi: <https://doi.org/10.1128/jcm.01004-06>
9. El Mouzan M. Fecal microbiota profile in newly-diagnosed crohn disease in children: data from a middle eastern population. *Morressier;* 2016. doi: <https://doi.org/10.26226/morressier.57d034d1d462b80292383670>
10. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The Microbiome in Inflammatory Bowel Disease: Current Status and the Future Ahead. *Gastroenterology.* 2014;146(6):1489–1499. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.009>
11. Kang S, Im J. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011;60(5):631–637. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2010.223263>
12. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al. Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008;105(43):16731–16736. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0804812105>
13. Round J, Mazmanian S. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9(5):313–323. doi: <https://doi.org/10.1038/nri2515>
14. Biedermann L, Rogler G. The intestinal microbiota: its role in health and disease. *Eur J Pediatr.* 2015;174(2):151–167. doi: <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2476-2>
15. Azad MAK, Sarker M, Li T, et al. Probiotic Species in the Modulation of Gut Microbiota: An Overview. *Biomed Res Int.* 2018;2018:9478630. doi: <https://doi.org/10.1155/2018/9478630>
16. Mazmanian S, Round J, Kasper D. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease. *Nature.* 2008;453(7195):620–625. doi: <https://doi.org/10.1038/nature07008>
17. Sheehan D, Moran C, Shanahan F. The microbiota in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2015;50(5):495–507. doi: <https://doi.org/10.1007/s00535-015-1064-1>
18. Бухарин О.В., Перунова Н.Б. *Микросимбиоз. — Екатеринбург: УрО РАН, 2014. [Buharin OV, Perunova NB. Mikrosimbioz. Ekaterinburg: UrO RAN; 2014. (In Russ.)]*
19. Бухарин О.В., Перунова Н.Б. Симбиотические взаимоотношения человека и микроорганизмов // *Физиология человека.* — 2012. — Т. 38. — № 1. — С. 128–138. [Buharin OV, Perunova NB. Simbioticheskie vzaimootnosheniya cheloveka i mikroorganizmov // *Fiziologiya cheloveka.* 2012;38(1):128–138. (In Russ.)]
20. Nagao-Kitamoto H, Kamada N. Host-microbial Cross-talk in Inflammatory Bowel Disease. *Immune Netw.* 2017;17(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.4110/in.2017.17.1.1>
21. Schirmer M, Garner A, Vlamakis H, et al. Microbial genes and pathways in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Microbiol.* 2019;17(8):497–511. doi: <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0213-6>
22. Colquhoun C, Duncan M, Grant G. Inflammatory Bowel Diseases: Host-Microbial-Environmental Interactions in Dysbiosis. *Diseases.* 2020;8(2):13. doi: <https://doi.org/10.3390/diseases8020013>
23. Alam M, Amos G, Murphy A, et al. Microbial imbalance in inflammatory bowel disease patients at different taxonomic levels. *Gut Pathog.* 2020;12:1. doi: <https://doi.org/10.1186/s13099-019-0341-6>
24. Vijay A, Valdes AM. Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review. *Eur J Clin Nutr.* 2022;76(4):489–501. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-021-00991-6>
25. Шендеров Б.А. *Медицинская и микробная экология и функциональное питание: в 3 т. Т. 3: Пробиотики и функциональное питание.* — М.: ГРАНТЪ, 2001. — 286 с. [Shenderov BA. *Medicinskaya i mikrobnaya ekologiya i funkcional'noe pitanie: v 3 t. T. 3: Probiotiki i funkcional'noe pitanie* M.: GRANT; 2001. 286 s. (In Russ.)]

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Сухина Марина Алексеевна**, к.б.н. [Marina A. Sukhina, PhD in Biology]; **адрес:** 123423, Москва, ул. Саляма Адиля, д. 2 [address: 2 Salama Adilya str., 123423, Moscow, Russia]; **e-mail:** marinamari272015@gmail.com, **SPIN-код:** 9577-5290, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4795-0751>

**Юдин Сергей Михайлович**, д.м.н., профессор [Sergei M. Yudin, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** yudin@cspmpz.ru, **SPIN-код:** 9706-5936, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2199-8474>

**Загайнова Анжелика Владимировна**, к.б.н. [Angelika V. Zagainova, PhD in Biology]; **e-mail:** angelikaangel@mail.ru, **SPIN-код:** 6642-7819, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4772-9686>

**Макаров Валентин Владимирович**, к.б.н. [Valentin V. Makarov, PhD in Biology]; **e-mail:** makarov@cspmpz.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1907-0098>

**Веселов Алексей Викторович**, к.м.н. [Alexei V. Veselov, MD, PhD]; **e-mail:** a\_veselov82@mail.ru, **SPIN-код:** 9333-8673, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3115-1787>

**Аносов Иван Сергеевич**, к.м.н. [Ivan A. Anosov, MD, PhD]; **e-mail:** ivaansv@yandex.ru, **SPIN-код:** 4062-6344, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9015-2600>

**Лягина Ирина Анатольевна** [Irina A. Lyagina]; **e-mail:** lyagina59@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5434-9062>

**Чистякова Дарья Алексеевна** [Daria A. Chistyakova]; **e-mail:** mushka1994@list.ru, **SPIN-код:** 7628-3590, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-2486-081X>

**Сафин Антон Лоперович**, к.м.н. [Anton L. Safin, MD, PhD]; **e-mail:** antonyz@rambler.ru, **SPIN-код:** 9418-0508, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8013-3863>

**Шельгин Юрий Анатольевич**, д.м.н., профессор, академик РАН [Yuri A. Shelygin, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** info@gnck.ru, **SPIN-код:** 7989-8228, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-8480-9362>

Г.Г. Онищенко<sup>1</sup>, С.В. Борисевич<sup>2</sup><sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>48 Центральный научно-исследовательский институт Министерства обороны Российской Федерации, Московская область, Сергиев Посад, Российская Федерация

# Анализ проводимых в Российской Федерации противоэпидемических мероприятий в условиях пандемии COVID-19

Вспышка нового коронавирусного заболевания COVID-19, начавшаяся в декабре 2019 г. в КНР, продолжает оказывать влияние на все сферы деятельности человечества. За два года после объявления ВОЗ пандемии количество заболевших превысило 500 млн. С учетом продолжающегося распространения инфекции вследствие спонтанного появления в ходе естественной эволюции возбудителя новых высокопатогенных для человека вариантов возбудителя COVID-19 важнейшее значение представляет проведение комплекса противоэпидемических мероприятий. Целью представленной статьи является анализ проводимых в Российской Федерации противоэпидемических мероприятий в условиях пандемии COVID-19. Противоэпидемические мероприятия включают осуществление мер в отношении всех звеньев эпидемического процесса, направленных на источник, пути передачи и восприимчивый организм. Из широкого спектра проводимых в масштабах страны санитарно-противоэпидемических мероприятий (включая организационно-административные, социально-экономические, изоляционно-карантинные и др.) рассмотрена разработка различных методов выявления и идентификации возбудителя COVID-19, методов серодиагностики, с помощью которых можно прогнозировать значение показателя коллективного иммунитета, средств профилактики и лечения заболевания, средств и методов дезинфекции. Проведена оценка эффективности разработанных средств диагностики, профилактики и лечения по отношению к новым вариантам вируса SARS-CoV-2. Важное значение также имеет создание лабораторной модели для изучения экспериментальной инфекции, что повышает эффективность и достоверность проводимых доклинических исследований медицинских средств защиты.

**Ключевые слова:** COVID-19, вирус SARS-CoV-2, противоэпидемические мероприятия, выявление и идентификация патогена, методы диагностики, лабораторная модель, медицинские средства защиты

**Для цитирования:** Онищенко Г.Г., Борисевич С.В. Анализ проводимых в Российской Федерации противоэпидемических мероприятий в условиях пандемии COVID-19. Вестник РАМН. 2022;77(3):172–180. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2013>

172

G.G. Onishchenko<sup>1</sup>, S.V. Borisevich<sup>2</sup><sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Moscow region, Sergiev Posad, Russian Federation

## The Analysis of Anti-Epidemic Measures Carried Out in the Russian Federation in the Context of the COVID-19 Pandemic

The outbreak of a new coronavirus disease, COVID-19, started in December 2019 in China continues to be one of the most important realities of our time influencing all spheres of human activity. March 11, 2022 marks two years since the WHO declared a pandemic it is expected that the number of cases by this time may reach the mark 500 million. Taking into account the widespread spread of infection, spontaneous appearance during the natural evolution of the pathogen new highly pathogenic variants of the COVID-19 pathogen for humans the most important is the implementation of anti-epidemic measures representing a set of measures, aimed at preventing the importation and spread of infection. The purpose of the presented article is a analysis of the anti-epidemic measures carried out in the Russian Federation in the context of a COVID-19 pandemic. Anti-epidemic measures include the implementation of measures, directed towards all links of epidemic: on the source, on the transmission path and on the receptive collective. From a wide range of sanitary and anti-epidemic measures carried out nationwide (including organizational and administrative, socio-economic, isolation and quarantine and others) the development of various methods of detection and identification of the COVID-19 pathogen, methods of serodiagnostics with which you can predict indicator of herd immunity, means of prevention and treatment of the disease, means and methods of disinfection is considered. As such measures, the development of means for detecting and identifying the pathogen, means of prevention and treatment of the disease, methods of serodiagnostics, with the help of which it is possible to predict indicator of herd immunity, means and methods of disinfection are considered. An assessment of the effectiveness of the developed tools of diagnostics, prevention and treatment in relation to new variants of the SARS-CoV-2 virus was carried out. The creation of a laboratory model to study an experimental infection which increases efficiency and reliability of ongoing preclinical studies of medical protective equipment is also important.

**Keywords:** COVID-19, SARS-CoV-2 virus, anti-epidemic measures, detecting and identifying the pathogen, methods of serodiagnostics, a laboratory model, medical protective equipment

**For citation:** Onishchenko GG, Borisevich SV. The Analysis of Anti-Epidemic Measures Carried Out in the Russian Federation in the Context of the COVID-19 Pandemic. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022;77(3):172–180. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2013>

## Введение

На 32-м саммите ведущих стран мира «Большой восьмерки», проходившем в Санкт-Петербурге 17 июля 2006 г., по инициативе отечественных специалистов была предложена и принята Декларация по борьбе с инфекционными заболеваниями, в том числе в случае появления новых эпидемически значимых для мира инфекций. В основу Декларации положены основополагающие научные подходы, базирующиеся на опыте отечественной школы эпидемиологов. В качестве методической основы этих подходов были предложены мероприятия, направленные на механизм развития эпидемического процесса: источник возбудителя инфекции, механизм передачи возбудителя инфекции и восприимчивый (к данному возбудителю) организм [1].

Примером успешной реализации указанных подходов являются слаженные действия санитарно-эпидемиологической службы России, направленные на предотвращение угрозы завоза на территорию РФ возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома SARS (атипичной пневмонии) в 2003 г. В тот период был организован мониторинг за прибывающими гражданами России и зарубежных стран из неблагополучных территорий. Специалистами ФГБУ «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, ФГБУ «ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, ФГУЗ «НИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора были разработаны и внедрены в практику здравоохранения четыре диагностических набора для выявления РНК возбудителя атипичной пневмонии с помощью обратной транскрипции — полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) [2]. Благодаря работе санитарно-эпидемиологической службы удалось не допустить проникновения и распространения эпидемии атипичной пневмонии (SARS) на территории России (был зарегистрирован единственный случай заболевания). Отечественные специалисты приобрели опыт борьбы с коронавирусной инфекцией — SARS. В Вирусологическом центре НИИ микробиологии Министерства обороны Российской Федерации (ВЦ НИИМ МО РФ; ныне ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России) из клинических проб заболевшего жителя РФ был выделен штамм тяжелого острого респираторного синдрома, полная нуклеотидная последовательность которого размещена в международной базе NSBI [3]. Сотрудниками ВЦ НИИМ МО РФ был разработан способ определения биологической активности возбудителя атипичной пневмонии [4].

Особую значимость научных результатов того периода представляла разработка отечественными специалистами лабораторной модели для изучения экспериментальной формы SARS (атипичной пневмонии). В качестве такой модели на основании научно обоснованных клинических, вирусологических, биохимических, гематологических критериев инфекции, а также изучения гуморального и клеточного иммунитета у животных, инфицированных возбудителем атипичной пневмонии SARS-CoV-1, обосновано использование сирийских золотистых хомячков [5]. Данная лабораторная модель была использована при проведении доклинической оценки средств медицинской защиты в отношении SARS [6–12].

Отечественные специалисты также приобрели опыт борьбы со вспышками высокопатогенного гриппа птиц А подтип H5N1 в 2005–2006 гг. [13], создании средств профилактики в отношении Ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и лихорадки Эбола, крупнейшая вспышка которой за всю историю произо-

шла в 2013–2014 гг. В ходе создания вакцин по отношению к двум последним из перечисленных нозологических форм была создана платформа для разработки вакцин на основе аденовирусного вектора [14–17], которая в дальнейшем использована при создании первой в мире зарегистрированной вакцины против COVID-19.

Цель подготовки обзора — анализ проводимых в Российской Федерации противоэпидемических мероприятий в условиях пандемии COVID-19. Из широкого спектра проводимых в масштабах страны санитарно-противоэпидемических мероприятий нами рассмотрена разработка различных методов выявления и идентификации возбудителя COVID-19, методов серодиагностики, с помощью которых можно прогнозировать значение показателя коллективного иммунитета, средств профилактики и лечения заболевания, средств и методов дезинфекции.

В статье представлены результаты как теоретических (выполненных при использовании информации, содержащейся в рецензируемых научных изданиях), так и экспериментальных исследований, выполненных в ходе проводимых в ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России противоэпидемических мероприятий в условиях пандемии COVID-19.

## Материалы и методы

173

### Вирусы

В работе использованы варианты вируса SARS-CoV-2 «исходный» В.1, британский «альфа» В.1.1.7, южно-африканский «бета» В.1.351, бразильский «гамма» Р.1, индийский «дельта» В.1.617 из коллекции ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

### Иммунные сыворотки

В работе использованы сыворотки крови сотрудников ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, взятые спустя 28–35 сут после проведения заключительной иммунизации вакциной «Гам-КОВИД-Вак». Результаты исследований, полученные на представительной группе испытуемых добровольцев ( $n > 30$ ), опубликованы с их согласия.

### Лабораторные животные

В экспериментах использовали сирийских хомячков обоего пола массой 30–40 г из питомника ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

### Противовирусные препараты

В качестве противовирусных препаратов в отношении возбудителя COVID-19 использовали производимые в РФ дженерики фавипиравира (авифавир, арепливир и коронавир).

Обратную транскрипцию — полимеразную цепную реакцию в реальном времени (ОТ-ПЦР-РВ) для выявления РНК вируса SARS-CoV-2 проводили с помощью набора реагентов для выявления РНК возбудителя COVID-19, разработанного в ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России.

Иммуноферментный анализ для выявления антител к вирусу SARS-CoV-2 проводили при использовании набора реагентов «ИФА анти-SARS-CoV-2 IgG» производства ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии».

Титр вируснейтрализующих антител в сыворотке крови вакцинированных определяли с помощью реакции подавления бляшкообразования (один из видов реакции

нейтрализации), которую проводили в модификации «постоянная доза вируса — варьирующие концентрации иммунной сыворотки».

При изучении дезинфекции вируса SARS-CoV-2 в качестве дезинфектантов использовали хлорамин Б, гипохлорит кальция (натрия), перекись водорода, этиловый спирт, формалин, глутаровый альдегид.

**Этическая экспертиза**

Этическая экспертиза исследований проведена комитетом по этике при ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России (протокол № 2 от 22.11.2021 г.)

**Результаты и обсуждение**

**Разработка методов выявления и идентификации возбудителя COVID-19**

Среди эмерджентных вирусных инфекций начала XXI в. особую значимость приобрели такие коронавирусные инфекции, как атипичная пневмония и ближневосточный респираторный синдром. Поэтому появление новой коронавирусной инфекции было ожидаемым событием, неожиданным стал лишь ее беспрецедентный в новейшей истории масштаб.

30 декабря 2019 г. Центр по контролю за инфекционной заболеваемостью Китая объявил о появлении новой ранее неизвестной инфекции. 16 января 2020 г. определена полная нуклеотидная последовательность генома возбудителя нового инфекционного заболевания, получившего название COVID-19, — вируса SARS-CoV-2 [18]. На основе данной последовательности отечественными специалистами в течение 7 сут были разработаны специфические праймеры, что позволило к моменту массового появления инфицированных COVID-19 на территории РФ (1 марта 2020 г.) организовать проведение диагностических исследований [19].

С начала января 2022 г. в России проходит 5-й подъем заболевания, данные о количестве заболевших (табл. 1) в ходе данной и предыдущих волн получены при использовании отечественными учеными наборов реагентов, отличающихся высокой чувствительностью и специфичностью.

В настоящее время в Российской Федерации разработаны и внедрены в практику отечественного здравоохранения различные наборы реагентов, основанных на ПЦР, иммуноферментном, иммунохроматографическом и иммунохемилюминисцентном методах анализа [2]. Впервые в практику отечественного здравоохранения внедрен набор реагентов для экспрессного выявления РНК возбу-

дителя SARS-CoV-2 методом петлевой изотермической амплификации LAMB-ПЦР-РВ, позволяющий получить результат в течение 15–30 мин [20].

По мере возникновения в ходе естественной эволюции вируса SARS-CoV-2 измененных вариантов возбудителя, обладающих комплексом новых свойств (табл. 2), возникает вопрос об эффективности ранее разработанных средств диагностики.

С помощью молекулярно-биологических и молекулярно-генетических методов проведено полногеномное изучение различных кладов и субкладов вируса SARS-CoV-2. На сегодняшний день в базе данных GISAID содержится информация о 5 607 105 геномных последовательностях SARS-CoV-2, а в базе данных GenBank — 2 523 048 последовательностях (по состоянию на 1 ноября 2021 г.). Наличие большого количества полногеномных последовательностей SARS-CoV-2 позволяет наблюдать эволюцию нового коронавируса, выявляя генетические мутации в нем [23].

При оценке различных вариантов вируса SARS-CoV-2, относящихся (по классификации ВОЗ) к группе «вызывающих опасения» [23], с помощью набора реагентов для выявления РНК возбудителя COVID-19, разработанного в ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России [24], установлено, что чувствительность метода ( $1,0 \times 10^3$  генов-эквивалентов РНК на 1 мл пробы) не снижается. Это достигнуто благодаря выбору участков для гибридизации праймеров, которые расположены в консервативной области генома вируса SARS-CoV-2.

**Анализ существующих средств профилактики и лечения COVID-19**

В настоящее время в мире для массового применения используется восемь видов вакцин, для которых полностью завершена III фаза клинических исследований (табл. 3).

Российская разработка стала первой в мире эффективной вакциной против новой коронавирусной инфекции COVID-19. Благодаря научной разработке сотрудников НИЦ ЭМ им. Гамалеи стало возможным организовать первые вакцинацию и ревакцинацию своего населения [26].

В ходе доклинической оценки вакцины «Гам-КОВИД-Вак» специалистами ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России были изучены вопросы безопасности, иммуногенности и протективности на адекватных животных моделях (обезьянах и сирийских хомячках). При этом выявлено, что введение как обоих компонентов вакцины, так и первого вызывает образование высокого уровня ИФА- и вируснейтрализующих антител на фоне отсутствия токсичности и АДЕ-эффекта.

**Таблица 1.** Эпидемиологические характеристики волн эпидемии COVID-19 в РФ. Данные с сайта [21]

Показатель	Характеристики показателей для волн эпидемии COVID-19				
	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Начало волны эпидемии	13.03.2020	08.09.2020	08.06.2021	16.09.2021	10.01.2022
Общая продолжительность волны эпидемии, сут	179	273	99	116	Волна эпидемии продолжается
Максимальная суточная заболеваемость в ходе волны, человек	11 699	29 935	25 576	41 355	203 949
Число заболевших в ходе волны, человек	1 036 246	4 109 597	2 068 677	3 452 159	Волна эпидемии продолжается
Средняя заболеваемость в ходе волны, чел./сут	5789	15 053	20 896	29 760	
Общее число заболевших в РФ по завершении волны, человек	1 036 246	5 145 843	7 214 520	10 666 679	

**Таблица 2.** Характеристики штаммов (линии, вариантов) вируса SARS-CoV-2, относящихся к группе «вызывающих опасения» (по классификации ВОЗ) [22, 23]

Вариант вируса SARS-CoV-2	Линия	Место и время первичного выделения	Аминокислотные замены в S-белке вируса SARS-CoV-2	Сведения о распространении вызываемого заболевания
<i>Варианты, вызвавшие массовые подъемы заболеваемости населения России COVID-19</i>				
Исходный	B1	Ухань, декабрь 2019 г.	—	Исходный вариант B1 является этиологическим агентом 1-го и 2-го подъемов заболеваемости в России
Дельта	B.1.617	Индия, октябрь 2020 г.	L452R, T478K, P681R	Вариант «дельта» является наиболее вирулентным для человека. Этиологический агент 3-го и 4-го подъемов COVID-19 в России
Омикрон	B.1.1.529	ЮАР, ноябрь 2021 г.	A67V, del 69-70, T95S, G142D, del 143-145, DEL211, L212I, ins 214EPE, G339D, S371L, S373P, S375F, K417N, N440K, G446S, S477N, T478K, E484A, Q493R, G496S, Q498R, N501Y, Y505H, T547K, D614G, H655Y, N679K, P681H, N764K, D796Y, N856K, Q954H, N969K, L981F	Вариант «омикрон» наиболее заразен для человека. В настоящее время является ведущим агентом пандемии COVID-19. Этиологический агент 5-го подъема COVID-19 в России
<i>Варианты, вызвавшие единичные случаи заболеваемости населения России COVID-19</i>				
Бета	B.1.351	ЮАР, май 2020 г.	N501Y, K417N, E484K	Штамм является доминантным вариантом вируса SARS-CoV-2 в ЮАР и основным агентом 2-го подъема пандемии COVID-19 на юге Африки
Гамма	B.1.1.248 (P1)	Бразилия, октябрь 2020 г.	K417T, E484K, N501Y, D614G	Крупные вспышки заболевания в Бразилии регистрировались в октябре 2020 г.
Альфа	B.1.1.7	Великобритания, октябрь 2020 г.	Δ69-70, N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H	С появлением данного варианта связан резкий рост заболеваемости COVID-19 среди лиц старше 60 лет в Европе
	20A.EU1	Испания, ноябрь 2020 г.	Δ69-70, A222V, D614G	В конце 2020 — начале 2021 г. штамм 20A. EU1 был доминирующим в странах ЕС
Гамма	B.1.525	Великобритания, декабрь 2020 г.	Δ69-70, E484K, D614G, Q677H, F888L	Штамм был обнаружен в Великобритании, странах ЕС, Нигерии, Гане, Иордании, Японии, Сингапуре, Австралии, Канаде, США. В России регистрировались единичные случаи заболевания

В ходе дальнейших исследований была изучена корреляция между уровнями ИФА-антител и вируснейтрализующих антител в крови иммунизированных вакциной «Гам-КОВИД-Вак», показано, что коэффициент корреляции находится в диапазоне от 0,67 до 0,84 (табл. 4).

Из литературы известно, что за протективность отвечают именно вируснейтрализующие антитела. Поэтому в ходе исследований установлено, что минимальный уровень образования ВНА (10–20) соответствует титру 1:3200. В пользу этого свидетельствуют результаты выявления ВНА в пересчете на ВАУ.

Важно отметить, что по вируснейтрализующей активности положительный ответ наблюдается у 90,4% иммунизированных обоими компонентами «Гам-КОВИД-Вак», а наличие ИФА-антител показано у 93,5% вакцинированных.

Результаты изучения титра ВНА в отношении пяти вариантов вируса SARS-CoV-2 свидетельствуют о том, что показатели ВНА иммунных сывороток, включая индийский вариант «дельта», подтверждают иммунологическую эффективность вакцины «Гам-КОВИД-Вак» (табл. 5).

Таблица 3. Характеристики вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации (цит. по [25])

Наименование вакцины	Разработчик вакцины	Характеристики вакцины						
		Вид вакцины	Биотехнологическая платформа	Количество доз	Эффективность, %	Температура хранения, °С	Количество иммунизированных, фаза III КИ	Количество заболевших, фаза III КИ, в том числе в группе плацебо
Гам-КОВИД-Вак	ФГБУ «НИЦЭМ»	Векторная рекомбинантная вакцина	Аденовирусные векторы Ад 26 и Ад 5, содержащие вставку гена S-белка вируса SARS-CoV-2	2	92		19 886	78 (62)
			Аденовирусный вектор Ад 26, содержащий вставку гена S-белка вируса SARS-CoV-2	1	57–72	–18	43 783	232 (165)
ChAdOx1-S (AZD1222)	Astra Zeneca	РНК-вакцина	Аденовирусный вектор ChAdOx1 nCoV-19, содержащий вставку гена S-белка вируса SARS-CoV-2	2	62–90		40 000	Н/д
BNT162b2	PfizerBioNTech		Липидные наночастицы, содержащие mРНК		–70	170 (162)		
mRNA1273	Moderna	Инактивированная вакцина	Инактивированный вирус SARS-CoV-2	2	95		30 000	95 (90)
BBIBP-CorV	Sinopharm				79			
CoronaVac	Sinovac Biotech	Субъединичная пептидная вакцина	Рекомбинантный S-белок вируса SARS-CoV-2, наночастицы с адьювантом		50–97	2–6		Н/д
NVX-CoV2373	Novavax				89			

**Таблица 4.** Результаты сравнительного изучения уровня ИФА-антител и вируснейтрализующих антител в крови вакцинированных «Гам-КОВИД-Вак» ( $n = 447$ )

Диапазон титра антител в реакции нейтрализации	ВНА (обратная величина), $X_{cp} \pm \sigma$	ИФА (обратная величина), $X_{cp} \pm \sigma$	Концентрация IgG в ИФА (BAU/мл), $X_{cp} \pm \sigma$
0	0±0	223,00±56	11,7±2,7
1–10	6,7±0,2	1831,00±212	91,5±9,3
10–20	14,5±0,3	4301±740	215,2±32,0
20–40	29,3±0,6	3995,00±416	249,4±17,9
40–80	57,8±1,9	8063,00±1422	403,1±56,1
80–160	114,4±3,8	14 023,00±2325	588,2±89,0
160–320	229,5±11,2	14 763,64±3011	701,2±96,2
320–640	449,1±26,4	11 764,55±3040	738,2±120,5
>640	18 46,5±738,6	14 933,00±7315	746,6±298,8

**Таблица 5.** Результаты изучения титра ВНА в реакции нейтрализации с пятью вариантами вируса SARS-CoV-2 ( $n = 30$ )

Вариант вируса SARS-CoV-2	Количество уникальных мутаций в S-белке (общее количество)	Обратная величина среднего геометрического титра ВНА	Кратность снижения вируснейтрализующей активности сыворотки, $X_{cp} \pm \sigma$
Вариант В «исходный» В.1	—	125,5	— (Вариант сравнения)
Британский «альфа» В.1.1.7	4 (11)	88,8	1,4±0,8
Южно-африканский «бета» В.1.351	6 (10)	28,2	4,5±4,2
Бразильский «гамма» P.1	8 (12)	41,4	3,0±2,9
Индийский «дельта» В.1.617	7 (10)	45,9	2,7±2,3

В ходе пандемии COVID-19 проводится разработка медицинских средств защиты нового поколения. ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России разработан препарат «МИР-19», являющийся потенциальным средством лечения заболевания. Препарат основан на технологии малых интерферирующих РНК (миРНК) и содержит миРНК siR-7-EM, предположительно обладающую противовирусным действием за счет блокирования гена, кодирующего РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) вируса SARS-CoV-2 [27].

Следует указать, что защитное действие препарата при проведении доклинических испытаний было установлено при использовании обоснованной специалистами ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России экспериментальной модели — сирийских хомячков.

Согласно заявлениям разработчиков «МИР-19», препарат эффективен против всех известных вариантов вируса SARS-CoV-2, в том числе и варианта «дельта» [28]. Полученные в ходе доклинических исследований «МИР-19» результаты позволили рекомендовать его для проведения клинических исследований.

Одним из важных элементов неспецифической защиты являются противовирусные химиопрепараты, которые всегда используются в схемах профилактики и лечения SARS-CoV-2. В ходе проведенных за рубежом исследований установлена высокая противовирусная эффективность таких препаратов, относящихся к классу аномальных нуклеозидов, как ремдесивир [29] и фавипиравир [30].

В доклинических исследованиях производимых в РФ дженериков фавипиравира (авифавира, арепливира и ко-

ронавира) при использовании в качестве экспериментальных модельных животных сирийских хомячков, инфицированных вирусом SARS-CoV-2 в дозе 5lg БОЕ, при оценке влияния химиопрепаратов на уровень вирусной нагрузки в органе-мишени (легкие животных) установлено, что все три препарата на 4–6-е сут заболевания эффективно подавляют репликацию возбудителя ( $p < 0,05$ ).

#### **Эффективность дезинфицирующих средств в отношении вируса SARS-CoV-2**

Дезинфекционные мероприятия, направленные на предотвращение трансмиссии вируса SARS-CoV-2, начали проводиться непосредственно вскоре после информации о распространении заболевания. При этом, хотя длительность выживания вируса SARS-CoV-2 на различных поверхностях была неизвестна, предполагалось, что по этому параметру он схож с другими представителями семейства коронавирусов, в частности с вирусами SARS-CoV-1 и MERS-CoV, которые сохраняют жизнеспособность на поверхностях от нескольких часов до нескольких дней. Конкретные сроки зависят от ряда условий (например, типа поверхности, температуры и влажности окружающей среды). Поэтому важны вопросы оценки эффективности существующих и вновь разрабатываемых средств и методов дезинфекции. В ходе экспериментальных исследований показана эффективность обычно применяемых дезинфектантов (табл. 6). Как следует из представленных данных, традиционные средства дезобработки сохраняют эффективность и в отношении вируса SARS-CoV-2.

Таблица 6. Результаты изучения эффективности дезинфицирующих средств

Вид дезинфектанта по химическому составу [31]	Действующее вещество	Концентрация действующего вещества, %	Полнота инаktivации при традиционных способах применения
Хлорактивные	Хлорамин Б	Активного хлора — не менее 3,0	100%
	Гипохлорит кальция (натрия)	Активного хлора — не менее 0,5	
Кислородактивные (окислители)	Перекись водорода	Не менее 3	
Спиртовые	Этиловый спирт	Не менее 75 по массе	
Альдегидные	Водный раствор формальдегида (формалин), глутаровый альдегид	Не менее 0,8–1,6	
На основе щелочей	Гидроксид натрия	Не менее 4	

### Заключение

Мероприятия по борьбе с распространением пандемии COVID-19 на территории Российской Федерации включают разработку и применение эффективных отечественных молекулярно-биологических, иммунохимических и иммунохроматографических диагностических наборов, вакцины «Гам-КОВИД-Вак», препарата «МИП-19», аналогов фавипиравира — химиопрепаратов арепливира, авифавири, коронавири, а также традиционных средств дезинфекции.

В научно-исследовательских учреждениях России осуществляются широкомасштабные геномные исследования, направленные на своевременный мониторинг новых значимых кладов (субкладов) с целью создания диагностических наборов и лечебно-профилактических препаратов в отношении COVID-19. Уникальные (среди коронавирусов) способности к трансмиссии вируса SARS-CoV-2 от человека к человеку обусловлены особенностями структурной организации S-белка. В ходе естественной эволюции вируса SARS-CoV-2 к новому хозяину выявлено большое количество вариантов генома, отличающихся от исходного вируса определенным количеством нуклеотидных замен. Вновь выявляемые варианты вируса SARS-CoV-2 ВОЗ может классифицировать как «вызывающие опасения» или «представляющие интерес».

В настоящее время ведущий агент пандемии — вариант «омикрон», который является наиболее заразным из всех известных вариантов вируса SARS-CoV-2. Более

легкая форма течения заболевания не позволит снизить нагрузку на здравоохранение вследствие резкого роста заболеваемости. Так, если максимальный показатель суточной заболеваемости в России до возникновения варианта «омикрон» составлял 41 355 человек, то после появления указанного варианта данный показатель повысился в 5 раз (203 949 человек) [21].

Возможность спонтанного появления новых более вирулентных (или способных преодолевать специфический иммунитет) вариантов вируса SARS-CoV-2 и в дальнейшем будет представлять перманентную угрозу для здравоохранения.

### Дополнительная информация

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

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют, что рукопись подготовлена при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

**Участие авторов.** Г.Г. Онищенко — определение основной идеи работы, подготовка заключительного варианта статьи; С.В. Борисевич — анализ и интерпретация данных, редактирование текста. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

- Брико Н.И., Покровский В.И. *Эпидемиология: учебник.* — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 368 с. [Briko NI, Pokrovskij VI. *Epidemiologiya: uchebnik.* Moskva: GEOTAR-Media; 2015. 368 s. (In Russ.)]
- Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России. Available from: <https://www.regmed.ru/> (accessed: 10.12.2021).
- Патент № 2263144 «Штамм СоД вируса тяжелого острого респираторного синдрома рода Coronsvirus, предназначенный для разработки средств и методов биологической защиты». [Patent No. 2263144 “Shtamm SoD virusa tyazhelogo ostrogo respiratornogo sindromaroda Coronsvirus, prednaznachennyj dlya razrabotki sredstv I metodov biologicheskoy zashchity”. (In Russ.)]
- Патент № 2325436 «Состав агарового покрытия для титрования методом негативных колоний коронавируса — возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома». [Patent No. 2325436 “Sostav agarovogo pokrytiya dlya titrovaniya metodom negativnyh kolonij koronavirusa – vozбудitelya tyazhelogo ostrogo respiratornogo sindroma”. (In Russ.)]
- Патент № 2280288 «Способ моделирования заболевания тяжелого острого респираторного синдрома у экспериментальных животных». [Patent No. 2280288 “Sposob modelirovaniya zaboлевaniya tyazhelogo ostrogo respiratornogo sindroma u eksperimental’nyh zhivotnyh”. (In Russ.)]
- Логонова С.Я., Шукина В.Н., Борисевич С.В., и др. Разработка способа моделирования заболевания, вызываемого

- вирусом тяжелого острого респираторного синдрома // *Молекулярная медицина*. — 2009. — № 5. — С. 31–36. [Loginova SYa, Shchukina VN, Borisevich SV, i dr. Razrabotka sposoba modelirovaniya zabolevaniya, vyzyvaemogo virusom tyazhelogo ostromo respiratornogo sindroma // *Molekulyarnaya Medicina*. 2009;5:31–36. (In Russ.)]
7. Хамитов Р.А., Логинова С.Я., Шукина В.Н., и др. Противовирусная активность арбидола и его производных в отношении возбудителя тяжелого острого респираторного синдрома в культурах клеток // *Вопросы вирусологии*. — 2008. — № 4. — С. 9–13. [Hamitov RA, Loginova SYa, Shchukina VN, i dr. Protivovirusnaya aktivnost' arbidola i ego proizvodnyh v otnoshenii vzbuditelya tyazhelogo ostromo respiratornogo sindroma v kul'turah kletok // *Voprosy virusologii*. 2008;4:9–13. (In Russ.)]
  8. Шукина В.Н., Логинова С.Я., Борисевич С.В., и др. Опыт эмпирического лечения тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом IV генотипа // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2011. — № 7–8. — С. 42–46. [Shchukina VN, Loginova SYa, Borisevich SV, i dr. Experience with Empirical Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Due to Coronavirus, Genotype IV // *Antibiotiki i Himioterapiya*. 2011;56(7–8):42–46. (In Russ.)]
  9. Логинова С.Я., Шукина В.Н., Борисевич С.В., и др. Изучение эффективности ларифана при экспериментальной форме тяжелого острого респираторного синдрома // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2019. — № 5–6. — С. 13–17. [Loginova SYa, Shchukina VN, Borisevich SV, et al. Studying the Effectiveness of Lariphan® in the Experimental Form Severe Acute Respiratory Syndrome // *Antibiotiki i Himioterapiya*. 2019;64(5–6):13–17. (In Russ.)]
  10. Логинова С.Я., Шукина В.Н., Борисевич С.В., и др. Изучение эффективности Арбидола® при экспериментальной форме тяжелого острого респираторного синдрома // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2019. — № 7–8. — С. 19–23. [Loginova SYa, Shchukina VN, Borisevich SV, i dr. Analysis of Arbidol® Efficiency against an Experimental form of Severe Acute Respiratory Syndrome // *Antibiotiki i Himioterapiya*. 2019;7–8:19–23. (In Russ.)] doi: 10.24411/0235-2990-2019-10039
  11. Логинова С.Я., Шукина В.Н., Борисевич С.В., и др. Изучение эффективности Ридостина® при экспериментальной форме тяжелого острого респираторного синдрома // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2019. — № 11–12. — С. 40–43. [Loginova SYa, Shchukina VN, Borisevich SV, et al. Studying the Effectiveness of Ridostin® in the Experimental Form of Severe Acute Respiratory Syndrome // *Antibiotiki i Himioterapiya*. 2019;64(11–12):40–43. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1016/0235-2990-2019-64-11-12-31-34>
  12. Логинова С.Я., Шукина В.Н., Борисевич С.В., и др. Изучение эффективности рибавирина при экспериментальной форме тяжелого острого респираторного синдрома // *Антибиотики и химиотерапия*. — 2020. — № 1–2. — С. 15–20. [Loginova SYa, Shchukina VN, Borisevich SV, et al. Studying the Effectiveness of Ribavirin® in the Experimental Form of Severe Acute Respiratory Syndrome // *Antibiotiki i Himioterapiya*. 2020;65(1–2):15–20. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-1-2-21-26>
  13. Тест-система для выявления РНК вируса птичьего гриппа H5N1 методом обратной транскрипции — полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР). [Test-sistemadlyavyavleniya RNK virusaptych'egogrippa H5N1 metodomobratnojtranskripcii — polimeraznojcepnojreakcii (OT-PCR). (In Russ.)]
  14. Ковыршина А.В., Должикова И.В., Гроусова Д.М., и др. Комбинированная векторная вакцина для профилактики ближневосточного респираторного синдрома индуцирует формирование длительного протективного иммунного ответа к коронавирусу БВР-КОВ // *Иммунология*. — 2020. — Т. 41. — № 2. — С. 35–43. [Kovyrshina AV, Dolzhikova IV, Grousova DM, et al. A heterologous virus-vectored vaccine for prevention of Middle East respiratory syndrome induces long protective immune response against MERS-CoV. *Immunology*. 2020;41(2):135–143. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-135-143>
  15. Должикова И.В., Гроусова Д.М., Зубкова О.В., и др. Доклинические исследования иммуногенности, протективности и безопасности комбинированной векторной вакцины для профилактики Ближневосточного респираторного синдрома // *Acta Naturae (русскоязычная версия)*. — 2020. — № 3(46). — С. 114–123. [Dolzhikova IV, Grousova DM, Zubkova OV, et al. Preclinical studies of immunogenicity, protectivity, and safety of the combined vector vaccine for prevention of the middle east respiratory syndrome. *Acta Naturae (Russian version)*. 2020;3(46):114–123. (In Russ.)]
  16. Набор реагентов для выявления и идентификации РНК вирусов Эбола (Заир, Судан) и Марбург методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ОМ-Скрин-Эбола Заир/Эбола Судан//Марбург/РВ) по ТУ 9398-004-46395995-2013. [Nabor reagentov dlya vyavleniya i identifikacii RNK virusov Ebola (Zair, Sudan) i Marburg metodom polimeraznoj cepnojreakcii v real'nom vremeni (OM-Skrin-EbolaZair/EbolaSudan//Marburg/RV) po TU 9398-004-46395995-2013. (In Russ.)]
  17. Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tuhvatulin AI, et al. Safety and immunogenicity of GameVac-COMBI, a heterologous VSV- and AD5-vectored Ebola vaccine: an open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):613–620. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1238535>
  18. Wuhan seafood market pneumonia virus isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. NCBI Reference Sequence: NC\_045512.1. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2020.
  19. Набор реагентов для выявления РНК коронавируса 2019-nCoV методом полимеразной цепной реакции в реальном времени «ПЦР-РВ-2019-nCoV» по ТУ 20.59.52-014-08534994-2020. [Nabor reagentov dlya vyavleniya RNK koronavirusa 2019-nCoV metodom polimeraznoj cepnoj reakcii v real'nomvremeni "PCR-RV-2019-nCoV" po TU 20.59.52-014-08534994-2020. (In Russ.)]
  20. Набор реагентов для обнаружения РНК SARS-CoV-2 методом петлевой изотермической амплификации в реальном времени (КовиГен-LAMP) по ТУ 21.20.23-007-08534994-2021. [Nabor reagentov dlya obnaruzheniya RNK SARS-CoV-2 metodom petlevoj izotermicheskoj amplifikacii v real'nom vremeni (KoviGen-LAMP) po TU 21.20.23-007-08534994-2021. (In Russ.)]
  21. Статистика вакцинации от коронавируса // GOGOV — о главном в России без политики. Available from: <https://gogov.ru/covid-v-stats/world> (accessed: 14.02.2022).
  22. Classification of Omicron (B.1.1.529): SARS-CoV-2 Variant of Concern. World Health Organization. 26 November 2021. Available from: [https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-\(b.1.1.529\)-sars-cov-2-variant-of-concern](https://www.who.int/news/item/26-11-2021-classification-of-omicron-(b.1.1.529)-sars-cov-2-variant-of-concern)
  23. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, technical briefing 29 (PDF) (Briefing). Public Health England. 26 November 2021. GOV-10481. Archived (PDF) from the original on 27 November 2021. Retrieved 26 November 2021.
  24. Алексеев Я.И., Борисевич С.В., Варламов Д.А., и др. Набор реагентов для выявления РНК вируса SARS-CoV-2, возбудителя нового коронавирусного заболевания COVID-2019, методом обратной транскрипции — полимеразной цепной реакции в реальном времени. Патент РФ № 2732608 с приоритетом от 09.04.2020. [Alekseev YaI, Borisevich SV, Varlamov DA, i dr. Nabor reagentov dlya vyavleniya RNK virusa SARS-CoV-2, vzbuditelya novogo koronavirusnogo zabolevaniya COVID-2019, metodom obratnoj transkripcii — polimeraznoj-cepnojreakcii v real'nom vremeni. Patent RF No. 2732608 s prioritetom ot 09.04.2020. (In Russ.)]

25. Онищенко Г.Г., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., и др. Вакцинация против COVID-19: возникающие вопросы и будущие перспективы // *Вестник РАМН*. — 2021. — Т. 76. — № 6. — С. 652–660. [Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, et al. Vaccination Against COVID-19: Emerging Issues and Future Prospects. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(6):652–660. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1672>
26. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, et al. Safety and immunogenicity of an RAD26 and RAD5 vector-based heterologous prime boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomized phase ½ studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–897. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
27. Дмитриев Р.А. «МИР 19»: новый препарат для лечения коронавируса. Российское лекарство от ковида взяло на вооружение мощную технологию РНК-интерференции // *Mosmedpreparaty.ru*. 23 декабря 2021 г. Available from: <https://mosmedpreparaty.ru/news/38751> (accessed: 24.12.2021).
28. Плавская Е.В. В ФМБА рассказали о ходе испытаний препарата от коронавируса «Мир-19» // *Известия*. 2021. 2 сент. Available from: <https://iz.ru/1215993/2021-09-02/v-fmba-rasskazali-o-khode-ispytanii-preparata-ot-koronavirusa-mir-19> (accessed: 05.11.2021).
29. Tu YF, Chien CS, Yarmishyn AA, et al. A review of SARS-CoV-2 and the ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7):2657. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms2107657>
30. Siegel D, Hui HC, Doerffler E, et al. Discovery and Synthesis of a Phosphoramidate Prodrug of a Pyrrolo[2,1-f][triazin-4-amino] Adenine C-nucleoside (GS-5734) for the Treatment of Ebola and Emerging Viruses. *J Med Chem*. 2017;60(5):1648–1661. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01594>
31. Классификация дезинфицирующих средств (в зависимости от химического строения). Available from: <https://helpiks.org/7-44096.html> (accessed: 14.02.2022).

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Борисевич Сергей Владимирович**, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Sergey V. Borisevich*, PhD in Biology, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 141306, Московская область, Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, д. 11 [**address:** 11 Oktyabr'skaya str., 141306, Sergiev Posad-6, Moscow region, Russia]; **e-mail:** 48snii@mil.ru, **SPIN-код:** 5753-3400, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

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

Р.Ю. Абдуллаев<sup>1</sup>, О.Г. Комиссарова<sup>1,2</sup>, О.Р. Терентьева<sup>1</sup><sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза,  
Москва, Российская Федерация<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова,  
Москва, Российская Федерация

## Маркеры обмена железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией

**Обоснование.** Выяснение природы нарушения обмена железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, является важной задачей современной фтизиатрии, поскольку, с одной стороны, дефицит железа может оказать отрицательное влияние на течение туберкулезного процесса, а с другой — возмещение дефицита железа, необходимое при железодефицитной анемии, может оказаться вредным при анемии хронических больных, создавая ситуацию перегрузки железом, способствуя репликации *M. tuberculosis* и увеличивая их вирулентность. **Цель исследования** — изучить в сравнительном аспекте изменения маркеров обмена железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции. **Методы.** В исследование были включены 284 больных туберкулезом, которые были разделены на две группы. В первую группу вошел 141 больной туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (группа ТБ/ВИЧ). Группу сравнения составили 143 больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции (группа ТБ). Оценку обеспеченности организма железом проводили по показателям концентрации сывороточного железа, трансферрина (ТФ) и ферритина (ФТ). Также определяли показатели клинического анализа крови. Исследование проводили отдельно у мужчин и женщин, поскольку показатели метаболизма железа у здоровых мужчин и женщин существенно различаются. **Результаты.** Было обнаружено, что у больных ТБ/ВИЧ мужчин снижение сывороточного железа меньше нижней границы нормы имело место в 47,6%, а в группе ТБ — в 27,3% случаев ( $p < 0,01$ ). Концентрация ТФ в сыворотке крови в группе больных ТБ/ВИЧ мужчин снижалась в 69,9%, а в группе больных ТБ — в 31,2% случаев ( $p < 0,01$ ). Уровень ФТ в группе больных ТБ/ВИЧ повышался в 19,4%, а в группе ТБ — в 8,3% случаев ( $p < 0,05$ ). У женщин снижение уровня железа в группе больных ТБ/ВИЧ наблюдали в 39,5%, а в группе ТБ — лишь в 2,2% случаев ( $p < 0,01$ ), снижение уровня ТФ наблюдали соответственно в 55,2 и 24,3% ( $p < 0,01$ ). У 15,7% больных ТБ/ВИЧ женщин и у 10,6% больных ТБ наблюдалось снижение уровня ферритина ниже 15 нг/мл. Анализ частоты изменений показателей клинического анализа крови как у мужчин, так и у женщин свидетельствовал о гипохромном характере анемии. Были выявлены отрицательная связь между содержанием железа и уровнем СРБ, а также тесные и прямые корреляции между уровнями ФТ и СРБ. **Заключение.** Анализ уровня маркеров обмена железа у обследованных групп больных позволил заключить, что у мужчин во всех случаях снижение железа было обусловлено не истинным дефицитом железа, а перераспределением его в организме в рамках системного воспалительного ответа. Вместе с тем у небольшого количества женщин, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и туберкулезом без ВИЧ-инфекции, выявлялось значительное снижение уровня ферритина, что свидетельствовало о наличии у них истинного дефицита железа.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, железо, трансферрин, ферритин, гемоглобин

**Для цитирования:** Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Терентьева О.Р. Маркеры обмена железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией. Вестник РАМН. 2022;77(3):181–188. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1566>

### Обоснование

Железо является одним из важных микроэлементов для организма человека. Наличие достаточного количества железа в организме необходимо в первую очередь для синтеза гема и, следовательно, адекватного кроветворения. Кроме того, железо входит в состав цитохромов, участвующих в процессах энергообеспечения организма, присутствует в активных центрах ряда антиоксидантных ферментов (каталазы, пероксидазы), участвует в биосинтезе ДНК и делении клеток [1–3]. Также железо участвует в реакции Фентона, обеспечивающей процессы свободнорадикального окисления, которые служат механизмом бактерицидной защиты при инвазии инфекционного возбудителя [4]. В то же время железо способно обусловить в разной степени выраженный повреждающий эффект по отношению к собственным тканям хозяина [1, 5, 6].

Одним из частых спутников туберкулеза является анемия. По данным ряда авторов, анемия у больных туберкулезом выявлялась с частотой от 32,0 до 86,0% [5, 7–9]. Анемия и обусловленная ею гипоксия тканей оказывают негативное влияние на состояние защитных и компенсаторных систем организма больного, тем са-

мым утяжеляя течение заболевания и тормозя репаративные процессы [8, 10].

Как правило, анемия при туберкулезе является гипохромной. По своей природе она может быть либо железодефицитной, либо перераспределительной, определяемой как «анемия хронических больных» [1, 2, 8, 11]. Последняя связана не с истинным дефицитом железа, а с перемещением его из крови в клетки тканевой макрофагальной системы, где происходит жесткая конкуренция за ионы железа между самими клетками и фагоцитированными ими *M. tuberculosis* (МБТ), поскольку железо является фактором репликации и вирулентности МБТ [4, 12, 13].

Основной причиной анемии (помимо регулярных кровопотерь) является нарушение синтеза гемоглобина, который может быть нарушен на пути синтеза как гема, так и глобина [1, 3]. Последнее относится к довольно редким явлениям и бывает обусловлено либо генетическим дефектом (талассемия), либо глубоким поражением белкосинтетической функции печени. Основным же механизмом возникновения анемии (как правило, гипохромной) является нарушение синтеза гема в результате недостаточного поступления железа в кроветворные органы вследствие как истинного дефицита железа в организме,

так и перераспределения его в клетки макрофагальной системы при воспалительных и опухолевых процессах [3, 10].

Опубликовано несколько работ по теме обмена железа при туберкулезе [7, 8, 10, 14]. Данные, относящиеся к метаболизму железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, единичны и носят фрагментарный характер [5, 15]. Выяснение природы анемии у этой категории пациентов является важной задачей, поскольку, с одной стороны, дефицит железа может оказать отрицательное влияние на течение процесса, а с другой — возмещение дефицита железа, необходимое при железодефицитной анемии, может оказаться вредным при анемии хронических больных, создавая ситуацию перегрузки железом и поставляя в избытке ионы железа, способствующие репликации МБТ и тем самым увеличивающие их вирулентность. Также представляет большой интерес сравнительный анализ изменений маркеров железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции. У последних чаще выявляется перераспределительная анемия [8].

Целью исследования явилось изучение в сравнительном аспекте изменения маркеров обмена железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без нее.

## Методы

### Дизайн исследования

Одномоментное, проспективное поперечное исследование серии случаев.

### Критерии соответствия

#### Критерии включения:

- возраст пациентов старше 18 лет;
- группа ТБ/ВИЧ: установлен диагноз туберкулеза с сочетанной ВИЧ-инфекцией на основании нахождения

в мокроте методом микроскопии и посева МБТ, ДНК МБТ-молекулярно-генетическими методами, а также антител к ВИЧ-инфекции в крови;

- группа ТБ: установлен диагноз туберкулеза на основании нахождения в мокроте методом микроскопии и посева МБТ, ДНК МБТ- молекулярно-генетическими методами.

#### Критерии исключения:

- наличие у пациентов других заболеваний (сахарный диабет, онкологические и системные заболевания);
- беременные женщины.

На момент взятия крови женщин, находящихся в критических днях менструального цикла, мы также исключали из исследования.

### Условия проведения

Клиническое исследование больных, а также исследование маркеров обмена железа было выполнено в ФГБНУ «ЦНИИТ» и Ханты-Мансийском клиническом противотуберкулезном диспансере.

### Продолжительность исследования

В исследование были включены пациенты, наблюдавшиеся в период с 2017 по 2019 г.

### Описание медицинского вмешательства

Забор крови утром натощак из кубитальной вены в объеме 10 мл однократно.

### Основной исход исследования

Исследование концентрации сывороточного железа (Fe), трансферрина (ТФ) и ферритина (ФТ), количество эритроцитов, уровень гемоглобина, показатели среднего объема эритроцитов (MCV), среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH), средней концентрации гемоглобина в эритроците (MCHC) и относительной

R.Y. Abdullaev<sup>1</sup>, O.G. Komissarova<sup>1,2</sup>, O.R. Terentyeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central Tuberculosis Research Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Iron Metabolism Markers in Patients with Tuberculosis Combined with HIV Infection

**Background.** Changes of iron metabolism in patients with tuberculosis combined with HIV infection is an important task of physiology, since, on the one hand, iron deficiency can have a negative effect on the course of the tuberculous process. On the other hand, compensation for iron deficiency may be creating an iron overload situation, promoting replication of *M. tuberculosis*. **Aims** — to study in a comparative aspect, changes in iron metabolism markers in patients with tuberculosis combined with HIV infection and without it. **Methods.** The study included 284 tuberculosis patients who were divided into 2 groups. The first group included 141 patients with tuberculosis combined with HIV (TB/HIV group). The comparison group consisted of 143 tuberculosis patients without HIV (TB group). The assessment of the body's iron supply was carried out in terms of the concentration of serum iron, transferrin (TF), and ferritin (FT). The study was conducted separately in men and women, since the indicators of iron metabolism in healthy men and women differ significantly. **Results.** It was found that in men with TB/HIV patients, the decrease in serum iron less than the lower limit of the norm took place in 47.6%, and in the TB group — in 27.3% of cases ( $p < 0.01$ ). The concentration of TF in the blood serum in the group of TB/HIV patients in men decreased in 69.9%, and in the group of TB patients — in 31.2% of cases ( $p < 0.01$ ). The level of FT in the TB/HIV group increased in 19.4%, and in the TB group — in 8.3% of cases ( $p < 0.05$ ). In women, a decrease in iron levels in the group of TB/HIV patients was observed in 39.5%, and in the TB group — only in 2.2% of cases ( $p < 0.01$ ), a decrease in the level of TF was observed in 55.2% and 24.3% ( $p < 0.01$ ). A decrease in ferritin levels below 15 ng/ml was observed in 15.7% of women with TB/HIV and in 10.6% of TB patients. A negative relationship was found between iron content and CRP levels. **Conclusion.** The results of studied made it possible to conclude that in all cases the decrease in iron was caused not by a true deficiency of iron, but by its redistribution in the body. At the same time, a small number of women with tuberculosis combined with HIV infection and tuberculosis without HIV infection showed a significant decrease in ferritin levels, which indicated that they had a true iron deficiency.

**Keywords:** tuberculosis, HIV infection, iron, transferrin, ferritin, hemoglobin

**For citation:** Abdullaev RYu, Komissarova OG, Terentyeva OR. Iron Metabolism Markers in Patients with Tuberculosis Combined with HIV Infection. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(3):181–188. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1566>

ширины распределения эритроцитов по объему, стандартное отклонение (RDW–SD) проводили у 284 больных туберкулезом.

### Анализ в подгруппах

Все пациенты с туберкулезом были разделены на две группы: в первую включен 141 больной туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (группа ТБ/ВИЧ), во вторую — 143 пациента с туберкулезом без ВИЧ-инфекции (группа ТБ).

### Методы регистрации исходов

Уровень железа определяли фотометрическим, а ТФ и ФТ — иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе. Маркеры клинического анализа крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе. Диапазон нормальных значений исследованных показателей обмена железа и клинического анализа крови был установлен нами при исследовании здоровых добровольцев — 28 мужчин и 19 женщин. Поскольку нормальные значения исследованных показателей метаболизма железа у здоровых мужчин и женщин существенно различаются, обработку результатов, полученных при исследовании больных туберкулезом легких, проводили отдельно для мужчин и женщин.

Для оценки наличия и выраженности системного воспалительного ответа проводили количественное определение С-реактивного белка (СРБ) иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе.

### Этическая экспертиза

Все исследования проводились в соответствии с требованиями биомедицинской этики согласно Женевской конвенции о правах человека (1997 г.) и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2000 г.). Проведение данного исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза» от 2 февраля 2017 г. № 02-01. У всех пациентов получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ Microsoft Excel. Для каждой группы вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ) и ошибку среднего ( $m$ ). Проверку гипотезы о равенстве средневыворочных величин при их нормальном распределении проводили, используя  $t$ -критерий Стьюдента или критерий суммы рангов Уилкоксона, Манна–Уитни для количественных данных с распределением, отличным от нормального. Для оценки достоверности различий в частоте признаков сравниваемых выборок в зависимости от их размера использовался критерий  $\chi^2$  Пирсона или  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. Для выявления риска развития события в сравниваемых группах применяли расчет отношения шансов (ОШ), соответствующих 95%-х ДИ,  $p$ -уровень значимости. Связь между изучаемыми показателями выявляли с помощью коэффициента корреляции ( $r$ ) Пирсона при нормальном распределении сравниваемых выборок или коэффициента корреляции Спирмена при ненормальном распределении или малых размерах выборок. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Объекты (участники) исследования

Из обследованных 284 больных туберкулезом в первую группу вошли 141 больной туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, а во вторую группу — 143 пациента с туберкулезом без ВИЧ-инфекции. В обеих группах преобладали мужчины. Мужчин в первой группе было 103 (73,0%), во второй — 96 (67,1%). Женщин было соответственно 38 (27,0%) и 47 (32,9%). Возраст больных в первой группе колебался от 20 до 63, а во второй — от 21 до 62 лет. Клиническая характеристика обследованных групп больных показала, что в группе больных с ВИЧ-инфекцией впервые выявленный туберкулез был диагностирован у 50 (35,5%) пациентов, а в группе больных без ВИЧ-инфекции — у 52 (36,4%), ранее леченный туберкулез — соответственно у 72 (51,1%) и 70 (48,9%), рецидивы — соответственно у 19 (13,4%) и 21 (14,7%) больных. В группе больных с ВИЧ-инфекцией преобладали больные диссеминированным туберкулезом легких (65,2%). Инфильтративный туберкулез наблюдался в 26,9% случаев, фиброзно-кавернозный — в 4,3%, очаговый туберкулез — в 3,5% случаев. В группе больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции преобладали больные инфильтративным туберкулезом легких (43,3%). Фиброзно-кавернозный туберкулез наблюдался у 18,9%; диссеминированный туберкулез — у 14,0; туберкулема — у 12,6; кавернозный — у 6,3 и очаговый туберкулез — у 6,3% пациентов.

Распад в легочной ткани в обеих группах наблюдался у более половины пациентов (соответственно 53,2 и 70,6%). При этом начинающийся распад наблюдался в 24,0; эластические полости распада — в 10,7 и фиброзные — в 8,0% случаев. В группе больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции эти показатели соответственно составили 35,6; 21,8; 23,7 и 18,9%. Бактериовыделение в группе больных с ВИЧ-инфекцией выявлялось у 58,9%, а в группе сравнения — в 65,0% случаев. В обеих группах у всех больных имелись результаты исследования на лекарственную устойчивость (ЛУ) МБТ. При этом у части пациентов ЛУ МБТ определялась с применением в том числе молекулярно-генетических методов исследования, у части — по анамнестическим данным. При анализе спектра ЛУ МБТ было установлено, что большинство больных в обеих группах составили пациенты с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной (ШЛУ) устойчивостью МБТ (в группе ТБ/ВИЧ — 58,9% и в группе ТБ — 58,8%).

В группе больных с ВИЧ-инфекцией количество СД<sup>4+</sup>-клеток варьировало от 0 до  $1,358 \times 10^9$ /л (медиана составила  $0,188 \times 10^9$ /л). Обращал на себя внимание тот факт, что у 17,0% пациентов наблюдалась резко выраженная иммуносупрессия (число СД<sup>4+</sup>-клеток было ниже  $0,05 \times 10^9$ /л). Вирусная нагрузка ВИЧ колебалась от 0 до 10 млн копий клеток/мл. Было установлено, что вирусные гепатиты в группе больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, наблюдались в 37,6%, а в группе больных без ВИЧ-инфекции — лишь в 4,1% случаев. Оппортунистические инфекции наблюдались у 17,7% больных в группе с туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией.

### Основные результаты исследования

Поскольку нормальные значения всех исследованных показателей метаболизма железа у здоровых мужчин

и женщин существенно различаются, обработку результатов, полученных при исследовании больных туберкулезом легких, проводили раздельно для мужчин и женщин. Частота различных отклонений исследованных показателей представлена в табл. 1.

Было обнаружено, что в группе ТБ/ВИЧ снижение уровня сывороточного железа за пределы нижней границы нормы у здоровых мужчин (ниже 12,0 мкмоль/л) имело место в 47,6% случаев (см. табл. 1). В группе больных ТБ частота встречаемости таких больных составила 27,1% ( $\chi^2 = 8,58$ ;  $p = 0,005$ ). При этом шансы на снижение уровня железа в группе ТБ/ВИЧ были в 2,4 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 2,4; 95%-й ДИ 1,33–4,33). Концентрация ТФ в сыворотке крови у мужчин в группе больных ТБ/ВИЧ снижалась в 69,9%, а в группе больных ТБ — в 31,2% случаев ( $\chi^2 = 28,8$ ;  $p = 0,000...$ ). При этом шансы снижения уровня ТФ в группе ТБ/ВИЧ были в 4,75 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 4,75; 95%-й

ДИ 2,72–9,02). Частота встречаемости больных с повышенными значениями ФТ (по сравнению со здоровыми) у мужчин в группе ТБ/ВИЧ составила 19,4%, а в группе ТБ — 8,3% ( $\chi^2 = 5,18$ ;  $p = 0,003$ ). При этом значение отношения шансов составило 2,7 при 95%-м ДИ 1,12–6,49.

Показатели красной крови у мужчин, в принципе, соответствовали показателям сывороточного железа и его транспортной системы (см. табл. 1). При ТБ/ВИЧ число эритроцитов было снижено у 29,1% больных, при ТБ — у 8,2% пациентов ( $\chi^2 = 14,6$ ;  $p = 0,0002$ ). При этом шансы снижения количества эритроцитов в группе ТБ/ВИЧ были в 2,51 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 4,7; 95%-й ДИ 2,02–10,9). Уровень гемоглобина в группе ТБ/ВИЧ был снижен у 51,4%, а в группе ТБ — в 32,3% случаев ( $\chi^2 = 7,43$ ;  $p = 0,009$ ). При этом шансы снижения уровня гемоглобина в группе ТБ/ВИЧ были в 2,21 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 2,21; 95%-й ДИ 1,24–3,93). Показатели MCV и MCH были снижены примерно

**Таблица 1.** Частота отклонений от нормы показателей обмена железа в сыворотке крови и клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, %

Показатель	Больные ТБ/ВИЧ			Больные ТБ		
	Норма	Повышение	Снижение	Норма	Повышение	Снижение
	1	2	3	4	5	6
<i>Мужчины</i>						
Fe, мкмоль/л	51,4	0,9	47,6	72,9	—	27,1 $p_{3-6} = 0,005$
Ферритин, нг/мл	80,6	19,4	—	91,7	8,3 $p_{2-5} = 0,037$	—
Трансферрин, г/л	25,2	4,9	69,9	68,8	—	31,2 $p_{3-6} = 0,00...$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	70,9	—	29,1	78,2	8,2	13,6 $p_{3-6} = 0,016$
Гемоглобин, г/л	48,6	—	51,4	67,7	—	32,3 $p_{3-6} = 0,01$
MCV	53,8	—	46,2	41,7	—	58,3
MCH	48,5	—	51,5	52,0	—	48,0
MCHC	100,0	—	—	97,9	—	2,1
RDW	35,9	64,1	—	35,5	63,6	0,9
<i>Женщины</i>						
Fe, мкмоль/л	60,5	—	39,5	97,8	—	2,2 $p_{3-6} = 0,000...$
Ферритин, нг/мл	68,6	15,7	15,7	78,8	10,6	10,6
Трансферрин, г/л	42,2	2,6	55,2	76,6	—	23,4 $p_{3-6} = 0,001$
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	50,0	2,6	47,4	78,8	9,1	12,1 $p_{3-6} = 0,000...$
Гемоглобин, г/л	68,4	—	31,6	78,8	—	21,3
MCV	60,6	2,6	36,8	59,5	4,2	36,3
MCH	50,0	—	50,0	65,9	—	34,1 $p_{3-6} = 0,022$
MCHC	100,0	—	—	100,0	—	—
RDW	43,6	56,4	—	59,5	40,5 $p_{2-5} = 0,01$	—

у половины больных в обеих группах. Показатель МСНС практически не менялся в обеих группах больных. Показатель RDW–SD в обеих группах у большинства больных был повышен (соответственно 64,1 и 63,6%;  $p > 0,05$ ).

Результаты исследования частоты изменения маркеров обмена железа и клинического анализа крови у женщин показали, что если снижение уровня железа в группе больных ТБ/ВИЧ наблюдали у 39,5% случаев, то в группе ТБ это явление встречалось лишь в 2,2% случаев ( $\chi^2 = 42,0$ ;  $p = 0,00...$ ) (см. табл. 1). При этом шансы снижения уровня железа в группе ТБ/ВИЧ были в 30 раз больше, чем в группе ТБ (ОШ = 31,3; 95%-й ДИ 7,3–134,4). Уровень ТФ чаще снижался в группе больных ТБ/ВИЧ по сравнению с больными ТБ (соответственно 55,2 и 24,3%;  $\chi^2 = 20,1$ ;  $p = 0,000...$ ). При этом шансы снижения уровня ТФ в группе ТБ/ВИЧ были в 3,87 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 3,87; 95%-й ДИ 2,11–7,09). Содержание ФТ в сыворотке крови в группе больных ТБ/ВИЧ повышался в 15,7%, а в группе больных ТБ — в 10,6% случаев ( $\chi^2 = 1,14$ ;  $p = 0,39$ ). Вместе с тем у 15,7% больных ТБ/ВИЧ и у 10,6% больных ТБ наблюдалось снижение уровня ФТ ( $\chi^2 = 1,14$ ;  $p = 0,39$ ).

Анализ частоты встречаемости изменений показателей клинического анализа крови у женщин показал, что снижение числа эритроцитов по сравнению со здоровыми чаще наблюдалось при ТБ/ВИЧ по сравнению с больными ТБ (47,4 и 12,1%;  $\chi^2 = 29,4$ ;  $p = 0,000...$ ). При этом шансы снижения количества эритроцитов в группе ТБ/ВИЧ были в 6,5 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 6,5; 95%-й ДИ 3,17–13,36). Уровень гемоглобина в группе ТБ/ВИЧ был снижен у 31,6%, а в группе ТБ — в 21,3% случаев ( $\chi^2 = 2,6$ ;  $p = 0,11$ ). Показатель MCV был снижен приблизительно у 1/3 больных в обеих группах пациентов. Показатель МСН чаще был снижен в группе больных ТБ/ВИЧ (соответственно 50,0 и 34,1%;  $\chi^2 = 5,25$ ;  $p = 0,031$ ). При этом шансы снижения показателя МСН в группе ТБ/ВИЧ были почти в 2 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 1,94; 95%-й ДИ 1,10–3,43). Показатель МСНС не менялся ни у одной больной в обе-

их группах. Показатель RDW чаще повышался в группе больных ТБ/ВИЧ (соответственно 56,4 и 40,5%;  $\chi^2 = 5,13$ ;  $p = 0,033$ ). При этом шансы повышения показателя RDW–SD в группе ТБ/ВИЧ были в 1,9 раза больше, чем в группе ТБ (ОШ = 1,91; 95%-й ДИ 1,09–3,35).

Количественные параметры маркеров обмена железа представлены в табл. 2.

Как видно из приведенных данных, у мужчин в группе как больных ТБ/ВИЧ, так и ТБ, среднее значение уровня железа было снижено по сравнению со здоровыми. Вместе с тем у больных ТБ/ВИЧ снижение было более существенным, о чем свидетельствовали значимо низкие его значения по сравнению с больными ТБ. Диапазон индивидуальных значений железа в группе больных ТБ/ВИЧ колебался в пределах 2,4–29,7 мкмоль/л, т.е. от предельно низких величин до верхних границ нормы. У больных ТБ диапазон колебаний составил 8,0–29 мкмоль/л, т.е. у больных ТБ снижение уровня железа во всех случаях носило умеренный характер. Содержание ТФ было снижено в обеих группах больных по сравнению со здоровыми, но более значительно при ТБ/ВИЧ. Диапазон индивидуальных колебаний значений ТФ в группе больных ТБ/ВИЧ составил 0,57–3,48 г/л, а в группе больных ТБ — 1,53–2,68 г/л, т.е. нижний диапазон границы ТФ у больных ТБ/ВИЧ был в 3 раза ниже, чем у больных ТБ. Средние значения ФТ в группе больных ТБ/ВИЧ были значимо выше по сравнению как со здоровыми, так и с больными группы ТБ. У больных ТБ уровень ФТ не отличался от здоровых. Диапазон индивидуальных колебаний значений ФТ в группе больных ТБ/ВИЧ составил 31–479 нг/мл, а в группе больных ТБ — 20–396 нг/мл, т.е. верхняя граница ФТ у больных ТБ/ВИЧ была значительно выше по сравнению с больными группы ТБ.

Анализ количественных параметров маркеров обмена железа у женщин показал, что они, в принципе, соответствовали показателям у мужчин в обеих группах больных (см. табл. 2). Уровень сывороточного железа у женщин в обеих группах был снижен по сравне-

**Таблица 2.** Показатели обмена железа в сыворотке крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции,  $M \pm m$  и амплитуда

№ п/п	Показатели и ед. измерения	<i>n</i>	Fe, мкмоль/л	Трансферрин, г/л	Ферритин, нг/мл
<i>Мужчины</i>					
1	Здоровые Амплитуда	28	20,5±0,75 12–29	2,75±0,05 2,21–3,30	135,0±9,5 30–240
2	Больные ТБ/ВИЧ Амплитуда	103	14,8±0,4* 2,4–29,7	1,83±0,08* 0,57–3,48	188,8±5,4* 31–479
3	Больные ТБ Амплитуда	96	16,8±0,3* $p_{2-3} < 0,01$ 8–29	2,18±0,09* $p_{2-3} < 0,01$ 1,53–2,68	132,2±8,0 $p_{2-3} < 0,01$ 20–396
<i>Женщины</i>					
4	Здоровые Амплитуда	19	18,0±0,3 9–26	3,15±0,06 2,5–3,8	84,0±6,5 19–149
5	Больные ТБ/ВИЧ Амплитуда	38	12,7±0,7* 3,0–25,7	2,5±0,1* 0,90–5,66	123,7±7,2* 10–359
6	Больные ТБ Амплитуда	47	15,9±0,6* $p_{5-6} < 0,01$ 8,0–27,0	2,4±0,1* 1,38–3,09	72,7±8,2 $p_{5-6} < 0,01$ 13–262

\* — различия с нормой достоверны.

нию со здоровыми, но более значительно — в группе ТБ/ВИЧ. Показатели ТФ были снижены в обеих группах по сравнению с нормой, но различия между группами отсутствовали. Средний уровень ФТ в группе больных ТБ/ВИЧ был значимо выше по сравнению со здоровыми, а в группе пациентов ТБ значимо не отличался от здоровых. Вместе с тем у небольшого количества женщин, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, выявлялось снижение уровня ФТ ниже 15 нг/мл.

Количественные параметры показателей клинического анализа крови представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, количество эритроцитов как у мужчин, так и у женщин в обеих группах больных было снижено по сравнению со здоровыми, но более значительно в группе больных ТБ/ВИЧ по сравнению с больными ТБ. Среднее значение гемоглобина у мужчин в обеих группах больных было снижено по сравнению со здоровыми, но более значимо — в группе пациентов ТБ/ВИЧ. У женщин уровень гемоглобина также был снижен в группе больных ТБ/ВИЧ, а в группе пациентов ТБ значимо не отличался от здоровых. Показатели МСН и МСНС у мужчин в группе ТБ/ВИЧ были снижены, а в группе ТБ не отличались от здоровых. У женщин показатели МСН и МСНС в группе ТБ/ВИЧ были значимо снижены, в группе ТБ, наоборот, повышены. Показатель МCV в группе больных ТБ/ВИЧ как у мужчин, так и у женщин был значимо снижен по сравнению со здоровыми, а в группе ТБ значимо не отличался от здоровых. Показатель RDW–SD был повышен у мужчин в обеих группах по сравнению со здоровыми, но более существенно — в группе пациентов ТБ/ВИЧ. У женщин показатель RDW–SD в группе ТБ/ВИЧ был повышен, а в группе ТБ снижен.

Для изучения наличия взаимосвязи между изменениями показателей обмена железа и маркерами системного воспалительного ответа (СВО) был исследован уровень СРБ в обеих группах больных. СРБ является чувствительным маркером СВО [16]. Было установлено, что среднее

значение СРБ у мужчин в группе пациентов ТБ/ВИЧ составило  $56,0 \pm 5,9$  мг/л, а в группе ТБ —  $29,7 \pm 4,8$  мг/л ( $p < 0,05$ ). У женщин уровень СРБ также был значимо выше в группе пациентов ТБ/ВИЧ (соответственно  $52,6 \pm 6,3$  мг/л и  $32,4 \pm 6,1$  мг/л;  $p < 0,05$ ).

Корреляционный анализ выявил ряд существенных закономерностей. Во-первых, обнаружилось достоверные отрицательные связи между содержанием железа и уровнем СРБ ( $r = -0,369$ ;  $p < 0,01$ ), а также между уровнем железа и ФТ ( $r = -0,396$ ;  $p < 0,01$ ). При этом уровень ФТ тесно и прямо коррелировал с уровнем СРБ ( $r = 0,83$ ;  $p < 0,01$ ). Во-вторых, обнаружилась прямая взаимосвязь между уровнем железа и гемоглобином ( $r = 0,319$ ;  $p < 0,01$ ), МСН ( $r = 0,240$ ;  $p < 0,05$ ), МСНС ( $r = 0,284$ ;  $p < 0,01$ ) и отрицательная связь — с ТФ ( $r = -0,308$ ;  $p < 0,01$ ) и RDW–SD ( $r = -0,220$ ;  $p < 0,05$ ). Обнаружена отрицательная связь между уровнем ТФ и СРБ ( $r = -0,435$ ;  $p < 0,01$ ), прямая связь между уровнем ТФ и гемоглобина ( $r = 0,370$ ;  $p < 0,01$ ). Обнаружена отрицательная связь между уровнем ФТ и гемоглобина ( $r = -0,391$ ;  $p < 0,01$ ), количеством эритроцитов ( $r = -0,334$ ;  $p < 0,01$ ) и показателем МСНС ( $r = -0,220$ ;  $p < 0,05$ ). Обнаружены прямые связи между гемоглобином и количеством эритроцитов ( $r = 0,81$ ;  $p < 0,01$ ), показателями МСН ( $r = 0,253$ ;  $p < 0,05$ ) и МСНС ( $r = 0,640$ ;  $p < 0,01$ ), а также отрицательная связь между уровнем гемоглобина и СРБ ( $r = -0,456$ ;  $p < 0,01$ ) и RDW–SD ( $r = -0,391$ ;  $p < 0,01$ ). Обнаружены прямые связи между показателями МСН и МСНС ( $r = 0,563$ ;  $p < 0,01$ ), МСН и МCV ( $r = 0,89$ ;  $p < 0,01$ ) и отрицательные связи между МСНС и RDW–SD ( $r = -0,475$ ;  $p < 0,01$ ). При проведении корреляционного анализа учитывались данные основной группы (ТБ/ВИЧ).

### Обсуждение

Как видно из приведенных данных, у больных туберкулезом и туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, обоюбого пола наблюдалось снижение уровня сывороточ-

**Таблица 3.** Показатели клинического анализа крови у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции,  $M \pm m$  и амплитуда

№ п/п	Показатели и ед. измерения	n	Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	МСН, пг	МСНС, г/дл	MCV, фл	RDW–SD, фл
<i>Мужчины</i>								
1	Здоровые Амплитуда	28	$5,05 \pm 0,07$ 4,2–5,9	$153 \pm 2,1$ 130–176	$29,0 \pm 0,3$ 26–33	$34,5 \pm 0,35$ 31–38	$90,0 \pm 0,8$ 82–101	$40,7 \pm 0,56$ 35,0–47,0
2	Больные ТБ/ВИЧ Амплитуда	103	$4,27 \pm 0,09^*$ 2,67–5,39	$127,5 \pm 2,8^*$ 61–173	$28,0 \pm 0,2^*$ 24,3–33,0	$33,6 \pm 0,1^*$ 33,9–36,1	$79,8 \pm 0,9^*$ 58,1–93,4	$50,4 \pm 0,9^*$ 37,9–86,8
3	Больные ТБ Амплитуда	96	$4,75 \pm 0,08^*$ $p_{2-3} < 0,01$ 3,28–5,79	$142,2 \pm 1,5^*$ $p_{2-3} < 0,01$ 90–173	$29,5 \pm 0,2$ $p_{2-3} < 0,01$ 22,5–33,0	$35,8 \pm 0,7$ $p_{2-3} < 0,01$ 33,0–38,0	$89,5 \pm 0,6$ $p_{2-3} < 0,01$ 66,8–101,0	$48,3 \pm 0,8^*$ 34,1–48,0
<i>Женщины</i>								
4	Здоровые Амплитуда	19	$4,55 \pm 0,07$ 3,8–5,3	$139 \pm 2,2$ 117–161	$29,0 \pm 0,3^*$ 26–33	$34,5 \pm 0,35$ 31–38	$90,0 \pm 0,8$ 82–98	$34,5 \pm 0,35$ 35,2–48,0
5	Больные ТБ/ВИЧ Амплитуда	38	$3,91 \pm 0,13^*$ 1,91–5,37	$115,6 \pm 2,9^*$ 53–160	$29,9 \pm 0,6^*$ 24,0–33,0	$33,1 \pm 0,17$ 31,3–35,9	$79,4 \pm 1,1^*$ 67,8–98,9	$36,1 \pm 0,6^*$ 34,6–39,7
6	Больные ТБ Амплитуда	47	$4,6 \pm 0,08$ $p_{5-6} < 0,01$ 3,72–5,81	$136,5 \pm 2,5$ $p_{5-6} < 0,01$ 74–154	$33,5 \pm 0,12^*$ $p_{5-6} < 0,01$ 30,3–34,9	$37,4 \pm 0,9^*$ $p_{5-6} < 0,01$ 36,8–38,0	$89,5 \pm 1,5$ $p_{5-6} < 0,01$ 74,5–119	$33,1 \pm 0,17^*$ $p_{5-6} < 0,01$ 31,3–40,5

\* — различия с нормой достоверны.

ного железа и ТФ. Анализ результатов исследования частоты изменения и средних значений маркеров обмена железа показал, что снижение уровня транспортного железа было обусловлено не истинным дефицитом железа, а уменьшением емкости системы транспорта железа, т.е. недостаточностью печеночного синтеза ТФ. Шанс снижения уровня ТФ у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, был в несколько раз больше по сравнению с больными туберкулезом без ВИЧ-инфекции (у мужчин — в 5 раз, у женщин — в 3,87 раза). Снижение уровня ТФ исходно имело защитный характер, поскольку было направлено на сокращение его доставки к очагу воспаления, где реализовались процессы свободно-радикального окисления и репликации МБТ [4, 10, 12, 21]. Однако неизбежным следствием этого становилось развитие гипохромной анемии (по данным клинического анализа крови), т.е. первоначально защитная реакция при известной степени выраженности приобретала собственную негативную роль в течение процесса. Анемия уменьшает доставку кислорода к тканям и органам и тем самым нарушает обеспечение локальных репаративных процессов [8]. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что дефицит железа может нарушать клеточный иммунитет за счет уменьшения активности и пролиферации лимфоцитов, а также способствовать снижению бактерицидной активности макрофагов [5, 17]. Также экспериментально было продемонстрировано, что дефицит железа изменяет баланс цитокинов Th1/Th2, способствуя сильному Th2-ответу, который был связан с туберкулезом [13, 18]. Уровень ФТ был выше по сравнению со здоровыми только в группе больных ТБ/ВИЧ (как у мужчин, так и у женщин). ФТ является главным депо железа в организме, и его уровень в крови служит маркером обеспеченности организма железом. Вместе с тем ФТ относится к реакциям острой фазы, и в условиях острой фазы его синтез стимулируется цитокинами вне зависимости от содержания железа в организме [6]. Наличие отрицательной связи между содержанием железа и уровнем СРБ, а также тесной и прямой корреляции между уровнем ФТ и СРБ свидетельствует о том, что снижение транспортного железа было обусловлено не истинным дефицитом железа, а его перераспределением в организме. Выявленные изменения маркеров обмена железа более выражены в группе больных ТБ/ВИЧ. Возможно, причиной этого явилось и то, что среди больных ВИЧ-инфекцией преобладающей формой был диссеминированный туберкулез, который сопровождается большей выраженностью системного воспалительного ответа. С другой стороны, наличие вирусных гепатитов и оппортунистической инфекции в группе больных с ВИЧ-инфекцией также, возможно, могло быть причиной более выраженных изменений маркеров обмена железа в рамках СВО. Вместе с тем у небольшого количества женщин, больных ТБ/ВИЧ и ТБ, выявлялось снижение уровня ФТ ниже 15 нг/мл, что указывало на наличие истинного дефицита железа (согласно новым рекомендациям ВОЗ по применению концентрации ФТ для оценки состояния обмена железа у индивидуальных лиц и популяции) [19].

Полученные данные согласуются с данными других авторов, которые показали, что анемия хронических больных является преобладающим механизмом анемии среди больных туберкулезом без ВИЧ-инфекции и с коинфекцией ВИЧ. Так, D.A. Taha et al. (2010),

обследовав 40 пациентов, установили, что изменение гомеостаза железа у больных туберкулезом легких было связано с системным воспалительным ответом, о чем свидетельствовало, с одной стороны, повышение уровня СРБ и ФТ до начала лечения, а с другой — снижение уровня ТФ [20]. По материалам A. Kassa et al. (2006), гипохремия у больных туберкулезом чаще вызвана смещением железа от трансферрин-связанного доступного состояния до состояния хранения в виде ФТ [21]. О том, что основной причиной нарушения обмена железа у больных туберкулезом является системный воспалительный ответ, свидетельствуют и другие работы [5, 13, 22–25]. У таких больных не следует ожидать эффект от пероральной терапии железом [5]. Ситуация, как правило, разрешается по мере успешного лечения воспалительного процесса [6, 26]. D.A. Taha et al. (2010) установили, что в конце интенсивной фазы лечения у больных туберкулезом легких наблюдается повышение уровня железа и насыщения ТФ железом [20].

### Заключение

Полученные данные позволяют заключить, что как для мужчин, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, так и без ВИЧ-инфекции, характерна гипохромная анемия, связанная с перераспределением железа в рамках системного воспалительного ответа. Вместе с тем анемия хронических больных у мужчин была больше выражена у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции, о чем свидетельствовали значимо более низкие значения уровня гемоглобина, сыровоточного железа и ТФ при более высоких значениях ФТ и СРБ. Вместе с тем у небольшого количества женщин, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и туберкулезом без ВИЧ-инфекции, выявлялось значительное снижение уровня ФТ (ниже 15 нг/мл), что свидетельствовало о наличии у них истинного дефицита железа. Эти данные позволят практикующим врачам в каждом случае индивидуально оценить природу изменений железа у больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, и подобрать оптимальную тактику лечения.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа проведена при финансовой поддержке ФГБНУ «ЦНИИТ» и Ханты-Мансийского противотуберкулезного диспансера и подготовлена в ходе выполнения научно-исследовательской работы по теме № 0515-2015-0020 «Современные подходы к диагностике, эпидемиологии и лечению лекарственно-устойчивого туберкулеза органов дыхания, в том числе при его сочетании с ВИЧ-инфекцией и сахарным диабетом».

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

**Участие авторов.** Р.Ю. Абдуллаев — идея исследования, дизайн, написание текста статьи, статистическая обработка материала; О.Г. Комиссарова — идея исследования, дизайн, редактирование текста статьи; О.Р. Терентьева — сбор материала и создание базы данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., и др. *Лабораторная диагностика анемий*. — М.: Тверь, 2009. — 148 с. [Dolgov VV, Lugovskaya SA, Morozova VT, et al. *Laboratornaya diagnostika anemij*. Moscow: Tver; 2009. 148 p. (In Russ.)]
2. Лукина Е.А., Деженкова А.В. Метаболизм железа в норме и при патологии // *Клиническая онкогематология*. — 2015. — Т. 8. — № 4. — С. 355–361. [Lukina EA, Dezhenkova AV. Iron metabolism in normal and pathological conditions. *Clinical oncohematology*. 2015;8(4):355–361. (In Russ.)]
3. Погорелов В.М., Козинец Г.И., Ковалева Л.Г. *Лабораторно-клиническая диагностика анемии*. — М.: Медицинское информационное агентство, 2004. — 173 с. [Pogorelov VM, Kozinets GI, Kovaleva LG. *Laboratorno-klinicheskaya diagnostika anemii*. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2004. 173 p. (In Russ.)]
4. Sriharan M. Iron homeostasis in Mycobacterium tuberculosis: Mechanistic insights into siderophore-mediated iron uptake. *J Bacteriol*. 2016;198(18):2399–2409. doi: <https://doi.org/10.1128/JB.00359-16>
5. Isanaka S, Aboud S, Mugusi F, et al. Iron status predicts treatment failure and mortality in tuberculosis patients: A prospective cohort study from Dar es Salaam, Tanzania. *PLoS one*. 2012;7(5):e38350. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037350>
6. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011–1023. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMra041809>
7. Инякова Н.В., Демихов В.Г., Журина О.Н. Анемия при туберкулезной инфекции // *Вестник последипломного медицинского образования*. — 2015. — № 3. — С. 74–81. [Inyakova NV, Demihov VG, Zhurina ON. Anemia of tuberculosis infection. *Vestnik poslediplomnogo medicinskogo obrazovaniya*. 2015;3:74–81. (In Russ.)]
8. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Батурова Г.А., и др. Особенности обеспеченности организма железом у больных туберкулезом легких на фоне лечения // *Туберкулез и болезни легких*. — 2009. — Т. 86. — № 7. — С. 46–55. [Kaminskaya GO, Abdullayev RYu, Baturova GA, et al. The specific features of iron intake in patients treated for pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2009;86(7):46–55. (In Russ.)]
9. Dai Y, Shan W, Yang Q, et al. Biomarkers of iron metabolism facilitate clinical diagnosis in *M. tuberculosis* infection. *Thorax*. 2019;74(12):1161–1167. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212557>
10. Каминская Г.О., Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г. Место растворимых рецепторов трансферрина в выявлении природы железодефицитных состояний у больных туберкулезом легких // *Туберкулез и болезни легких*. — 2013. — Т. 90. — № 8. — С. 21–27. [Kaminskaya GO, Abdullayev RYu, Komissarova OG. Place of soluble transferrin receptors in identification of the nature of iron deficiency in patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2013;90(8):21–27. (In Russ.)]
11. Hella J, Cercamondi CI, Mhimbira F, et al. Anemia in tuberculosis cases and household controls from Tanzania: Contribution of disease, coinfections, and the role of hepcidin. *PLoS One*. 2018;13(4):e0195985. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195985>
12. Ratledge C. Iron, mycobacteria and tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2004;84(1–2):110–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2003.08.012>
13. Gangaidzo IT, Moyo VM, Mvundura E, et al. Association of pulmonary tuberculosis with increased dietary iron. *J Infect Dis*. 2001;184(7):936–939. doi: <https://doi.org/10.1086/323203>
14. Lee SW, Kang YA, Yoon YS, et al. The prevalence and evolution of anemia associated with tuberculosis. *J Korean Med Sci*. 2006;21(6):1028–1032. doi: <https://doi.org/10.3346/jkms.2006.21.6.1028>
15. Kerkhoff AD, Meintjes G, Opie J, et al. Anaemia in patients with HIV-associated TB: relative contributions of anaemia of chronic disease and iron deficiency. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2016;20(2):193–201. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0558>
16. Абдуллаев Р.Ю., Комиссарова О.Г., Герасимов Л.Н. Выраженность системного воспалительного ответа у больных туберкулезом, ассоциированным с ВИЧ-инфекцией // *Туберкулез и болезни легких*. — 2017. — Т. 95. — № 6. — С. 36–40. [Abdullayev RY, Komissarova OG, Gerasimov LN. The intensity of systemic inflammation response in those suffering from HIV-associated tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(6):36–40. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-6-36-40>
17. Johnsona EE, Wessling-Resnick M. Iron Metabolism and the innate immune response to infection. *Microbes Infect*. 2012;14(3):207–216. doi: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2011.10.001>
18. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, et al. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J*. 2005;5(7):579–583. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.thj.6200574>
19. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. 72 p. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
20. Taha DA, Thanoon Imad A-J. Antioxidant Status, C-Reactive Protein and Iron Status in Patients with Pulmonary Tuberculosis. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2010;10(3):361–369.
21. Kassu A, Yabutani T, Mahmud ZH, et al. Alteration in serum levels of trace elements in tuberculosis and HIV infections. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(5):580–586. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602352>
22. Minchella PA, Donkor S, Owolabi O, et al. Complex anemia in tuberculosis: the need to consider causes and timing when designing interventions. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):764–772. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciu945>
23. O'Brien ME, Kupka R, Msamanga GI, et al. Anemia is an independent predictor of mortality and immunologic progression of disease among women with HIV in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2005;40(2):219–225. doi: <https://doi.org/10.1097/01.qai.0000166374.16222.a2>
24. van Lettow M, West CE, van der Meer JWM, et al. Low plasma selenium concentrations, high plasma human immunodeficiency virus load and high interleukin-6 concentrations are risk factors associated with anemia in adults presenting with pulmonary tuberculosis in Zomba district, Malawi. *Eur J Clin Nutr*. 2005;59(4):526–532. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602116>
25. Andrew KD, Wood R, Vogt M, et al. Predictive value of anaemia for tuberculosis in HIV-infected patients in sub-Saharan Africa: an indication for routine microbiological investigation using new rapid assays. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2014;66(1):33–40. doi: <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000091>
26. Bregman DB, Morris D, Koch TA, et al. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol*. 2013;88(2):97–101. doi: <https://doi.org/10.1002/ajh.23354>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Абдуллаев Ризван Юсуф Оглы**, д.м.н., профессор [Rizvan Y.O. Abdullaev, MD, PhD, Professor]; адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2 [address: 2 Yauzskaya alley, 107564, Moscow, Russia]; e-mail: rizvan0403@yandex.ru, SPIN-код: 4535-2302, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9105-9264>

**Комиссарова Оксана Геннадьевна**, д.м.н. [Oksana G. Komissarova, MD, PhD]; e-mail: oksana.komissarova.72@mail.ru, SPIN-код: 6006-6732, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4427-3804>

**Терентьева Ольга Романовна**, аспирант [Olga R. Terentyeva, PhD Student]; e-mail: terentevaor@mail.ru

А.Д. Макацария<sup>1</sup>, Д.Х. Хизроева<sup>1</sup>, И. Шенфельд<sup>2</sup>,  
М.В. Третьякова<sup>1</sup>, Е.В. Слуханчук<sup>1,3</sup>, А.С. Шкода<sup>4</sup>,  
Л.Л. Панкратьева<sup>5</sup>, М.И. Петровский<sup>6</sup>, И.В. Машечкин<sup>6</sup>,  
Д.В. Блинов<sup>7,8</sup>, Ж.-К. Гри<sup>1,9,10</sup>, В.О. Бицадзе<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Университет Ариэль, Ариэль, Израиль

<sup>3</sup>Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup>Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup>Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup>Институт превентивной и социальной медицины, Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup>Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и Дитя», Московская область, Российская Федерация

<sup>9</sup>Университетская клиника Нима, Ним, Франция

<sup>10</sup>Университет Монпелье, Монпелье, Франция

## Фактор фон Виллебранда и миелопероксидаза как лабораторные предикторы выживаемости при тяжелом течении COVID-19

189

**Обоснование.** Тяжелый острый респираторный синдром, запускаемый вирусом SARS-CoV-2, обозначил центральную роль в патогенезе иммунотромбоза. При тяжелом течении COVID-19 описано массивное повреждение эндотелия с высвобождением большого количества мультимеров фактора фон Виллебранда (vWF) и последующим потреблением ADAMTS-13. Активация клеток врожденного иммунитета, в том числе нейтрофилов, приводит к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs) и высвобождению миелопероксидазы (МПО), что, в свою очередь, способствует распространению процессов воспаления и тромбоза в микрососудистом русле. **Цель** — оценить прогностическую ценность концентрации vWF, ADAMTS-13 и МПО в отношении внутрибольничной смертности у пациентов с тяжелой формой COVID-19, нуждающихся в искусственной вентиляции легких (ИВЛ). **Методы.** Проведено одноцентровое наблюдательное исследование с участием 79 пациентов с тяжелым течением COVID-19, находившихся в отделении интенсивной терапии на ИВЛ. У всех пациентов определялись концентрации vWF, ADAMTS-13 и МПО в сыворотке крови, а также другие показатели — потенциальные предикторы внутрибольничной смертности. **Результаты.** Путем проведения многофакторного анализа было показано, что увеличение концентрации таких маркеров, как антиген vWF (vWF:Ag) и МПО человека (МПО:Ag), достоверно и независимо связано с высокой вероятностью смертности; vWF:Ag (ЕД/дл): скорректированное ОШ 3,360; 95%-й ДИ 1,562–7,228;  $p = 0,0019$ ; МПО:Ag (нг/мл): скорректированное ОШ 1,062; 95%-й ДИ 1,024–1,101;  $p = 0,0011$ . На основании этих результатов был получен упрощенный показатель смертности, и пациенты были классифицированы как имеющие значения данного показателя выше или ниже медианного: высокое значение показателя было связано с более низкой кумулятивной выживаемостью ( $p < 0,0001$ ), в 50% случаев смерть наступала на 13-е сут госпитализации. **Выводы.** При тяжелом течении COVID-19, требующем ИВЛ, повышенные концентрации МПО и vWF на момент поступления коррелируют с плохой выживаемостью.

**Ключевые слова:** COVID-19, ADAMTS-13, фактор фон Виллебранда, миелопероксидаза, выживаемость

**Для цитирования:** Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Шенфельд И., Третьякова М.В., Слуханчук Е.В., Шкода А.С., Панкратьева Л.Л., Петровский М.И., Машечкин И.В., Блинов Д.В., Гри Ж.-К., Бицадзе В.О. Фактор фон Виллебранда и миелопероксидаза как лабораторные предикторы выживаемости при тяжелом течении COVID-19. Вестник РАМН. 2022;77(3):189–198. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2094>

### Обоснование

Эндотелиальная дисфункция, вызванная воспалением и иммунотромбозом, в настоящее время рассматривается в качестве ключевого механизма патогенеза COVID-19 [1–3]. Механизмы приобретенных нарушений гемостаза, наблюдаемых при тяжелом течении COVID-19, разнообразны. Зачастую происходит одновременная активация сразу нескольких путей гемостаза, в том числе активация тромбоцитов, путей коагуляционного гемостаза, подавление фибринолиза и др.,

с локальным образованием фибрина в легочных альвеолах. Это способствует активации локального внутрисосудистого свертывания при контакте с воспаленными альвеолами, приводящей к развитию тромботической микроангиопатии (ТМА) и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдрома) в наиболее тяжелых случаях [4, 5].

Роль некоторых циркулирующих маркеров эндотелиальной активации и воспаления в рекрутировании и стимуляции клеток врожденного иммунитета, таких как миелоидные клетки, а именно фактор фон Вилле-

бренда и ADAMTS-13 (дизентегрин-подобная металлопротеаза с мотивом тромбоспондина-1, член 13), для эндотелия и миелопероксидазы (МПО) для циркулирующих клеток миелоидного ряда освещалась ранее [6].

В настоящее время в литературе имеется несколько публикаций о роли vWF, ADAMTS-13 и МПО при COVID-19 с ограниченным числом исследуемых пациентов и разноречивыми результатами [7–9].

Функция ADAMTS-13 заключается в расщеплении гигантских мультимеров vWF, обладающих высокой способностью связываться с тромбоцитами и стимулировать внутрисосудистую агрегацию и образование тромбов в микроциркуляторном русле. Патогенез развития дефицита ADAMTS-13 в условиях системного воспалительного ответа включает активацию секреции мультимеров vWF из эндотелия под действием провоспалительных цитокинов, подавление транскрипции ADAMTS-13 и прямую блокаду активности этого фермента. Было показано, что дефицит ADAMTS-13 коррелирует с исходами у пациентов с сепсисом и полиорганной недостаточностью [9, 10].

Нейтрофилы играют крайне важную роль во врожденном иммунном ответе во время воспалительной реакции. Они первыми направляются в очаг воспаления в ответ на высвобождение сигнальных молекул поврежденными тканями [11]. Одним из известных маркеров активации нейтрофилов является МПО. В устойчивом состоянии МПО хранится в азурофильных гранулах полиморфно-ядерных нейтрофилов и макрофагов, а в условиях воспалительного процесса высвобождается во внеклеточное пространство. Вместе с нейтрофильной эластазой МПО является важнейшим триггером образования внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETs) при расщеплении внутриклеточных белков [12]. В то же время эти ферменты вызывают распад ядра с выбросом содержимого ядра — хроматиновых филаментов, высланных высокоактивными протеазами и белками ядерного, цитозольного происхождения и содержимого гранул. Наряду с другими ферментами, МПО способствует активации и выработке активных форм кислорода (ROS) с тяжелыми последствиями [13, 14].

Все эти данные демонстрируют необходимость анализа прогностического значения концентрации таких

A.D. Makatsariya<sup>1</sup>, J.Kh. Khizroeva<sup>1</sup>, Y. Shoenfeld<sup>2</sup>, M.V. Tretyakova<sup>1</sup>,  
E.V. Slukhanchuk<sup>1,3</sup>, A.S. Shkoda<sup>4</sup>, L.L. Pankratyeva<sup>5</sup>, M. Petrovskiy<sup>6</sup>, I.V. Mashechkin<sup>6</sup>,  
D.V. Blinov<sup>7,8</sup>, J.-C. Gris<sup>1,9,10</sup>, V.O. Bitsadze<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Ariel University, Ariel, Israel

<sup>3</sup>Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup>Institute for Social and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup>Lapino Clinical Hospital, MD Medical Group, Moscow region, Russian Federation

<sup>9</sup>University Hospital of Nîmes, Nîmes, France

<sup>10</sup>University of Montpellier, Montpellier, France

## Von Willebrand Factor and Myeloperoxidase as Laboratory Predictive Markers of In-Hospital Survival in Severe COVID-19 Patients

**Background.** The severe acute respiratory syndrome of the SARS-CoV-2 virus-mediated coronavirus disease 2019 (COVID-19) highlighted the central role of immunothrombosis. Severe endothelial damage with the release of unusually large multimers of von Willebrand factor (vWF) and subsequent consumption of ADAMTS-13 is described during severe COVID-19. The activation of innate immune cells among which neutrophils contribute to the formation of extracellular neutrophil traps (NETs) and to the release of myeloperoxidase (MPO) potentially contributing to the spread of inflammation and microvascular thrombosis. **Objective** — to evaluate the ability of vWF, ADAMTS-13 and MPO to predict in-hospital mortality in severe COVID-19 patients needing mechanical ventilation. **Methods.** We performed a one-center observational study of 79 severe COVID-19 patients entering intensive care unit for mechanical ventilation, examining vWF, ADAMTS-13 and MPO among other potential predictors for in-hospital death. **Results.** After multivariate analysis, vWF antigen (vWF:Ag) and MPO antigen (MPO:Ag) were finally the single two parameters which increasing values were independently associated with non-survival; vWF:Ag (U/dL): adjusted OR 3.360, 95% CI 1.562–7.228,  $p = 0.0019$ ; MPO:Ag (ng/ml): adjusted OR 1.062, 95% CI 1.024–1.101,  $p = 0.0011$ . From these results a simplified mortality score was derived and patients categorized as having a score value higher or lower than the median value of the score: a high score value was associated with a lower cumulative survival rate ( $p < 0.0001$ ), 50% of the cases being dead at day 13 post-hospital admission. **Conclusions.** In severe COVID-19 necessitating mechanical ventilation, increasing values of MPO activity and of vWF antigen tested at admission are associated with poor survival.

**Keywords:** COVID-19, ADAMTS-13, von Willebrand Factor, myeloperoxidase, survival

**For citation:** Makatsariya AD, Khizroeva JKh, Shoenfeld Y, Tretyakova MV, Slukhanchuk EV, Shkoda AS, Pankratyeva LL, Petrovskiy M, Mashechkin IV, Blinov DV, Gris J-C, Bitsadze VO. Von Willebrand Factor and Myeloperoxidase as Laboratory Predictive Markers of In-Hospital Survival in Severe COVID-19 Patients. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(3):189–198. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2094>

показателей, как vWF, ADAMTS-13 и МПО, в сыворотке крови у тяжелых пациентов с COVID-19.

## Методы

### Исследуемая популяция

Проведено наблюдательное исследование тяжелых пациентов с COVID-19, которые нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) при поступлении в отделение интенсивной терапии (ОИТ). Все пациенты были госпитализированы в одну из крупнейших больниц, специализирующихся на COVID-19 (Московскую городскую больницу № 67), с мая 2020 по май 2021 г.

У всех пациентов был подтвержден положительный результат теста полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) на SARS-CoV-2.

Первоначально оценено 214 госпитализированных пациентов с COVID-19 в ОИТ (рис. 1). Из них только 129 могли быть предварительно включены в исследование, так как имели образцы крови, взятые сразу при поступлении в центральной лаборатории, 79 пациентов из этого числа вошли в исследование в связи с наличием избытка плазмы для проведения «нерутинных» исследований.

Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией, которая представляет собой набор этических принципов медицинских исследований с участием людей, включая исследования на идентифицируемом человеческом материале. Исследование одобрено локальным комитетом по этике (ЛЭК).

### Материалы и методы

Образцы плазмы были получены из вены до лечения антикоагулянтами при поступлении пациента в отделение интенсивной терапии и хранились при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  после центрифугирования.

В замороженных образцах плазмы с низким содержанием тромбоцитов определяли концентрацию антигена фактора фон Виллебранда (VWF:Ag), активность

ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ак), концентрацию антигена ADAMTS-13 (ADAMTS-13:Ag) и концентрацию ингибитора ADAMTS-13 (ADAMTS-13:инг) с использованием тестов TECHNOZYM® компании Technoclone Herstellung von Diagnostika und Arzneimitteln Gmb, Вена, Австрия. Согласно данным производителя, нормальным референтным диапазоном для vWF:Ag считается диапазон 0,5–1,5 МЕ/мл (50–150%); активности ADAMTS-13 — 0,4–1,3 МЕ/мл; антигена ADAMTS-13 — 0,41–1,41 ЕД/мл; а ингибитор ADAMTS-13 определяется при его наличии выше 15 ЕД/мл.

Набор ИФА для определения антигена миелопероксидазы человека (МПО:Ag) для количественного определения его концентрации в плазме крови *in vitro* разработан компанией Hucult Biotech, Нидерланды. Нормальный референтный уровень МПО:Ag составляет  $2,56 \pm 0,33$  нг/мл.

D-димер определяли с помощью коммерческой тест-системы (TECHNOLEIA®, реагент Technoclone). Концентрации D-димера  $> 250$  нг/мл считаются, в соответствии с данными производителя, патологическими.

Среди других лабораторных параметров, анализируемых в образцах, вошедших в исследование пациентов, были соотношение тромбоцитов и лимфоцитов в цельной крови, а также концентрации гемоглобина, общее количество лейкоцитов и абсолютное количество циркулирующих лейкоцитов каждого вида; ферменты печени (АСТ, АЛТ, ГГТ) и общие концентрации ЛДГ; уровень креатинина в сыворотке; концентрации С-реактивного белка (СРБ) и ферритина; протромбиновое время (ПВ) и АЧТВ.

### Статистический анализ

Исследование базировалось исключительно на возможности отбора пациентов в ОИТ (неаприорный размер выборки).

Количественные переменные были описаны средними значениями и диапазоном значений, качественные переменные — числами и процентами. В качестве инструмента для оценки корреляции между параметрами использовалась ранговая корреляция Спирмена.



Рис. 1. Блок-схема участников исследования

Переменные сравнивались (с использованием критерия Краскела–Уоллиса дисперсионного анализа ANOVA по рангам для количественных переменных и критерия хи-квадрат для качественных переменных) между выжившими и умершими пациентами во время госпитализации. Результат сравнения считался значимым при  $p < 0,05$ .

Способность каждой переменной прогнозировать смерть к концу госпитализации была проверена с помощью конкордантных методов статистики (c-statistics) с построением ROC-кривой (receiver operating characteristic) и соответствующей площадью под кривой (AUC). ROC-кривую и AUC оценивали непараметрическим методом.

Унивариантный (UV) и многомерный (MV) логистический регрессионный анализ использовался для оценки прогностической значимости каждого исследуемого фактора. Биологические параметры, потенциально связанные со смертью (уровень значимости  $p < 0,20$ ), были включены в многопараметрическую логистическую модель.

При сильной корреляции двух переменных (коэффициент корреляции Пирсона  $> 0,80$ ) сохранялась только одна переменная по критериям осуществимости. Для выбора информативных параметров использовалась обратная регрессия. Окончательная многомерная модель включала только основные параметры, для которых  $p < 0,10$ .

192

На финальном этапе создания упрощенной шкалы смертности были использованы наиболее значимые коэффициенты, полученные в ходе анализа обратной регрессии.

Достоверность данного упрощенного показателя смертности была впоследствии проверена с помощью c-statistics.

Наилучшее прогностическое значение было определено как значение, оптимизирующее шкалу Youden, с оценкой чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительных результатов (positive predictive value, PPV), отношения правдоподобия положительного результата теста (positive likelihood ratio, LR+), прогностической ценности отрицательных результатов (negative predictive value, NPV), отношения правдоподобия отрицательного результата теста (negative likelihood ratio, LR-) для способности прогнозировать смертельный исход.

Упрощенный показатель смертности был далее использован для анализа выживаемости. Совокупная вероятность смерти была рассчитана с использованием метода Каплана–Мейера. Все сроки выживания были рассчитаны с момента поступления в больницу до момента смерти в больнице или цензурированного времени. Логарифмический ранговый тест использовался для сравнения кривых выживаемости между пациентами с упрощенным значением показателя смертности выше или ниже его наблюдаемого медианного значения у пациентов.

Статистический анализ проводился с использованием программного обеспечения StatView® для Windows v. 5.0 (SAS Institute Inc., Кэри, Северная Каролина, США) и XLSTAT® v. 2015.4.01.20116 (Addinsoft S.A.R.L., Париж, Франция).

## Результаты

### Характеристики включенных пациентов

Регистрируемые при поступлении в стационар данные, включая возраст, пол и сопутствующие заболевания, представлены в табл. 1 в соответствии с окончательным исходом. Время пребывания пациентов в стационаре

**Таблица 1.** Характеристики 79 пациентов с тяжелой формой COVID-19, поступивших в отделение интенсивной терапии, в соответствии с их окончательным статусом выжившего/невыжившего в стационаре. Данные представлены в виде чисел (%)

Показатель	Невыжившие, n=43	Выжившие, n=36
Возраст (медиана), годы:		
• 18–30	0	2 (5,6)
• 31–50	7 (16,3)	8 (22,2)
• 51–70	19 (44,2)	17 (47,2)
• >70	17 (39,5)	9 (25)
Женщины	28 (65,1)	16 (44,4)
Мужчины	15 (34,9)	20 (55,6)
Сахарный диабет	16 (37,2)	9 (25)
Артериальная гипертензия	24 (55,8)	15 (41,2)
Легочная гипертензия	16 (37,2)	6 (16,7)
Ишемическая болезнь сердца	27 (62,8)	18 (50)
Онкологические заболевания	6 (14)	2 (5,6)
Ожирение	9 (20,9)	5 (13,9)
Венозные тромбозы	3 (7)	3 (8,3)
Артериальные тромбозы	5 (11,6)	4 (11,1)
Пациенты психиатрической больницы	8 (18,6)	5 (13,9)
Аутоиммунные заболевания	3 (7)	3 (22,2)
Заболевания печени	4 (9,3)	2 (5,6)
Хронические заболевания почек	4 (9,3)	1 (2,8)

составило от 5 до 80 дней (исключая одного пациента, пребывание которого в стационаре составило 108 дней).

### Сравнение переменных между выжившими и умершими

Сначала были проанализированы и сравнены соответствующие переменные и параметры между выжившими и невыжившими (табл. 2). У невыживших были более высокие значения концентрации ЛДГ, креатинина, протромбинового времени, АЧТВ, D-димера, vWF:Ag, ADAMTS-13:Ag, МПО:Ag и более низкие значения соотношений ADAMTS-13:Ак по сравнению с vWF:Ag и ADAMTS-13:Ag по сравнению с vWF:Ag.

После этого мы проверили корреляции между лабораторными показателями, характеризующими воспаление (рис. 2). Данная упрощенная матрица корреляций демонстрирует сильную корреляцию между соотношением ADAMTS-13:Ак/vWF:Ag и ADAMTS-13:Ак, соотношением ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag и ADAMTS-13:Ag; сильную корреляцию между соотношением ADAMTS-13:Ак/vWF:Ag и соотношением ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag. К удивлению, не выявлено четкой корреляции между МПО:Ag и vWF:Ag, ADAMTS-13:Ак и ADAMTS-13:Ag. Соотношение ADAMTS-13:Ак/vWF:Ag слабо коррелировало с МПО:Ag и другими параметрами воспаления (кроме D-димера).

### Прогноз летальности к концу госпитализации

Далее проведена оценка лабораторных маркеров активации системы гемостаза и воспаления как возможных предикторов внутрибольничной смерти. При однофакторном логистическом регрессионном анализе (табл. 3) было выявлено, что повышение концентрации ЛДГ, кре-

Таблица 2. Лабораторные переменные и параметры между выжившими и невыжившими

Показатель	Выжившие, n=36	Невыжившие, n=43	p
Лейкоциты, г/л	8,1 (6–10,3)	8,55 (7,025–11,035)	0,60
Базофилы, г/л	0,1 (0,015–0,2)	0 (0–0,1)	0,173
Гемоглобин, г/л	115 (95,3–141,8)	107 (91–128,5)	0,36
Тромбоциты:лимфоциты	191,3 (205,7–237,7)	228,7 (156,4–380,4)	0,96
АСТ, МЕ/л	30,3 (20,6–49,5)	52,6 (31,5–78,4)	0,0709
АЛТ, МЕ/л	28,8 (18,5–43,3)	33,5 (18,5–48,6)	0,78
ГГТ, МЕ/л	83,5 (38,2–109,7)	60,3 (39–167,8)	0,85
ЛДГ, МЕ/л	300,4 (236,2–314,2)	419 (321,8–583)	0,0006
Креатинин, мкмоль/л	73,4 (54,75–100,1)	159,8 (100–262,5)	0,0091
СРБ, мг/л	97,2 (31,0–163,8)	102 (46,7–176,9)	0,59
Ферритин, нг/мл	650 (331–876)	688,5 (328,2–1281, 2)	0,99
ПВ, с	15,9 (13,4–17,5)	19,9 (16,7–23,8)	0,0003
АЧТВ, с	28,5 (15,3–35,2)	40,9 (31,1–53,5)	< 0,0001
D-димер, нг/мл	658,5 (184–1268,5)	1676,7 (750,2–3108,5)	0,0002
vWF:Ag, МЕ/мл	1,94 (1,41–2,46)	2,73 (2,39–3,11)	0,0002
ADAMTS-13:Ак, МЕ/мл	0,54 (0,398–0,628)	0,42 (0,295–0,56)	0,0687
ADAMTS-13:Ag, Ед/мл	0,51 (0,297–0,660)	0,32 (0,23–0,50)	0,0297
ADAMTS-13:Инг, Ед/мл	7,27 (5,55–9,98)	6,39 (4,6–10,1)	0,58
МПО:Ag, нг/мл	15 (12–27,5)	38,2 (25,1–62,2)	< 0,0001
ADAMTS-13:Ак/vWF:Ак	0,277 (0,254–0,280)	0,141 (0,103–0,214)	0,0002
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ак	0,242 (0,210–0,268)	0,118 (0,07–0,197)	0,0005

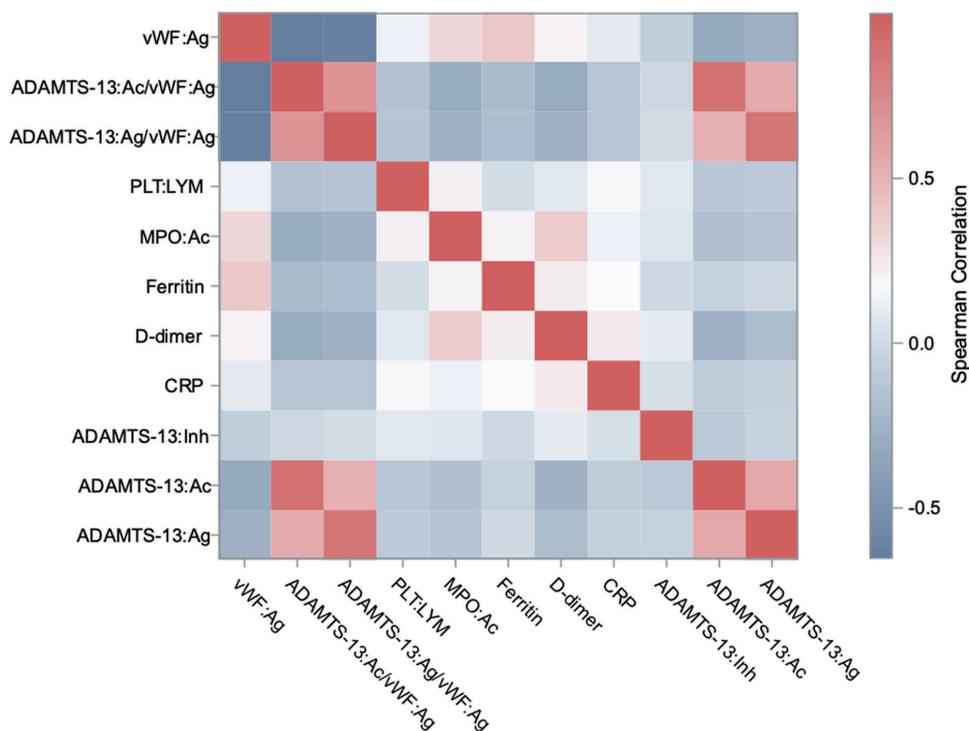


Рис. 2. Корреляция Спирмена между переменными (тепловая карта)

**Таблица 3.** Однофакторный анализ предполагаемых предикторов выживания среди лабораторных параметров

Показатель	OR (95% CI)	p	AUC
Лейкоциты, г/л	0,4042–0,6663	0,60	0,535
Базофилы, г/л	0,4446–0,8070	0,201	0,626
Гемоглобин, г/л	0,4338–0,6884	0,35	0,561
ЛДГ, МЕ/л	0,7116–0,9375	0,0010	0,825
Креатинин, мкмоль/л	0,5793–0,9260	0,0103	0,753
СРБ, мг/л	0,4032–0,6707	0,59	0,537
Ферритин, нг/мл	0,2901–0,7099	0,99	0,500
ПВ, с	0,6235–0,8545	0,0004	0,739
АЧТВ, с	0,6525–0,8683	0,0001	0,760
D-димер, нг/мл	0,6333–0,8543	0,0002	0,744
vWF:Ag, МЕ/мл	0,6212–0,8560	0,0003	0,739
ADAMTS-13:Ag, Е/мл	0,5185–0,7678	0,0301	0,643
ADAMTS-13:Ак, МЕ/мл	0,4947–0,7458	0,0685	0,620
МПО:Ag, нг/мл	0,7151–0,9038	< 0,0001	0,810
ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag	0,6119–0,8391	0,0006	0,726
ADAMTS-13:Ак/vWF:Ag	0,6305–0,8558	0,0002	0,743
АСТ, МЕ/л	0,4695–0,8878	0,0696	0,679
ГГТ, МЕ/л	0,3344–0,7140	0,84	0,524
АЛТ, МЕ/л	0,3442–0,7128	0,77	0,529
Тромбоциты:лимфоциты	0,3188–0,6923	0,96	0,506

**Таблица 4.** Результаты мультивариантного анализа предикторов выживания среди лабораторных параметров

Показатель	Значение (SD)	Скорректированное OR (95% CI)*	p
VWF:Ag, МЕ/мл	1,212 (0,391)	3,360 (1,562–7,228)	0,0019
МПО:Ag, нг/мл	0,060 (0,018)	1,062 (1,024–1,101)	0,0011

\* С поправкой на все лабораторные показатели при  $p < 0,20$  при однофакторном анализе: ЛДГ, креатинин, ПВ, АЧТВ, D-димер, ADAMTS-13:Ag, АСТ.

атинина, протромбинового времени, АЧТВ, D-димера, vWF:Ag, ADAMTS-13:Ag, МПО:Ag, соотношения ADAMTS-13:Ag/vWF:Ag и ADAMTS-13:Ак/vWF:Ag являлись факторами риска смертности. Многофакторный анализ с поправкой на все переменные с  $p < 0,20$  в одномерном анализе показал, что концентрации в плазме крови vWF:Ag и МПО:Ag — единственные два параметра, увеличение значений которых независимо связано со смертностью (табл. 4).

На основе этих результатов был рассчитан упрощенный показатель смертности:  $1,212 \times \text{vWF:Ag} + 0,06 \times \text{МПО:активность Ag}$ , значения которой значительно выше у пациентов, не выживших в стационаре, по сравнению с выжившими пациентами ( $p < 0,0001$ ).

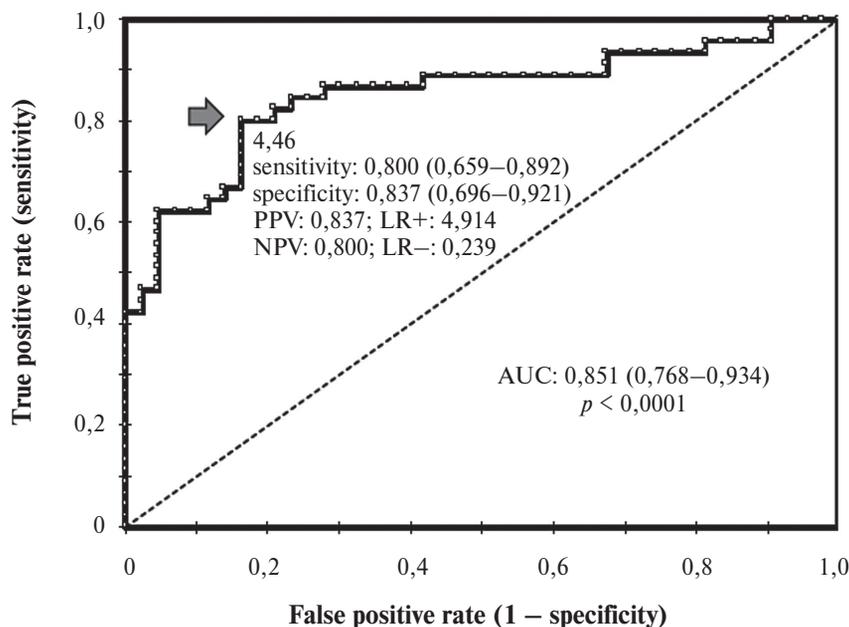
Далее упрощенный показатель смертности был подвергнут с-статистическому анализу с целью оценки его способности к прогнозу исхода относительно выживаемости (рис. 3): значение AUC составило 0,851 (95%-й ДИ),  $p = 0,0001$  (рис. 4). С использованием увеличенного показателя Юдена наилучшее дискриминационное значение оказалось равным 4,46: его чувствительность для прогнозирования отсутствия выживаемости составила 0,800 (0,659–0,892); специфичность — 0,837 (0,696–0,921); PPV — 0,837; LR+ — 4,914; NPV — 0,800; LR— — 0,239. Это соответствовало среднему значению упрощенного показателя смертности, наблюдавшемуся у пациентов.

На следующем этапе проведено сравнение выживаемости пациентов с упрощенным показателем смертности, превышающим ее медианное значение (значение высокой оценки), с выживаемостью пациентов со значением упрощенной оценки смертности ниже ее медианного значения (значение низкой оценки) (см. рис. 4). Анализ свидетельствует о том, что пациенты со значением упрощенной оценки смертности выше 4,46 имели значительно более низкую суммарную выживаемость, чем пациенты со значением упрощенной оценки смертности ниже 4,46 (логарифмический ранговый тест —  $p < 0,0001$ ), 50% из них умерли на 13-й день после госпитализации.

### Обсуждение

Результаты проведенного исследования показывают, что увеличение в циркулирующей крови концентраций антигена vWF и МПО связано с худшей выживаемостью у пациентов с тяжелой формой COVID-19, находящихся в ОИТ на ИВЛ.

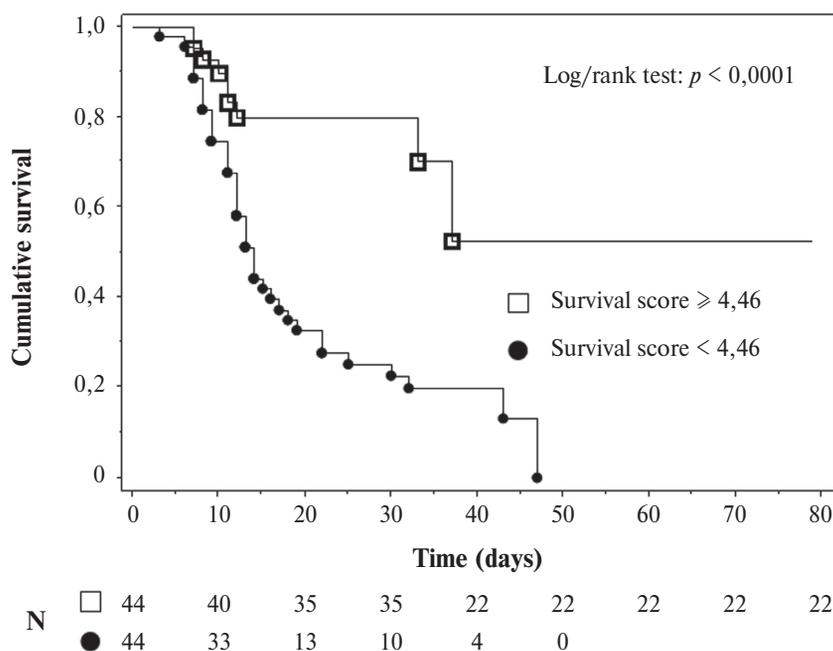
Ранее опубликованы результаты более 20 исследований, касающихся показателей отношения vWF:ADAMTS-13 и концентрации NETs у пациентов с COVID-19 [7–16]. Большинство из них выявили до-



**Рис. 3.** Получение ROC-кривой (receiving operating characteristic) для ассоциации значений упрощенной оценки смертности, рассчитанной как  $1,212 \times (vWF:Ag, ME/мл) + 0,06 \times (MPO:Ag, нг/мл)$ , с внутрибольничной смертностью

стоверную зависимость повышенных концентраций vWF и сниженной/нормальной активности ADAMTS-13 с тяжестью течения COVID-19 [17, 18]. В одном из крупных исследований, опубликованных A. Rauch et al. (243 взрослых пациента с COVID-19), снижение соотношения FVIII/ФВ:Ag при поступлении было в значительной степени связано с риском увеличения потребности в кислороде во время последующего наблюдения [19]. В некоторых исследованиях подчеркивается значение только концентрации vWF:Ag, в других — роль активности vWF, при этом в двух исследованиях, посвященных оценке роли высокомолекулярного vWF, были получены противоположные результаты [20–24].

В представленном нами исследовании оценка концентрации MPO привела к исчезновению маркеров, связанных с ADAMTS-13, в мультипараметрической модели, оценивающей выживаемость, но к сохранению показателя VWF:Ag. Это говорит о том, что клиническое значение патологической активации и дегрануляции циркулирующих миелоидных клеток — участников системы врожденного иммунитета при тяжелой инфекции SARS-CoV-2 является патогенетически более значимым, чем влияние, вызванное повышением концентрации ADAMTS-13, на эндотелий сосудов, который в этой ситуации не является сильным независимым модулятором прогностической ценности высоких концентраций



**Рис. 4.** Кумулятивная выживаемость пациентов с высоким и низким значениями показателя смертности

vWF, а сам по себе выступает вторым независимым предиктором смерти. Можно предположить, что в ситуации выраженных эндотелиальных повреждений на фоне чрезмерной активации гранулоцитов с высвобождением протеолитических ферментов, что имеет место во время системного «цитокинового шторма» при COVID-19 [25], интенсивность выделения высокомолекулярного фактора фон Виллебранда в очагах поражения превосходит регуляторную способность молекул ADAMTS-13 и устраняет этот показатель как предиктор неблагоприятного исхода.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, поскольку среди госпитализированных с COVID-19 пациентов тяжелые формы встречаются довольно часто, группа пациентов, которых мы имели возможность изучить, ограничена. Не было возможности исследовать всех пациентов с тяжелой формой COVID-19, поступивших в ОИТ, и это могло вызвать систематическую ошибку при наборе группы. Во-вторых, исследование является моноцентровым и ретроспективным. В данном случае оправдано было бы проведение слепого, проспективного, многоцентрового исследования с большим количеством участников. Не удалось изучить активности, связанные с vWF, такие как vWF:RCO и vWF:COB [26], которые могут быть более эффективными предикторами клинических исходов, так как оценка концентрации циркулирующих высокомолекулярных мультимеров vWF имеет смысл, поскольку патогенез COVID-19 связан с эндотелиопатией. И наконец, оценка взаимосвязи vWF и МПО с концентрациями циркулирующих провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF-альфа ( $\alpha$ ) может иметь большую прогностическую ценность, чем изолированные концентрации vWF и МПО.

Данное исследование имеет и ряд сильных сторон. Несмотря на то, что оно впервые демонстрирует, что определение МПО имеет прогностическое значение у тяжелых пациентов с COVID-19, находящихся на ИВЛ. Также показано, что концентрации МПО и vWF могут независимо оценивать прогноз выживаемости.

### Заключение

В заключение отметим, что высокие концентрации МПО и vWF:Ag явились независимыми предикторами худшей выживаемости у пациентов с тяжелой формой

COVID-19, находящихся в ОИТ на ИВЛ. Необходимы дальнейшие проспективные исследования, во-первых, для проверки полученных данных на проспективной многоцентровой основе, во-вторых, для оценки влияния текущих терапевтических разработок на эти два фактора риска. Данные исследования могут явиться основой для старта разработок ингибиторов синтеза фактора фон Виллебранда, активации гранулоцитов и МПО в случае однозначного подтверждения верности продемонстрированной причинно-следственной связи.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) (номер гранта 20-04-60274).

**Конфликт интересов.** У авторов нет конфликта интересов, о котором следует заявить. Все соавторы видели и согласны с содержанием рукописи, подтверждают отсутствие финансовой заинтересованности. Авторы подтверждают, что представленная работа является оригинальной и не находится на рассмотрении в каком-либо другом рецензируемом журнале.

**Участие авторов.** А.Д. Макацария — дизайн исследования, анализ данных, написание рукописи; Д.Х. Хизроева — дизайн исследования, анализ данных, написание рукописи; И. Шенфельд — редактирование и доработка рукописи, пересмотр списка литературы; М.В. Третьякова — сбор данных, ведение базы данных; Е.В. Слуханчук — сбор данных, ведение базы данных; А.С. Шкода — набор пациентов; Л.Л. Панкратьева — статистическая обработка данных; М.И. Петровский — статистическая обработка данных; И.В. Машечкин — статистическая обработка данных; Д.В. Блинов — дизайн исследования, анализ данных, написание рукописи; Ж.-К. Гри — редактирование и доработка рукописи, анализ данных, статистики и написание концепции статьи; В.О. Бицадзе — дизайн исследования, анализ данных, написание рукописи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

**Выражение признательности.** Авторы выражают благодарность всему медперсоналу, участвовавшему в процессе лечения пациентов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Bonaventura A, Vecchié A, Dagna L, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2021;21:319–329. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
- Landau N, Shoenfeld Y, Negru L, et al. Exploring the pathways of inflammation and coagulopathy in COVID-19: A narrative tour into a viral rabbit hole. *Int Rev Immunol.* 2021;22:1–9. doi: <https://doi.org/10.1080/08830185.2021.1993211>
- Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19 // *Акушерство, гинекология и репродукция.* — 2021. — Т. 15. — № 5. — С. 499–514. [Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, et al. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thromboinflammation in COVID-19. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(5):499–514. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>
- Iba T, Levy JH, Levi M, et al. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(9):2103–2109. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14975>
- Макацария А.Д., Григорьева К.Н., Мингалимов М.А., и др. Коронавирусная инфекция (COVID-19) и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания // *Акушерство, гинекология и репродукция.* — 2020. — Т. 14. — № 2. — С. 123–131. [Makatsariya AD, Grigoreva KN, Mingalimov M.A., et al. Coronavirus disease (COVID-19) and disseminated intravascular coagulation syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(2):123–131. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347.132>
- Бицадзе В.О., Слуханчук Е.В., Хизроева Д.Х., и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов (NETs) в патогенезе тромбоза и тромбовоспалительных заболеваний // *Вестник РАМН.* — 2021. — Т. 76. — № 1. — С. 75–85. [Bitsadze VO, Slukhanchuk EV, Khizroeva JK, et al. Extracellular Neutrophil Traps (NETs) in the Pathogenesis of Thrombosis and Thromboinflammation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2021;76(1):75–85. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1395>
- Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G. Increased VWF and Decreased ADAMTS-13 in COVID-19: Creating a Milieu for (Micro)

- Thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(4):400–418. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1727282>
8. Fujimura Y., Holland LZ. COVID-19 microthrombosis: unusually large VWF multimers are a platform for activation of the alternative complement pathway under cytokine storm. *Int J Hematol.* 2022;115(4):457–469. doi: <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03324-w>
  9. Hafez W, Ziade MA, Arya A, et al. Reduced ADAMTS-13 Activity in Correlation with Pathophysiology, Severity, and Outcome of COVID-19: A Retrospective Observational Study. *Int J Infect Dis.* 2022;117:334–344. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.02.019>
  10. Nguyen TC, Liu A, Liu L, et al. Acquired ADAMTS-13 deficiency in pediatric patients with severe sepsis. *Haematologica.* 2007;92(1):121–124. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.10262>
  11. Ruf W, Ruggeri Z. Neutrophils release brakes of coagulation. *Nat Med.* 2010;16(8):851–852. doi: <https://doi.org/10.1038/nm0810-851>
  12. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., и др. Внеклеточные ловушки нейтрофилов участие в процессах воспаления и дисрегуляции гемостаза, в том числе у пациентов с COVID-19 и тяжелой акушерской патологией // *Акушерство, гинекология и репродукция.* —2021. — Т. 15. — № 4. — С. 335–350. [Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, et al. Neutrophil extracellular traps: a role in inflammation and dysregulated hemostasis as well as in patients with COVID-19 and severe obstetric pathology. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(4):335–350. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.238>
  13. Pramitasuri TI, Laksmidewi AAAP, Putra IBK, et al. Neutrophil Extracellular Traps in Coronavirus Disease-19-Associated Ischemic Stroke: A Novel Avenue in Neuroscience. *Exp Neurol.* 2021;30(1):1–12. doi: <https://doi.org/10.5607/en20048>
  14. Loria V, Dato I, Graziani F, et al. Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm.* 2008;2008:135625. doi: <https://doi.org/10.1155/2008/135625>
  15. Lissalde-Lavigne G, Combescure C, Muller L, et al. Simple coagulation tests improve survival prediction in patients with septic shock. *J Thromb Haemost.* 2008;6(4):645–653. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02895>
  16. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps (NETs) as markers of disease severity in COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020.04.09.20059626. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20059626>
  17. Sweeney JM, Barouqa M, Krause GJ, et al. Evidence for secondary thrombotic microangiopathy in COVID-19. *medRxiv.* 2020;2020.10.20.20215608. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.20.20215608>
  18. Henry BM, Benoit SW, de Oliveira MHS, et al. ADAMTS-13 activity to von Willebrand factor antigen ratio predicts acute kidney injury in patients with COVID-19: Evidence of SARS-CoV-2 induced secondary thrombotic microangiopathy. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(Suppl1):129–136. doi: <https://doi.org/10.1111/ijlh.13415>
  19. Rauch A, Labreuche J, Lassalle F, et al. Coagulation biomarkers are independent predictors of increased oxygen requirements in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(11):2942–2953. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.15067>
  20. Ward SE, Curley GF, Lavin M, et al. Irish COVID-19 Vasculopathy Study (ICVS) Investigators. Von Willebrand factor propeptide in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence of acute and sustained endothelial cell activation. *Br J Haematol.* 2021;192(4):714–719. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.17273>
  21. Vassiliou AG, Keskinidou C, Jahaj E, et al. ICU admission levels of endothelial biomarkers as predictors of mortality in critically ill COVID-19 patients. *Cells.* 2021;10(1):186. doi: <https://doi.org/10.3390/cells10010186>
  22. Tiscia GL, Favuzzi G, De Lorenzo A, et al. CSS COVID-19 Group. Reduction of ADAMTS-13 levels predicts mortality in SARS-CoV-2 patients. *TH Open.* 2020;4(3):e203–e206. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1716379>
  23. Pascreau T, Zia-Chahabi S, Zuber B, et al. ADAMTS 13 deficiency is associated with abnormal distribution of von Willebrand factor multimers in patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2021;204:138–140. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2021.02.008>
  24. De Jongh R, Ninivaggi M, Mesotten D, et al. Vascular activation is a strong predictor of mortality in coronavirus disease 2019 patients on the ICU. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2021;32(4):290–293. doi: <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001007>
  25. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm — The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol.* 2021;223:108652. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108652>
  26. Ryabkova VA, Churilov LP, Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: Cytokine storm — The common denominator and the lessons to be learned. *Clin Immunol.* 2021;223:108652. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108652>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Шенфельд Йегуда**, доктор медицины, профессор [*Schoenfeld Yehuda*, MD, Professor]; **e-mail:** yehuda.shoenfeld@sheba.health.gov.il, **SPIN-код:** 5950-3930, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-2802-4090>

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

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

**Шкода Андрей Сергеевич**, д.м.н., профессор [*Andrei S. Shkoda*, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** 67gkb@mail.ru, **SPIN-код:** 5388-7701, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9783-1796>

**Панкратьева Людмила Леонидовна**, д.м.н., профессор [*Lyudmila L. Pankratyeva*, MD, PhD, Professor];  
e-mail: liudmila.pankratyeva@gmail.com, SPIN-код: 5465-1880, Scopus Author ID: 7006391091,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1339-4155>

**Петровский Михаил Игоревич**, к.ф.-м.н. [*Mikhail I. Petrovsky*, PhD in Physical and Mathematical Sciences];  
e-mail: michael@cs.msu.su, SPIN-код: 3639-0239, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1236-398X>

**Машечкин Игорь Валерьевич**, д.ф.-м.н. [*Igor V. Mashechkin*, PhD in Physical and Mathematical Sciences];  
e-mail: mash@cs.msu.su, SPIN-код: 6924-0704, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9837-585X>

**Блинов Дмитрий Владиславович**, к.м.н. [*Dmitry V. Blinov*, MD, PhD]; e-mail: blinov2010@googlemail.com,  
SPIN-код: 9779-8290, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3367-9844>, Scopus Author ID: 6701744871,  
Researcher ID: E-8906-2017

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

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

В.И. Стародубов<sup>1</sup>, В.В. Береговых<sup>2</sup>, В.Г. Акимкин<sup>3</sup>,  
Т.А. Семенов<sup>4</sup>, С.В. Углева<sup>3</sup>, С.Н. Авдеев<sup>2</sup>,  
К.А. Зыков<sup>5, 6</sup>, Т.Н. Трофимова<sup>7</sup>, Н.В. Погосова<sup>8</sup>,  
С.Н. Переходов<sup>6, 9</sup>, С.Н. Кузин<sup>3</sup>, С.Б. Яцьшина<sup>3</sup>, В.В. Петров<sup>3</sup>, К.Ф. Хафизов<sup>3</sup>,  
Д.В. Дубоделов<sup>3</sup>, Г.А. Гасанов<sup>3</sup>, С.Х. Сванадзе<sup>3</sup>, А.С. Черкашина<sup>3</sup>, Е.А. Сеницын<sup>5, 6</sup>,  
А.В. Рвачева<sup>6</sup>, Н.В. Сергеева<sup>9</sup>, Т.А. Полосова<sup>6</sup>, А.А. Зыкова<sup>6</sup>, Д.А. Зеленин<sup>6, 10</sup>,  
М.Ю. Горбенко<sup>10</sup>, И.С. Родюкова<sup>10, 11</sup>, Н.И. Чаус<sup>10, 12</sup>, А.В. Сницарь<sup>10</sup>

<sup>1</sup>Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения,  
Москва, Российская Федерация

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

<sup>3</sup>Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии  
имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup>Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup>Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,  
Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>8</sup>Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>9</sup>Туберкулезная клиническая больница № 3 имени профессора Г.А. Захарьина, Москва, Российская Федерация

<sup>10</sup>Городская клиническая больница имени В.П. Демихова, Москва, Российская Федерация

<sup>11</sup>Российский национальный исследовательский институт имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>12</sup>Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования,  
Москва, Российская Федерация

199

## COVID-19 в России:

### ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ПАНДЕМИЮ (часть 1)

За два года пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) произошла эволюция взглядов в различных областях медицины, что привело к мощному развитию научных исследований в области эпидемиологии, клиники, диагностики и терапии COVID-19. В статье освещены вопросы эволюции взглядов и подходов к изучению эпидемиологии и лучевой диагностики COVID-19. Показаны данные молекулярно-генетических исследований, которые являются важнейшим компонентом эпидемиологического надзора. Изучение проявлений эпидемического процесса COVID-19 позволило выделить два этапа развития эпидемиологической ситуации на территории Российской Федерации. На первом этапе эпидемии были зафиксированы два подъема уровня заболеваемости населения, регулируемых социальными и природными факторами. Второй этап эпидемии был обусловлен изменением биологических свойств вируса SARS-CoV-2 с последующей сменой преобладающих геновариантов (Alpha, Delta и Omicron). На втором этапе эпидемии были зафиксированы три подъема уровня заболеваемости населения. Даны общие принципы применения методов лучевой диагностики, которые используют в первую очередь для выявления поражения легких при COVID-19. По мере накопления опыта произошло закономерное изменение представлений об алгоритмах применения визуализационных технологий.

**Ключевые слова:** эпидемиология, SARS-CoV-2, секвенирование, лучевая диагностика

**Для цитирования:** Стародубов В.И., Береговых В.В., Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Углева С.В., Авдеев С.Н., Зыков К.А., Трофимова Т.Н., Погосова Н.В., Переходов С.Н., Кузин С.Н., Яцьшина С.Б., Петров В.В., Хафизов К.Ф., Дубоделов Д.В., Гасанов Г.А., Сванадзе С.Х., Черкашина А.С., Сеницын Е.А., Рвачева А.В., Сергеева Н.В., Полосова Т.А., Зыкова А.А., Зеленин Д.А., Горбенко М.Ю., Родюкова И.С., Чаус Н.И., Сницарь А.В. COVID-19 в России: эволюция взглядов на пандемию (часть 1). Вестник РАМН. 2022;77(3):199–207. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2118>

#### Эпидемиология COVID-19 и молекулярно-генетический мониторинг SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации

Изучение проявлений эпидемического процесса COVID-19 за 2020–2022 гг. позволило выделить два этапа развития эпидемиологической ситуации на территории Российской Федерации. На первом этапе эпидемии COVID-19 были зафиксированы два подъема уровня заболеваемости населения, регулируемых социальными и природными факторами. Второй этап эпидемии (январь

2021 г. по настоящее время) был обусловлен изменением биологических свойств вируса SARS-CoV-2 с последующей сменой преобладающих геновариантов (Alpha, Delta и Omicron). На втором этапе эпидемии COVID-19 в России были зафиксированы три подъема уровня заболеваемости населения [1–9].

За весь период наблюдения (30 марта 2020 — 17 мая 2022 гг.) в Российской Федерации зарегистрировано 18 268 958 случаев COVID-19, из них 377 869 (2,06%) закончилось летальным исходом. Среднее значение уровня заболеваемости COVID-19 в РФ за 2020–2022 гг. составило 112,5 на 100 тыс. населения. Максимальное зна-

чение показателя заболеваемости было зафиксировано в 5-й период подъема уровня заболеваемости (10 января 2021 — 27 февраля 2022 г.) и составило 905,37 на 100 тыс. населения.

В январе 2020 г. в открытых генетических базах данных стал доступен геном SARS-CoV-2. Оперативное обнаружение SARS-CoV-2 — один из ключевых факторов в борьбе с пандемией. В связи с этим возникла острая необходимость в чувствительных и недорогих методах диагностики COVID-19 для массового скрининга.

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (ЦНИИ эпидемиологии) был одним из первых в стране, кто зарегистрировал тест-систему на основе ПЦР для выявления РНК SARS-CoV-2 (АмплиСенс® Cov-Bat-FL, № РЗН 2014/1987 от 07.04.2020), которая обладает достаточно высокими показателями чувствительности и специфичности. Чувствительность тест-системы составляет 0,1 TCID<sub>50</sub>/мл (1000 копий РНК/мл). Набор реагентов предназначен также для выявления РНК коронавирусов, вызывающих тяжелую респираторную инфекцию: MERS-Cov (Middle East respiratory syndrome coronavirus) и SARS (Severe acute respiratory syndrome coronavirus) ме-

тодом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной (ГФЛ) детекцией продуктов амплификации.

Все разработанные к середине 2020 г. тест-системы для обнаружения РНК SARS-CoV-2 на основе ПЦР в режиме реального времени являлись качественными. Поскольку что значение порогового цикла (Ст) дает только косвенную информацию о вирусной нагрузке, была необходима детализированная шкала, интерпретирующая это значение в понятной для принятия клинических и эпидемиологических решений форме. В связи с этим к концу 2020 г. в ЦНИИ эпидемиологии был разработан и зарегистрирован новый набор реагентов «АмплиСенс® COVID-19-FL» (№ РЗН 2021/14026 от 09.04.2021) с возможностью количественного определения концентрации РНК вируса в исследуемых образцах, особенностью технологии которой является совмещение этапа обратной транскрипции (ОТ) с ПЦР с детекцией в режиме реального времени, обеспечивающее большую информативность в условиях клинической практики и более высокую чувствительность обнаружения РНК SARS-CoV-2. Набор «АмплиСенс® COVID-19-FL» не имеет аналогов в мире [10, 11].

Во второй половине 2020 г. стало очевидным, что масштаб пандемии требует проведения массового молеку-

V.I. Starodubov<sup>1</sup>, V.V. Beregovykh<sup>2</sup>, V.G. Akimkin<sup>3</sup>, T.A. Semenenko<sup>4</sup>, S.V. Ugleva<sup>3</sup>, S.N. Avdeev<sup>2</sup>, K.A. Zykov<sup>5, 6</sup>, T.N. Trofimova<sup>7</sup>, N.V. Pogosova<sup>8</sup>, S.N. Perekhodov<sup>6, 9</sup>, S.N. Kuzin<sup>3</sup>, S.B. Iatsyshina<sup>3</sup>, V.V. Petrov<sup>3</sup>, K.F. Khafizov<sup>3</sup>, D.V. Dubodelov<sup>3</sup>, G.A. Gasanov<sup>3</sup>, S.Kh. Svanadze<sup>3</sup>, A.S. Cherkashina<sup>3</sup>, E.A. Sinitsyn<sup>5, 6</sup>, A.V. Rvacheva<sup>6</sup>, N.V. Sergeeva<sup>9</sup>, T.A. Polosova<sup>6</sup>, A.A. Zykova<sup>6</sup>, D.A. Zelenin<sup>6, 10</sup>, M.Iu. Gorbenko<sup>10</sup>, I.S. Rodiukova<sup>10, 11</sup>, N.I. Chaus<sup>10, 12</sup>, A.V. Snitsar<sup>10</sup>

<sup>1</sup> Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> Pulmonology Scientific Research Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>8</sup> National Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> Professor G.A. Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital No. 3, Moscow, Russian Federation

<sup>10</sup> City Clinical Hospital named after V.P. Demihov, Moscow, Russian Federation

<sup>11</sup> Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

<sup>12</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

## COVID-19 in Russia:

### Evolution of Views on the Pandemic. Report I

*Over the two years of the novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic, there has been an evolution of views in various fields of medicine, which has led to a powerful development of scientific research in the field of epidemiology, clinic, diagnosis and therapy of COVID-19. The article highlights the evolution of views and approaches to the study of the epidemiology and radiology of COVID-19. The data of molecular genetic studies are shown, which are the most important component of epidemiological surveillance. The study of the manifestations of the COVID-19 epidemic process made it possible to distinguish two stages in the development of the epidemiological situation in the Russian Federation. At the first stage of the epidemic, two rises in the incidence rate of the population were recorded, regulated by social and natural factors. The second stage of the epidemic was due to a change in the biological properties of the SARS-CoV-2 virus, followed by a change in the prevailing genovariants (Alpha, Delta and Omicron). At the second stage of the epidemic, three rises in the incidence of the population were recorded. The general principles for the use of radiodiagnosis methods, which are used primarily to detect lung damage in COVID-19, are given. With the accumulation of experience, a natural change in ideas about the algorithms for the use of visualization technologies has occurred.*

**Keywords:** epidemiology, SARS-CoV-2, radiography, sequence analysis

**For citation:** Starodubov VI, Beregovykh VV, Akimkin VG, Semenenko TA, Ugleva SV, Avdeev SN, Zykov KA, Trofimova TN, Pogosova NV, Perekhodov SN, Kuzin SN, Iatsyshina SB, Petrov VV, Khafizov KF, Dubodelov DV, Gasanov GA, Svanadze SKh, Cherkashina AS, Sinitsyn EA, Rvacheva AV, Sergeeva NV, Polosova TA, Zykova AA, Zelenin DA, Gorbenko MIu, Rodiukova IS, Chaus NI, Snitsar AV. COVID-19 in Russia: Evolution of Views on the Pandemic. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(3):199–207. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2118>

лярно-генетического тестирования населения на наличие SARS-CoV-2. Прогрессивная технология петлевой изотермической амплификации позволяет исследовать образцы быстрее, чем в ПЦР, однако ни в России, ни в мире изотермическая амплификация, совмещенная с этапом обратной транскрипции (ОТ-ИТ), ранее в диагностических целях широко не использовалась. Этот метод сопоставим по стоимости с ПЦР и существенно увеличивает возможности диагностических лабораторий за счет сокращения в 3–4 раза времени постановок реакций амплификации. В конце 2020 г. в ЦНИИ эпидемиологии в исключительно короткие сроки была завершена разработка и в начале 2021 г. налажено производство набора реагентов для выявления РНК SARS-CoV-2 методом ОТ-ИТ. Получено регистрационное удостоверение Росздравнадзора на медицинское изделие — набор реагентов «АмплиСенс® SARS-CoV-2-ИТ» (№ РЗН 2021/13357 от 03.02.2021).

Одним из ключевых компонентов в наборе реагентов для создания тест-систем на основе метода ОТ-ИТ нуклеиновых кислот является Bst-полимераза, поэтому важнейшей задачей было получение фермента отечественного производства, не уступающего по качеству зарубежным аналогам. Отечественная технология производства Bst-полимеразы позволяет получать фермент, обладающий межсерийной воспроизводимостью качественных и количественных характеристик. Создание отечественной ферментной базы обеспечило полное импортозамещение и независимость от поставок ферментов для разработки и производства диагностических тест-систем из-за рубежа, что исключительно важно для сохранения биологической безопасности РФ. Крайне важно и то, что разработка набора реагентов «АмплиСенс® SARS-CoV-2-ИТ» заложила фундамент нового научно-практического направления — создания и производства наборов реагентов на основе метода ИТ.

В начале 2021 г. после появления штамма Alpha вируса SARS-CoV-2 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) сообщило, что новый геновариант вируса способен ускользать от детекции рядом тест-систем. Чтобы снизить возможность получения ложноотрицательных результатов, связанных с новыми штаммами, специалисты ЦНИИ эпидемиологии разработали NGS-панель для выявления самых значимых мутаций в гене S-белка (АмплиСенс® SARS-CoV-2-N501Y-ИТ по ТУ 21.20.23-416-01897593-2021 от 21.07.2021). Это достаточно быстрый, эффективный и дешевый способ секвенирования. На тот момент были известны геноварианты Alpha, Британский (B.1.1.7), Beta, Южноафриканский (B.1.351), Бразильский (P.1) и другие эпидемиологически значимые штаммы вируса N501Y, которые выявляются данной панелью.

Также был разработан и зарегистрирован набор реагентов AmpliSens® SC2-ИТ, который предназначен для качественного определения РНК SARS-CoV-2 в биологическом материале (мазки со слизистой оболочки носо- и ротоглотки) методом обратной транскрипции и изотермической амплификации (ОТ-ИТ) с флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. Набор реагентов используется для комплексной лабораторной диагностики COVID-19.

Чрезвычайно важна оценка динамики распространения известных и новых геновариантов SARS-CoV-2, циркулирующих на территории России. В соответствии с постановлением Правительства РФ от 23.03.2021 № 448 «Об утверждении Временного порядка предоставления

данных расшифровки генома возбудителя новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» в ЦНИИ эпидемиологии разработана и введена в действие Российская платформа агрегации информации о геномах вирусов (VGARus). База данных VGARus содержит информацию о нуклеотидных последовательностях вирусов SARS-CoV-2 и их мутациях, распространенных в различных регионах, и может быть использована для хранения, систематизации и выборки данных для выявления геновариантов вирусов [12].

VGARus дает возможность постоянно вести мониторинг мутационной изменчивости SARS-CoV-2, предоставляя важнейшие данные для обнаружения новых геновариантов и отслеживания их распространенности на территории РФ. Молекулярно-генетические исследования являются основой для принятия управленческих решений в области проведения профилактических и противоэпидемических мероприятий по предотвращению дальнейшего распространения SARS-CoV-2 и формируют платформу для создания новых вакцинных препаратов [12].

Динамический мониторинг мутационной изменчивости коронавирусов, выявленных на территории Российской Федерации, осуществляется с декабря 2020 г., при обнаружении первого случая геноварианта Alpha (B.1.1.7).

На 17 мая 2022 г. в национальной базе данных VGARus зарегистрировано 133 925 геномных последовательностей вируса SARS-CoV-2, полученных в результате полногеномного и фрагментного секвенирования, из них 67 209 (50,2%) полногеномных сиквенсов, 66 209 (49,8%) фрагментных сиквенсов. Среди загруженных в национальную базу данных VGARus полногеномных последовательностей 112 344 (86,2%) относится по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), согласно пересмотру классификации от 11 апреля 2022 г., к вариантам VOCs (variants of concern) и VOIs (variants of interest). Каждый из этих вариантов отличается от «Уханьского» специфичным набором мутаций, из них к варианту Alpha относится 746 (1,1%) последовательностей, Beta — 54 (0,1%), Gamma — 28 (< 0,1%), Delta — 33 707 (50,2%), Omicron — 23 237 (34,5%); 9437 (14,1%) загруженных последовательностей не относится к вариантам VOCs и VOIs.

Геновариант Alpha был распространен на территории Российской Федерации зимой 2021 г. Геноварианты Beta и Gamma также встречались в начале 2021 г., однако заметного распространения не получили. Геновариант Delta распространился на территории страны во второй половине апреля 2021 г. и превалировал до января 2022 г., Omicron обнаружен в стране в декабре 2021 и с января 2022 г. является доминирующим.

В результате полногеномного секвенирования за период с 30 марта 2020 по 17 мая 2022 г. на платформу VGARus загружено 67 209 идентифицированных образцов. Из них 722 (1,07%) образца классифицировано как геновариант B.1.1.523; 1330 (1,98%) — B.1.1.317; 3907 (5,81%) — B.1.1; 746 (1,11%) — Alpha (B.1.1.7); 3560 (5,30%) — другие геноварианты; 23 237 (34,57%) — вариант Omicron (B.1.1.529+BA\*); 33 707 (50,16%) образцов — вариант Delta (B.1.617.2+AY\*).

Генетический вариант Delta (B.1.617.2 + AY\*) с мая по декабрь 2021 г. превалировал — его доля среди всех выявленных вариантов составляла до 100%. Доминирующим во все месяцы наблюдения с момента начала регистрации геноварианта Delta являлся вариант, которому с 26 но-

ября 2021 г. классификатор Pangolin присвоил название AY.122 (82,0%).

Вариант Omicron начал стремительное распространение с декабря 2021 г., и в настоящее время он полностью доминирует на территории Российской Федерации (100% всех исследованных образцов). Анализ данных национальной базы VGARus позволил выявить диссоциацию генетической линии Omicron на территории России с наибольшей частотой циркуляции субвариантов BA.1 (13,1%); BA.1.1 (51,1%); BA.1.1.15 (4,8%); BA.1.1.17.2 (4,8%); BA.2 (17,2%). Субвариант BA.3 не получил столь значимого распространения и на сегодняшний день составляет 0,8% в общей структуре популяции Omicron. На долю других менее значимых субвариантов генетической линии Omicron приходится 8,2%.

Еще одна особенность реагирования на пандемию COVID-19 — широкое использование цифровизации для выявления контактных лиц, передачи и контроля тестирования граждан, формирования кодов здоровья. Специалистами ЦНИИ эпидемиологии в рамках постановления Правительства РФ от 27.03.2021 № 452, распоряжения Правительства РФ от 16.03.2020 № 635-р (ред. от 10.12.2021) создана Интеграционная платформа SOLAR для быстрой передачи результатов ПЦР-исследований всем заинтересованным гражданам. Время такой передачи составляет менее 60 мин с момента загрузки информации в базу данных. В настоящий момент к данной платформе подключено более 1000 лабораторий (в том числе сетевых), 85 регионов передают данные в автоматическом режиме. Также создано приложение «Путешествую без COVID-19», в рамках которого более 6 тыс. результатов выгружается каждый месяц, 3200 точек забора биоматериала подключены к приложению, в которое занесено более 50 тыс. результатов.

### Трансформация и развитие взглядов на COVID-19: лучевая диагностика

Характер течения пандемии новой коронавирусной инфекции укладывается в категорию масштабной эпидемической катастрофы, которая в течение второго года перешла границы ожидаемых событий. Опыт борьбы с пандемией COVID-19 систем здравоохранения разных стран подтвердил, что без современных методов визуализации изменений в органах-мишенях эффективных результатов в борьбе с этим заболеванием добиться невозможно. Методы лучевой диагностики применяют в первую очередь для выявления поражения легких при COVID-19, их осложнений, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями, а также для определения степени выраженности и динамики изменений и оценки эффективности проводимой терапии. Лучевые методы также необходимы для выявления и оценки характера патологических изменений в других анатомических областях и как средство контроля при интервенционных медицинских вмешательствах [13]. По мере накопления опыта произошло закономерное изменение представлений об алгоритмах применения визуализационных технологий, понимание ожидаемых нозологий и их лучевой семиотики.

В настоящее время общие принципы применения лучевых методов исследований представлены следующим образом:

- лучевые методы являются важными, но не основными в диагностике новой коронавирусной инфекции (COVID-19), поскольку позволяют заподозрить по-

ражение легких вирусной этиологии, в том числе COVID-19;

- выявляемые при лучевых исследованиях признаки неспецифичны для какого-либо вида инфекции и не позволяют установить этиологический диагноз;
- данные лучевой визуализации позволяют влиять на ведение конкретного пациента, лечение осложнений или постановку альтернативного диагноза;
- отсутствие изменений при лучевых методах исследований не исключает наличие COVID-19 и возможность развития вирусного поражения легких после проведения исследования;
- при высокой вероятности поражения легких вирусной этиологии по данным компьютерной томографии (КТ) и при отрицательных данных ПЦР требуются совместная оценка в динамике анамнестических, клинических данных, результатов рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и по результатам оценки повторное выполнение ПЦР;
- не рекомендовано применение методов лучевой диагностики при отсутствии симптомов ОРВИ у пациентов с положительными результатами на РНК SARS-CoV-2, а также при наличии эпидемиологических данных, указывающих на возможность инфицирования;
- применение лучевых методов у пациентов с симптомами ОРВИ легкой степени тяжести и в стабильном состоянии возможно только по конкретным клиническим показаниям, в том числе при наличии факторов риска;
- развитие осложнений, в том числе ятрогенных, диктует необходимость применения различных методов лучевой диагностики в зависимости от клинической ситуации, состояния пациента и оснащения лечебно-профилактического учреждения. Полученные дополнительные данные в сочетании с клинико-лабораторными и биохимическими особенностями течения COVID-19 позволяют оптимизировать индивидуальные подходы к прогнозу заболевания, выбору лечебных стратегий, определению принципов первичной и вторичной профилактики проявлений постковидного синдрома.

Методом выбора при обследовании органов грудной клетки при подозрении на COVID-19 стала РКТ. Быстро накапливаемый опыт показал, что все остальные лучевые технологии (рентгенография органов грудной клетки (РГ), УЗИ легких и плевральных полостей) демонстрируют меньшую чувствительность и специфичность либо малоэффективны [14–17]. УЗИ легких у пациентов с предполагаемой/известной COVID-19-пневмонией не включено в клинические рекомендации и стандарты оказания медицинской помощи и является дополнительным методом визуализации, который не заменяет и не исключает проведение РГ и РКТ. Результативность исследований в значительной степени зависит от имеющегося опыта и квалификации врача, проводящего исследование. Наиболее широкое применение этот метод нашел в педиатрической практике, а также при обследовании беременных женщин. При соблюдении методики, выборе правильных показаний и наличии подготовленного врачебного персонала это исследование отличается высокой чувствительностью в выявлении интерстициальных изменений и консолидаций в легочной ткани, но только при их субплевральном расположении. Данные УЗИ не позволяют однозначно определить причину возникновения и/или действительную распространенность изменений в легких [18, 19].

Поражение легочной ткани находит отражение в закономерном сменяющих друг друга лучевых паттернах, отражающих патоморфологические изменения. Так, КТ-картина «матового стекла» обусловлена нарастающим отеком альвеол и интерстиция, а разная степень выраженности интенсивности «матового стекла» коррелирует со степенью заполнения альвеол. Ретикуляция в местах расположения «матового стекла» связана с визуализацией стенок ацинусов на фоне нарастания отека, клеточной инфильтрации и появлением внутриальвеолярного фибрина. Следующий паттерн — консолидация, которая отражает клеточную инфильтрацию, нарастание протяженности областей с внутриальвеолярным фибрином и пролиферацией фибробластов (морфологические начальные проявления легочного фиброза либо присоединение бактериальной инфекции) [20, 21]. Установлено, что возникновение паттерна организующейся пневмонии при повторном исследовании ассоциировано с хорошим прогнозом ( $p < 0,01$ ), а появление новых и увеличение старых зон изменений по типу «бульжной мостовой» и большой объем поражения следует отнести к неблагоприятным прогностическим признакам ( $p < 0,01$ ).

По итогам 2-й волны пандемии на основе совокупности клинико-лучевых характеристик были сформулированы модели, позволяющие прогнозировать дальнейшее развитие событий: модель 1 — появление участков уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла» с 4-го по 7-й дни с момента появления респираторной симптоматики — благоприятный прогноз; модель 2 — появление участков уплотнения по типу «матового стекла» и ретикулярных изменений в первые 5 дней, распространенность может составлять 25–75% — благоприятный прогноз; модель 3 — появление участков консолидации в первые дни заболевания, распространенность изменений 25–50% — неблагоприятный прогноз; модель 4 — тотальное/субтотальное уплотнение легочной ткани в первые 7 дней с начала заболевания — неблагоприятный прогноз. Но направленность процессов не столь однозначна. Это отчетливо прослеживалось во время 3-й и 4-й волн, когда отмечалось быстрое прогрессирование изменений с ранним присоединением бактериальных осложнений, резистентных в антибиотикотерапии, увеличении количества пациентов с длительным сроком пребывания в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а разработанные ранее клинико-лучевые модели оказались неэффективными.

Регресс изменений находит отражение в постепенном уменьшении объема и выраженности изменений. Формирование большой группы пациентов с постковидным синдромом заставило обратить внимание на лучевые сценарии последствий перенесенного COVID-19. Оказалось, что долгое (более 3 мес) сохранение участков «матового стекла» отражает минимальные интерстициальные изменения, обусловленные либо формированием пневмофиброза (проявления внутридолькового фиброза), либо сохранением активности вируса. Волнообразное течение заболевания с появлением и исчезновением участков «матового стекла» в разных местах связывают, как правило, с персистенцией вируса, и чаще оно встречается при иммуносупрессии. Возможно формирование в легочной ткани фиброзных изменений различной протяженности и выраженности. В таких случаях визуализируются остаточные проявления поражения крупных и мелких бронхов (тракционные бронхоэктазы, бронхиолоэктазы, признаки облитерирующего бронхолита), а также сосудистые изменения (мозаичная перфузия легочной ткани,

развитие легочной гипертензии). В подобных случаях диагностические алгоритмы должны быть расширены за счет включения МРТ, КТ-ангиографии, методов радионуклидной диагностики (ОФЭКТ/КТ).

Уже первые месяцы пандемии новой коронавирусной инфекции показали, что инфицирование SARS-CoV-2 приводит к сложному полиморфизму повреждений, когда спектр клинических симптомов COVID-19 не ограничивается респираторными проявлениями, а характеризуется вовлечением в процесс других органов-мишеней, а также системными осложнениями, которые развиваются у значительной части пациентов: желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 25–34%, сердечно-сосудистой системы — 32–75%, центральной нервной системы (ЦНС) — 22–75%. Применение лучевых технологий в указанных случаях определяется общепринятыми диагностическими алгоритмами. Особое внимание уделяется применению лучевых методов при симптомах поражения органов ЖКТ при условии достаточных технических и организационных возможностей. Подчеркивается важность анализа клинических показаний, в том числе факторов риска, свидетельствующих о возможном вовлечении органов ЖКТ, подозрении на острую хирургическую патологию. Методом выбора в этом случае является РКТ органов брюшной полости, обеспечивающая высокую информативность и скорость исследования, доступность и широкий диапазон программных возможностей обработки получаемых изображений, управление протоколами снижения лучевой нагрузки, особенно в процессе динамического наблюдения за пациентами, возможность выполнения исследований с искусственным контрастированием, в том числе КТ-ангиографии.

При выявлении гастроэнтерологических проявлений COVID-19 уже на этапе приемного отделения, особенно в случаях, требующих исключения острой хирургической патологии, КТ-исследование органов грудной клетки следует дополнять абдоминальным протоколом, что необходимо для первичной оценки состояния органов, а также для их дифференциальной диагностики и оценки динамики процесса. Среди нозологий особое место занимают энтероколиты с пневматозом кишечника, мезентериальные тромбозы с ишемизацией стенки кишки и возможной перфорацией, инфаркты печени и почек, панкреатиты и панкреонекрозы, абсцессы различной локализации, токсические гепатиты, холестаза. В системе воротной вены начинает визуализироваться газ. Анализ результатов КТ позволяет выявить качественные и количественные изменения размеров печени, поджелудочной железы и селезенки, а также их рентгеновской плотности (в единицах Хаунсфилда), билиарного тракта и кишечника. Особое внимание необходимо уделять количественной и качественной оценке состояния тонкой и толстой кишок, обращая внимание на диаметр просвета и толщину стенок (по данным КТ и УЗИ), наличие свободного газа (по данным КТ и РГ), свободной жидкости в брюшной полости (по данным КТ и УЗИ) и перистальтической активности (по данным УЗИ). Все выявляемые при лучевых исследованиях признаки должны оцениваться только в совокупности с клиническими, клинико-лабораторными, вирусологическими и биохимическими проявлениями COVID-19. Повторное использование РКТ и рентгенологического обследования, а также УЗИ на стационарном этапе лечения COVID-19 показано только при ухудшении течения заболевания [23, 24].

УЗИ, наряду с рентгенографией органов брюшной полости, с использованием передвижных (палатных) ап-

паратом — основные методы инструментального обследования пациентов, находящихся в ОРИТ с подозрением на острую хирургическую патологию органов брюшной полости. Причем диагностический потенциал УЗИ выше, поскольку стандартное рентгенологическое исследование применяется только для выявления признаков кишечной непроходимости и перфорации полых органов. В случаях когда клиническая симптоматика возникает на фоне лечения, а КТ уже выполнено ранее, методом выбора дифференциальной диагностики следует считать УЗИ.

Применение МРТ для изучения органов брюшной полости следует рекомендовать больным на этапе амбулаторного лечения и реабилитации после завершения стационарного лечения COVID-19. МРТ для исследований других органов и систем (головной и спинной мозг, позвоночник, органы малого таза и т.д.) у больных COVID-19, находящихся в «красной зоне», используется только по экстренным показаниям в специально выделенных для этой цели кабинетах с соблюдением всех мер защиты персонала отделений лучевой диагностики.

Неврологические проявления не лидируют в клинической картине заболевания, вызванного SARS-CoV-2. Вместе с тем клинически установлено, что поражение ЦНС ассоциировано с увеличением вероятности тяжелого течения у пациентов с инфекцией COVID-19 в 2,5 раза. Причины развития неврологических расстройств могут варьировать от метаболической энцефалопатии, связанной с тяжелой гипоксией, и постиктального состояния до острого цереброваскулярного заболевания, вызванного эндотелиитом. В основе развития вторичных и отсроченных нарушений в ЦНС после перенесенной коронавирусной инфекции лежит каскад взаимосвязанных процессов: прямое действие вируса на клетки, последствия диссеминированных микроциркуляторных расстройств и тканевой гипоксии, системное вирусное воспаление в органах, действие ряда токсичных ингредиентов, дисфункция вегетативной регуляции вследствие нарушений ЦНС, вторичные инфекции, заболевания и осложнения.

Накопленный опыт позволяет выделить следующие основные клиничко-морфологические варианты поражения ЦНС при COVID-19. Прежде всего это типичный ишемический инсульт на фоне тромбоза проксимальных сегментов мозговых артерий. Острая церебральная ишемия нередко возникает вследствие множественного тромбоза дистальных сегментов мозговых артерий. Дополнительно вариантом поражения ЦНС может быть массивное диффузное повреждение эндотелия ГЭБ («молниеносное» течение васкулита, тромбозэндотелиита) как на фоне, так и без признаков тромбоза церебральных артерий. Для поражения головного мозга при COVID-19 характерны мелкие петехиальные кровоизлияния, полиэтиологические по своей природе (повреждение эндотелия, острая гипоксия, микроэмболия). Синус-тромбозы, задняя обратимая лейкоэнцефалопатия, острая некротизирующая энцефалопатия, развивающаяся вследствие «цитокинового шторма», острый диссеминированный энцефалит/энцефаломиелит, отражающие запуск аутоиммунных процессов, миелиты, энцефалит дополняют перечень состояний, характеризующих поражения головного мозга при новой коронавирусной инфекции.

Незначительное количество сообщений об энцефалите или менингите у пациентов с COVID-19 довольно неожиданно, учитывая высокий нейротропный потенциал SARS-CoV-2. Хотя следует отметить, что отличительной особенностью последних волн пандемии стало повышение частоты формирования абсцессов головного мозга.

Неврологические осложнения, ассоциированные с COVID-19, в 20–40% случаев представлены расстройствами обоняния и вкуса (синдром Миллера–Фишера), периферической полинейропатией (синдром Гийена–Барре). Предполагается, что anosmia является маркером нейротропизма вируса и его способности индуцировать повреждение нервной ткани. При этом вирус SARS-CoV-2 может привести к инфильтрации и отеку обонятельного нерва (I черепной нерв), обонятельного мозга и затем ствола головного мозга, вызывая при этом расстройства дыхания и сердечно-сосудистой регуляции, типичные для тяжелого течения COVID-19.

Следует отметить, что основные жалобы относятся к психиатрии и клинической психологии. Известно, что нарушения эмоциональной сферы отмечаются у 88% больных (депрессия — 48%, апатия — 39%, суицидальные попытки — 11%, агрессия — 7%); когнитивные расстройства (туман в голове, снижение памяти, трудности с пониманием и принятием решений, замедление мыслительной деятельности) — 84%; патологическое бодрствование — 79%; головные боли — 77%; проблемы с речью и письмом — 49% и т.д.

В настоящее время ведется активный поиск и разработка методов оценки метаболических и микроструктурных повреждений ЦНС. В число перспективных неинвазивных методов входит МР-спектроскопия, которая хорошо зарекомендовала себя в оценке психоневрологических осложнений, развивающихся при ВИЧ-инфекции. Сопоставление COVID-19 и ВИЧ позволило выявить общие закономерности острой фазы заболевания и существенные различия, обусловленные особенностями и специфичностью экспрессии рецепторов к разным РНК-вирусам ВИЧ и SARS-CoV-2. Эти исследования имеют пока разную степень доказательности и являются предметом проводимых углубленных исследований. Появление пациентов с постковидным синдромом определило продолжение исследований ЦНС по выявлению последствий, определяющих качество жизни человека.

## Заключение

Внедрение молекулярно-генетического мониторинга в систему эпидемиологического надзора за COVID-19 повысит его эффективность, позволит своевременно прогнозировать эпидемическую ситуацию и противостоять новым инфекциям с эпидемическим потенциалом. Пандемия COVID-19 дала огромный импульс не только развитию новых лабораторных технологий, но и совершенствованию клиничко-диагностических исследований.

В настоящее время определены этапы формирования пандемии COVID-19, которые циклично повторяются во времени и эволюционируют. Анализ обширного материала позволил на основе комплексных клиничко-лабораторных и лучевых исследований определить место визуализационных технологий в диагностических алгоритмах, а также валидировать значимость разработанных клиничко-лучевых моделей поражения различных органов и систем в индивидуальном прогнозе.

## Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Рукопись подготовлена (работа/исследования выполнены) и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

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

**Участие авторов.** В.И. Стародубов — разработка концепции исследования; В.В. Береговых — разработка концепции исследования; В.Г. Акимкин — разработка концепции исследования, подбор методик; Т.А. Семенов — разработка дизайна исследования, подбор методик, редактирование текста статьи; С.В. Углева — разработка концепции исследования, написание текста, редактирование статьи на этапе подготовки к публикации; С.Н. Авдеев — разработка дизайна исследования; К.А. Зыков — разработка дизайна исследования; Т.Н. Трофимова — разработка дизайна исследования; Н.В. Погосова — разработка дизайна исследования; С.Н. Переходов — разработка дизайна исследования; С.Н. Кузин — разработка концепции исследования; С.Б. Яцышина — разработка концепции исследования, подбор методик; В.В. Петров — разработка концепции исследования, подбор методик;

К.Ф. Хафизов — разработка концепции исследования, подбор методик; Д.В. Дубоделов — разработка концепции исследования, подбор методик; Г.А. Гасанов — проведение статистического анализа данных; С.Х. Сванадзе — проведение статистического анализа данных; А.С. Черкашина — разработка концепции исследования, подбор методик; Е.А. Синицын — разработка дизайна исследования; А.В. Рвачева — разработка дизайна исследования; Н.В. Сергеева — разработка дизайна исследования; Т.А. Полосова — разработка дизайна исследования; А.А. Зыкова — разработка дизайна исследования; Д.А. Зеленин — разработка дизайна исследования; М.Ю. Горбенко — разработка дизайна исследования; И.С. Родюкова — разработка дизайна исследования; Н.И. Чаус — разработка дизайна исследования; А.В. Сницарь — разработка дизайна исследования. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации / под ред. А.Ю. Поповой. — Саратов: Амirit, 2021. — 608 с. [COVID-19: nauchno-prakticheskie aspekty bor'by s pandemiej v Rossijskoj Federacii / pod red. A.Yu. Popovoj. Saratov: Amirit; 2021. 608 s. (In Russ.)]
2. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Российской Федерации в 2020 г. // *Вестник РАМН*. — 2021. — Т. 76. — № 4. — С. 412–422. [Akimkin VG, Kuzin SN, Semenenko TA, et al. Characteristics of the COVID-19 Epidemiological Situation in the Russian Federation in 2020. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;76(4):412–422. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1505>
3. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлев Г.Ю., и др. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1 // *Инфекционные болезни*. — 2020. — Т. 18. — № 3. — С. 7–14. [Pshenichnaya NYu, Lizinfeld IA, Zhuravlev GYu, et al. Epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation: interim results. 1th report. *Infectious Diseases*. 2020;18(3):7–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-7-14>
4. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., и др. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2020. — № 1. — С. 6–13. [Kutyrev VV, Popova AYu, Smolensky VYu, et al. Epidemiological Features of New Coronavirus Infection (COVID-19). Communication 1: Modes of Implementation of Preventive and Anti-Epidemic Measures. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;1:6–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-1-6-13>
5. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Колосовская Е.Н., и др. Характеристика эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Санкт-Петербурге // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2021. — Т. 98. — № 5. — С. 497–511. [Akimkin VG, Kuzin SN, Kolosovskaya EN, et al. Assessment of the COVID-19 epidemiological situation in St. Petersburg. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii, i Immunologii*. 2021;98(5):497–511. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-154>
6. Задорожный А.В., Пшеничная Н.Ю., Углева С.В., и др. Сравнительный анализ заболеваемости COVID-19 среди населения Москвы и в организованных коллективах в учреждениях общественного проживания в период пандемии // *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. — 2021. — № 2. — С. 36–41. [Zadorozhnyi AV, Pshenichnaya NYu, Ugleva SV, et al. Comparative analysis of the incidence of COVID-19 among the population of Moscow and the organized groups of dormitories during the pandemic. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current items*. 2021;2:36–41. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18565/epidem.2021.11.2.36-41>
7. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлев Г.Ю., и др. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 2 // *Инфекционные болезни*. — 2021. — № 1. — С. 10–15. [Pshenichnaya NYu, Lizinfeld IA, Zhuravlev GYu, et al. Epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation: interim results. 2nd report. *Infectious Diseases*. 2021;19(1):10–15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-10-15>
8. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., и др. Закономерности эпидемического распространения SARS-CoV-2 в условиях мегаполиса // *Вопросы вирусологии*. — 2020. — Т. 65. — № 4. — С. 203–211. [Akimkin VG, Kuzin SN, Semenenko TA, et al. Patterns of the SARS-CoV-2 epidemic spread in a megacity. *Problems of Virology*. 2020;65(4):203–211. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-4-203-211>
9. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семенов Т.А., и др. Гендерно-возрастная характеристика пациентов с COVID-19 на разных этапах эпидемии в Москве // *Проблемы особо опасных инфекций*. — 2020. — № 3. — С. 27–35. [Akimkin VG, Kuzin SN, Semenenko TA, et al. Gender-Age Distribution of Patients with COVID-19 at Different Stages of Epidemic in Moscow. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;3:27–35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>
10. Kaptelova VV, Bukharina AY, Shipulina OY, et al. Case report: change of dominant strain during dual SARS-CoV-2 infection. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):959. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06664-w>
11. Борисова Н.И., Котов И.А., Колесников А.А., и др. Мониторинг распространения вариантов SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) на территории Московского региона с помощью таргетного высокопроизводительного секвенирования // *Вопросы вирусологии*. — 2021. — № 4. — С. 269–278. [Borisova NI, Kotov IA, Kolesnikov AA, et al. Monitoring the spread of the SARS-CoV-2 (Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus; Sarbecovirus) variants in the Moscow region using targeted high-throughput

- sequencing. *Problems of Virology*. 2021;66(4):269–278. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-72>
12. Российская платформа агрегации информации о геномах вирусов VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia). Available from: <https://genome.crie.ru/app/index> (accessed: 17.05.2022).
  13. Deng L, Khan A, Zhou W, et al. Follow-up study of clinical and chest CT scans in confirmed COVID-19 patients. *Radiol Infect Dis*. 2020;7(3):106–113. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jrid.2020.07.002>
  14. Li W, Hu L, Huang J, et al. Outcome of Pulmonary Spherical Ground-glass Opacities on Ct in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Retrospective Analysis. *Research Square*. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-30665/v1>
  15. Wei J, Yang H, Lei P, et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *J Xray Sci Technol*. 2020;28(3):383–389. doi: <https://doi.org/10.3233/XST-200685>
  16. Antonio GE, Wong KT, Hui DS, et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology*. 2003;228(3):810–815. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2283030726>
  17. Francone M, Iafrate F, Masci GM, et al. Chest CT score in COVID-19 patients: correlation with disease severity and short-term prognosis. *Eur Radiol*. 2020;30(12):6808–6817. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-020-07033-y>
  18. Yu M, Liu Y, Xu D, et al. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol*. 2020;21(6):746–755. doi: <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0215>
  19. Винокуров А.С., Зюзя Ю.Р., Юдин А.Л. Эволюция изменений в легких по данным КТ при динамическом наблюдении пациентов с COVID-19 в ранние сроки // *Лучевая диагностика и терапия*. — 2020. — Т. 11. — № 2. — С. 76–88. [Vinokurov AS, Zyuzya YuR, Yudin AL. Evolution of follow up ct signs in patients with COVID-19 in early stage. *Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2020;11(2):76–88. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-2-76-88>
  20. Михеев А.В., Афгаева Е.В., Казакова С.С., и др. Спонтанный пневмоторакс как осложнение поражения легких при COVID-19 // *Туберкулез и болезни легких*. — 2021. — Т. 99. — № 3. — С. 18–22. [Mikheev AV, Aftaeva EV, Kazakova SS, et al. Spontaneous pneumothorax as a complication of lung injury due to COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(3):18–22. (In Russ.)] doi: <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-3-18-22>
  21. Гаман С.А., Терновой С.К., Погосова Н.В., и др. Отсроченная КТ легких у пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию // *REJR*. — 2021. — Т. 11. — № 1. — С. 8–14. [Gaman SA, Ternovoy SK, Pogosova NV, et al. Delayed CT scan of the lungs in patients with COVID-19 pneumonia. *REJR*. 2021; 11(1):8–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-1-8-14>
  22. Кармазановский Г.Г., Нуднов Н.В., Юдин А.Л., и др. *COVID-19: лучевая диагностика и мониторинг лечения*. — М.: Крафт+, 2020. — 438 с. [Karmazanovskij GG, Nudnov NV, Yudin AL, i dr. *COVID-19: lucheвая diagnostika i monitoring lecheniya*. М.: Kraft+; 2020. 438 s. (In Russ.)]
  23. Трофимова Т.Н., Андропова П.Л., Савинцева Ж.И., и др. Нейрорадиология в острой фазе коронавирусной инфекции — COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. — 2021. — Т. 13. — № 2. — С. 20–32. [Trofimova TN, Andropova PL, Savintseva ZI, et al. Radiology of the central nervous system of patients in the acute phase of COVID-19. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2021;13(2):20–32. (In Russ.)] doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-2-20-32>
  24. Струтынская А.Д., Кошурников Д.С., Тюрин И.Е., и др. Оценка взаимосвязи рентгенологических изменений и степени тяжести заболевания у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Альманах клинической медицины*. — 2021. — Т. 4. — № 2. — С. 171–178. [Strutynskaya AD, Koshurnikov DS, Tyurin IE, et al. Evaluation of an association of radiological findings and severity of the disease in patients with the new coronavirus infection (COVID-19). *Almanac of Clinical Medicine*. 2021;49(2):171–178. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2021-49-028>

206

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Углева Светлана Викторовна**, д.м.н., профессор [Svetlana V. Ugleva, MD, PhD, Professor]; **адрес:** 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а [address: 3a Novogireevskaya str., 111123 Moscow, Russia]; **e-mail:** [uglevas@bk.ru](mailto:uglevas@bk.ru), **SPIN-код:** 8840-5814, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>

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

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

**Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН [Vasily G. Akimkin, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** [vgakimkin@yandex.ru](mailto:vgakimkin@yandex.ru), **SPIN-код:** 4038-7455, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4228-9044>

**Семененко Татьяна Анатольевна**, д.м.н., профессор [Tatiana A. Semenenko, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** [meddy@inbox.ru](mailto:meddy@inbox.ru), **SPIN-код:** 8375-2270, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6686-9011>

**Авдеев Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Sergey N. Avdeev, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** [serg\\_avdeev@list.ru](mailto:serg_avdeev@list.ru), **SPIN-код:** 1645-5524, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

**Зыков Кирилл Алексеевич**, д.м.н., профессор [Kirill A. Zykov, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** [kiriliaz@inbox.ru](mailto:kiriliaz@inbox.ru), **SPIN-код:** 6269-7990, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3385-2632>

**Трофимова Татьяна Николаевна**, д.м.н., профессор [Tat'yana N. Trofimova, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** [ttrofimova@sogaz-clinic.ru](mailto:ttrofimova@sogaz-clinic.ru), **SPIN-код:** 9733-2755, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4871-2341>

**Погосова Нана Вачиковна**, д.м.н., профессор [Nana V. Pogosova, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** [nanapogosova@gmail.com](mailto:nanapogosova@gmail.com), **SPIN-код:** 4168-6400, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>

**Переходов Сергей Николаевич**, д.м.н., доцент [*Sergey N. Perekhodov*, MD, PhD, Associate Professor];  
e-mail: persenmd@mail.ru, SPIN-код: 8770-6877, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7166-0290>

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

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

**Петров Вадим Викторович**, руководитель научной группы разработки новых молекулярно-биологических технологий [*Vadim V. Petrov*]; e-mail: petrov@pcr.ms, SPIN-код: 9852-8292,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3503-2366>

**Хафизов Камил Фаридович**, к.б.н. [*Kamil F. Khafizov*, PhD in Biology]; e-mail: khafizov@cmd.su,  
SPIN-код: 9082-5749, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5524-0296>

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

**Гасанов Гасан Алиевич**, аспирант [*Gasan A. Gasanov*, PhD Student]; e-mail: gasanovgt500@gmail.com,  
SPIN-код: 9726-9380, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0121-521X>

**Сванадзе Нино Хвичаевна**, врач-эпидемиолог [*Nino Kh. Svanadze*, MD]; e-mail: svanadze@cmd.su,  
SPIN-код: 2345-4460, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7524-3080>

**Черкашина Анна Сергеевна**, к.х.н. [*Anna S. Cherkashina*, PhD in Chemistry]; e-mail: cherkashina@pcr.ms,  
SPIN-код: 7854-7358, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7970-7495>

**Синицын Евгений Александрович**, главный врач [*Evgeny A. Sinityn*, MD]; e-mail: sinymlad@list.ru,  
SPIN-код: 3156-7024, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8813-5932>

**Рвачева Анна Валерьевна**, к.м.н. [*Anna V. Rvacheva*, MD, PhD]; e-mail: arvacheva@mail.ru, SPIN-код: 5267-9598,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9277-2291>

**Сергеева Наталья Васильевна**, к.м.н. [*Natal'ya V. Sergeeva*, MD, PhD]; e-mail: tkb\_3@mail.ru

**Полосова Татьяна Александровна**, к.м.н., доцент [*Tat'yana A. Polosova*, MD, PhD, Associate Professor];  
e-mail: f-therapy@mail.ru

**Зыкова Александра Алексеевна**, к.м.н. [*Alexandra A. Zyкова*, MD, PhD]; e-mail: zyкова.aal@medsigroup.ru,  
AuthorID: 328788, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9577-4815>

**Зеленин Дмитрий Александрович**, к.м.н. [*Dmitrii A. Zelenin*, MD, PhD]; e-mail: d\_zelenin@inbox.ru,  
SPIN-код: 9418-3070, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6622-4734>

**Горбенко Михаил Юрьевич**, кардиохирург [*Mihail Yu. Gorbenko*, MD]; e-mail: gorbenko68gkb@gmail.com,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4678-5459>

**Родюкова Ирина Сергеевна**, к.м.н., доцент [*Irina S. Rodyukova*, MD, PhD, Associate Professor];  
e-mail: irina.rodyukova@gmail.com, SPIN-код: 8161-4082, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9548-6426>

**Чаус Николай Иванович**, к.м.н., доцент [*Nikolay I. Chaus*, MD, PhD, Associate Professor];  
e-mail: nikchaus@yandex.ru, SPIN-код: 3971-4607, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5891-3417>

**Сницарь Артем Владимирович** [*Artem V. Snitsar*]; e-mail: snitsarav@yandex.ru, SPIN-код: 3059-5317,  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6053-4651>

О.П. Ковтун, В.В. Базарный, О.В. Корякина

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Российская Федерация

# Потенциальные лабораторные маркеры винкристин-индуцированной периферической невропатии

Современная химиотерапия гемобластозов у детей нередко сопровождается медикаментозными осложнениями, в том числе винкристин-индуцированной периферической невропатией (vincristin-induced peripheral neuropathy, VIPN). Она встречается, как минимум, у 22–72% пациентов. Используемые в диагностике VIPN клинико-инструментальные тесты не дают возможности прогнозирования неврологических осложнений. Это делает актуальным поиск лабораторных биомаркеров повреждения нервной ткани при VIPN, что явилось предметом данного обзора. Источником первичной информации служили медицинские библиографические базы данных PubMed и Scopus, из которых по ключевым словам было отобрано 55 полнотекстовых статей, в том числе 4 систематических обзора, 14 научных обзоров, 37 оригинальных статей за 2017–2021 гг. Несмотря на отсутствие общепринятых высокоинформативных лабораторных методов оценки нейротоксичности, имеются данные о том, что поражение периферической нервной системы винкристином сопровождается изменением уровня в крови и ликворе маркеров аксонального повреждения — основного мозгового нейротрофического фактора (BDNF), легких цепей нейрофиламентов (NfL) и фактора роста нервов (NGF). Однако ни в одной из проанализированных работ не представлены критерии клинической ценности — чувствительность и специфичность этих показателей. Вместе с тем полученные данные об уровне плазменных гемокинов CXCL10 и CXCL12 позволяют с определенной уверенностью выявлять среди больных группу высокого риска по формированию периферической полиневропатии (диагностическая чувствительность — 79%, диагностическая специфичность — 78%). Следующей задачей становится поиск оптимального профиля этих цитокинов. Они вместе с аксональными маркерами могут стать инструментом для диагностических и профилактических методов нейротоксических осложнений, индуцированных химиотерапевтическими препаратами у детей.

**Ключевые слова:** химиоиндуцированная невропатия, нейротоксичность, винкристин, биомаркеры

**Для цитирования:** Ковтун О.П., Базарный В.В., Корякина О.В. Потенциальные лабораторные маркеры винкристин-индуцированной периферической невропатии. Вестник РАМН. 2022;77(3):208–213. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2007>

## Введение

В педиатрической практике современные методы лечения гемобластозов, среди которых лидирует острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), значительно улучшили прогноз. В настоящее время 5-летняя выживаемость детей превышает 90% [1]. Однако для стандартной химиотерапии характерны медикаментозные осложнения, в том

числе химиоиндуцированная периферическая полиневропатия (chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN).

Одним из часто используемых препаратов в лечении онкогематологических заболеваний у детей является растительный алкалоид винкристин. Он ингибирует полимеризацию тубулина, ведущую к нарушению образования микротрубочек, блокаде митоза и по-

O.P. Kovtun, V.V. Bazarnyi, O.V. Koryakina

Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

## Potential Laboratory Markers of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy

New chemotherapy agents of haematological malignancies in children often lead to adverse drug reactions, including vincristine-induced peripheral neuropathy (VIPN). The incidence of this pathology ranges from 22 to 72%. The clinic and instrumental evaluation of children with VIPN, including questionnaires, scales, electrodiagnostic examinations, do not provide an opportunity for prognosis and early detection of chemotherapy-related neurologic complications. Consequently, identifying biomarkers associated with VIPN is urgently warranted that discussed in this review. PubMed and Scopus were browsed based on the keywords that allowed us to select 55 articles (4 systemic reviews, 14 scientific reviews, 37 original articles) between 2017 and 2021. Reports from the included studies clearly emphasize that vincristine-induced peripheral neuropathy is associated with changes in plasma and cerebrospinal fluid (CSF) levels of the nerve growth factor (NGF) light chains of neurofilaments (NfL) and brain derived neurotrophic factor (BDNF) that are biomarkers of axonal damage. However, none of them do have criterion validity — sensitivity and specificity. One of the most promising prognostic biomarkers is CXCL10 and CXCL12 that detect children with or without VIPN (sensitivity — 79%, specificity — 78%). The next task is finding an optimal profile of these cytokines. These cytokines together with axonal biomarkers can be used for the diagnosis and prevention of chemotherapy-induced neurotoxicity in children.

**Keywords:** chemotherapy-induced peripheral neuropathy, vincristine, biomarkers

**For citation:** Kovtun OP, Bazarnyi VV, Koryakina OV. Potential Laboratory Markers of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022;77(3):208–213. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2007>

следующему угнетению пролиферации опухолевых клеток. Однако функция микротрубочек не ограничивается образованием митотического веретена. Они участвуют в формировании цитоскелета нейронов, передаче нервного импульса, миелинизации нервных волокон и дифференцировке олигодендроцитов [2–4]. Важно отметить, что винкристин, как и прочие химиотерапевтические препараты, способен повреждать разные структуры нервной системы и вызывать следующие типы невропатий: сенсорные, моторные и/или вегетативные, краниальные, аксональные и демиелинизирующие. У детей с ОЛЛ не выявлены специфические проявления химиоиндуцированных периферических невропатий, но у них чаще развивается аксональный тип с поражением моторных или сенсорных нервных волокон [5, 6]. Для обозначения повреждения периферической нервной системы при химиотерапии винкристином в последние годы появился термин «винкристин-индуцированная периферическая невропатия» (vincristin-induced peripheral neuropathy, VIPN), которая является вариантом CIPN. Она встречается у 22–72% пациентов, хотя некоторые авторы считают, что периферическая полиневропатия развивается у всех больных, получающих винкристин [7–9]. В тяжелых случаях VIPN приводит к снижению дозы препарата или полному прекращению жизненно важного противоопухолевого лечения, что, безусловно, влияет на эффективность терапии и прогноз онкологического заболевания, наносит серьезный ущерб пациенту и увеличивает расходы на здравоохранение [10].

В диагностике CIPN/VIPN используется комплекс клинико-инструментальных тестов, включающих опросники и шкалы, нейрофизиологические исследования. Возможности клинических методов для прогнозирования и выявления ранних доклинических проявлений VIPN ограничены. Так, в одном из международных многоцентровых проспективных наблюдательных исследований с включением 343 пациентов было отмечено, что существуют разногласия между методами оценки полиневропатии, а имеющиеся шкалы не могут быть абсолютно достоверным способом диагностики. Среди клинических параметров не было выявлено убедительных предикторов невропатии, вызванной винкристином [11]. Спектр нейрофизиологических методов верификации периферической полиневропатии широк. К основным методам диагностики толстых миелиновых волокон периферических нервов относится электронейромиографическое исследование, позволяющее определить локализацию, характер и степень поражения. Существует ряд способов диагностики для оценки функции тонких соматических и вегетативных волокон периферической нервной системы (количественное сенсорное тестирование, ноцицептивные вызванные потенциалы, микронейрография, различные вегетативные тесты). Однако применение нейрофизиологических методов имеет ряд ограничений. Например, инвазивность, болезненность и длительность выполнения некоторых процедур ограничивают их применение в педиатрической практике.

В последнее время установлена связь VIPN с молекулярно-генетическими маркерами, детально описанными в ряде обзоров. В то же время по этим предикторам/маркерам отмечена потребность в более масштабных исследованиях, например, полиморфизмов гена *SEPT2* для того, чтобы они могли стать прогностическими критериями развития VIPN и основой для безопасного дозирования препарата [12, 13]. Указанные обстоятельства делают актуальной проблему поиска дополнительных

лабораторных биомаркеров повреждения нервной ткани при VIPN, что явилось предметом данного обзора.

Источником первичной информации служили медицинские библиографические базы данных PubMed и Scopus, из которых по ключевым словам было отобрано 55 полнотекстовых статей, в том числе 4 систематических обзора, 14 научных обзоров, 37 оригинальных статей за 2017–2021 гг.

### Биомаркеры повреждения нервной ткани

В настоящее время описано несколько десятков лабораторных показателей крови и ликвора, отражающих повреждение нервной ткани. В табл. 1 представлен перечень основных из них, которые подразделены на три группы — миелиновые, аксональные, нейронные. Как следует из представленных данных, спектр известных биомаркеров повреждения нервной ткани достаточно обширен, но в настоящее время они не нашли широкого применения для выявления и мониторинга VIPN. Исключения составляют некоторые аксональные маркеры — легкие цепи нейрофиламентов (NfL), фактор роста нервов (NGF) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF), но и для них не определены основные параметры клинической ценности — диагностическая чувствительность (ДЧ) и диагностическая специфичность (ДС).

Так, в экспериментальном исследовании на крысах, получавших винкристин, у которых периферическая невропатия была подтверждена комплексом поведенческих и нейрофизиологических реакций, а также морфологическими признаками аксонопатии и потери внутриэпидермальных нервных волокон, было показано устойчивое и значительное увеличение концентрации NfL в сыворотке крови в 4 раза по сравнению с контролем [39].

В клиническом исследовании, включавшем 10 пациентов, было отмечено снижение уровня NGF после терапии гемобластозов винкристином, коррелирующее с тяжестью периферической невропатии, но различий в содержании данного фактора у пациентов с VIPN и без нее не было зафиксировано [31]. В нескольких исследованиях, где пациентам вводили не винкристин, а другие цитостатики (оксиплатин), были получены противоречивые данные о содержании NGF в крови, в том числе повышение его уровня [40].

Другим аксональным маркером является BDNF. Известно, что он обладает нейротрофическими свойствами. Это подтвердилось данными о том, что у пациентов с высоким исходным уровнем BDNF не отмечалось развитие VIPN, т.е. высокая «базовая» концентрация данного фактора «защищала» от развития нейротоксичности. Одновременно обнаружили значительные обратные корреляции между исходным уровнем BDNF и максимальными значениями шкал для оценки невропатии. Поэтому авторами было сделано предварительное предположение, что BDNF может служить биомаркером для прогнозирования развития и степени тяжести VIPN [32]. Это нашло подтверждение в другом исследовании, в котором показано, что у 91 пациента с множественной миеломой, получавших противоопухолевые препараты, включая винкристин, высокие значения BDNF были отмечены у больных, ответивших на терапию. При этом низкий уровень BDNF определен как неблагоприятный прогностический фактор. Этот маркер в диагностике CIPN показал ДЧ 76%, а ДС — 71%.

**Таблица 1.** Биомаркеры повреждения нервной ткани при заболеваниях центральной и периферической нервной системы [14, с авторскими изменениями и дополнениями]

Биомаркеры	Основная функция в норме	Примеры патологических сдвигов	Источники
<i>Миелоновые биомаркеры</i>			
Сфингомиелин	Передача внутриклеточного сигнала. Контроль ремоделирования миелина	Уровень в ликворе повышается при ОВДП и ХВДП, при БШМТ I типа	15, 16
Молекулы адгезивности нейронов	Участвуют в росте нервов, синаптической пластичности и процессе образования миелина	Уровень в сыворотке при ОВДП и ХВДП, БШМТ I типа повышается больше, чем при аксональной невропатии	17, 18
Рецептор нейротрофина p75	Потенцирует влияние других нейротрофинов на выживание нейронов, апоптоз	Неспецифическое повышение в сыворотке при различных невропатиях	18
Трансмембранная сериновая протеаза 5	Многофункциональный фермент	Повышение в сыворотке при БШМТ I типа	19
Основной белок миелина (МВР)	Формирование миелина, быстрое проведение нервного импульса	Признак повреждения олигодендроцитов, миелиновых оболочек. Уровень МВР повышается при ишемическом инсульте и повреждении ткани мозга вследствие различных причин, в том числе РС	20, 21
<i>Аксональные биомаркеры</i>			
Тяжелые цепи нейрофиламентов	Формирование цитоскелета нейронов, увеличивают диаметр аксонов	Уровень в ликворе повышается при ОВДП	14, 22, 23, 24
Легкие цепи нейрофиламентов (NfL)		Уровень повышается при амилоидозе, ХТ, COVID-19	20, 26, 27, 28, 29, 34
Фактор роста нервов (NGF)	Выживание и развитие нейронов, участвует в регуляции гипоталамо-гипофизарной системы	Содержание повышается в сыворотке при ДН, снижается после ХТ, уровень коррелирует с тяжестью невропатии	27, 30, 31
Нейротрофический фактор мозга BDNF	Участвует в нейрогенезе, синаптической пластичности	В сыворотке/плазме снижается при ДН, после ХТ, коррелирует с развитием нейротоксичности	30, 32, 33
Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP)	Формирование цитоскелета ЦНС, дифференцировка астроцитов, участие в формировании ГЭБ	В сыворотке и ликворе повышается при ОМАН, РС, COVID-19. Уровень коррелирует с тяжестью инфаркта мозга	20, 24, 34, 35
S-100	Рост и дифференцировка нейронов	Маркер повреждения астроцитов. Уровень в ликворе и сыворотке повышается при ОВДП, ОМАН, СГБ. Коррелирует с тяжестью инфаркта мозга	20, 22, 24, 36
Остеопонтин	Клеточная адгезия, дифференцировка клеток, апоптоз	В ликворе, но не в сыворотке повышается при ОВДП, ОМАН. Высокий уровень коррелирует с поражением головного мозга	37, 38
<i>Нейронные маркеры</i>			
Тау	Модуляция стабильности аксонных микротрубочек	В ликворе и сыворотке повышается при ОВДП, ОМАН	22, 24
Нейронспецифическая енолаза (NSE)	Гликолиз. Дифференцировка нейронов в эмбриогенезе	Неспецифический маркер поражения нейронов. Уровень повышается при СГБ, амилоидозе. Не коррелирует с тяжестью инсульта	20, 22, 36

*Примечание.* БШМТ — болезнь Шарко–Мари–Тута; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ДН — диабетическая невропатия; ОВДП — острая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия; ОМАН — острая моторная аксональная невропатия; РС — рассеянный склероз; СГБ — синдром Гийена–Барре; ХВДП — хроническая воспалительная демиелинизирующая полирадикулоневропатия; ХТ — химиотерапия.

Учитывая довольно скромные сведения о клинико-диагностическом значении нейронспецифических белков при VIPN, ряд авторов прибегли к метаболомному подходу для выявления небольших наборов метаболитов, которые могут быть использованы для прогнозирования предрасположенности пациента к развитию перифериче-

ской невропатии в разные моменты времени в период лечения. В частности, концентрации N-ацетилкарнитина, гликогена, аденозинмонофосфата и аденозиндифосфата коррелировали с развитием VIPN [41]. Однако недостатком такого подхода являются отсутствие достаточного количества публикаций, систематических обзоров

**Таблица 2.** Диагностические характеристики уровня некоторых хемокинов при винкристин-индуцированной периферической невропатии у пациентов с острым лимфобластным лейкозом

Показатель	Источник	Критическое значение (cut-off), пкг/мл	Относительный риск (RR)	ДЧ	ДС
CXCL10 (IP-10)	Плазма	>140	2,3	71	77
CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ )	Плазма	>1200	3,2	75	67
CXCL10 + + CXCL12	Плазма	>140 >1200	2,8	79	78
CXCL12 (SDF-1 $\alpha$ )	Ликвор	>410	2,1	72	67
SCF	Ликвор	>5,5	2,0	67	75

и некоторые методические сложности количественного определения этих метаболитов в крови или ликворе. В отношении других метаболитов при нейротоксичности данные ограничены. В частности, в одном из исследований показано, что уровень 8-гидрокси-деоксигуанозина — маркера оксидативного стресса — не различался при лечении ОЛЛ у детей с проявлениями поражения нервной системы и без нее [42].

### Цитокиновый статус при винкристин-индуцированной полиневропатии

Следует признать, что в настоящее время значение определения нейронспецифических биомаркеров повреждения нервной ткани при VIPN пока дискуссионно, что стимулирует поиск новых подходов к проблеме. Отдельные исследовательские группы обратили внимание на оценку уровня цитокинов/хемокинов при VIPN. Основанием для такого взгляда послужило то, что, с одной стороны, они играют важную роль в лейкозогенезе и влияют на исход ОЛЛ [43]. С другой стороны, введение винкристина стимулирует продукцию интерлейкинов IL-1, TNF, IL-2, IL-6, что увеличивает их содержание в крови и нервной ткани [44–48]. Кроме того, винкристин повышает экспрессию рецепторов некоторых хемокинов (CX3CR) или активирует их продукцию (CXCL12, CXCL4, MCP-1), что способствует развитию нейровоспаления. Каскад воспалительной реакции сопровождается развитием периферической невропатической боли. Хемокины также оказывают прямое влияние на клетки нервной ткани. Так, CCL2 повышает чувствительность нейронов, что сказывается на развитии боли, а CX3CL1 влияет на функцию ионных каналов в сенсорных нейронах [49–51]. Однако количество работ по оценке клинической ценности определения цитокинов/хемокинов при VIPN крайне ограничено. Можно отметить, что в проведенном нами исследовании с участием 24 детей с ОЛЛ, которые получали винкристин, у 12 развилась VIPN. Мы оценили у них содержание 45 цитокинов в плазме крови и ликворе методом мультиплексного иммунофлуоресцентного анализа [52, 53]. Отмечая определенную неспецифичность цитокиновых реакций, нами выделены в качестве потенциальных предикторов/маркеров повреждения нервной ткани при VIPN хемокины CXCL10 (IP-10 — интерферон-гамма индуцибельный протеин), CXCL12 (SDF-1 $\alpha$  — фактор стромальных клеток) и SCF (фактор стволовых клеток). Клиническую ценность этих показателей следует признать вполне убедительной: ДЧ и ДС > 70%, при этом отношение шансов (RR) > 1 (табл. 2), что указывает на возможность использования выделенных параметров

в клинической лабораторной практике для ранней доклинической диагностики VIPN.

На основании изложенного можно полагать, что оценка цитокинового статуса при химиотерапии ОЛЛ, в частности определение уровня CXCL10 и CXCL12, в будущем может стать инструментом для раннего выявления VIPN. Из данных табл. 2 следует, что более информативно определение двух параметров, а исследование конкретных показателей в ликворе не имеет особых преимуществ перед плазмой крови.

### Заключение

Химиотерапия ОЛЛ сопровождается развитием нейротоксических осложнений. Их патогенез и клинические особенности, а также отдельные стратегии профилактики и лечения в целом описаны [3, 5, 7, 49]. Примером является VIPN, развитие которой определяется целым рядом факторов, таких как доза винкристина, продолжительность терапии, возраст пациента, этническая принадлежность, генетические варианты генов (CYP3A5, ABCB1 и др.) и т.д. [5, 54]. Известные диагностические подходы, включая нейрофизиологические методы, не всегда эффективны в прогнозировании и верификации VIPN. Поэтому в настоящее время очевидна потребность в формировании концепции лабораторных биомаркеров химиоиндуцированной нейротоксичности.

В данной статье была сделана попытка представить обзор возможностей использования лабораторных биомаркеров при VIPN. На их роль могут претендовать маркеры аксонального повреждения — BDNF и NGF, уровень которых неспецифично меняется как при периферических невропатиях, так и при лейкоэнцефалопатии на этапе консолидации у детей с ОЛЛ [55]. Однако ни в одной из проанализированных работ не представлены критерии клинической ценности — ДЧ и ДС для целого ряда определяемых маркеров при VIPN. Вместе с тем полученные данные об уровне плазменных хемокинов CXCL10 и CXCL12, а также SCF позволяют с определенной уверенностью выявлять среди больных группу высокого риска по формированию периферической полиневропатии. Несмотря на то что данный класс цитокинов не относится к нейронспецифическим белкам, мы вполне можем рассматривать их в качестве «суррогатных» тестов в лабораторном мониторинге VIPN. Следующей задачей становится поиск оптимального профиля этих цитокинов. Они вместе с аксональными маркерами могут стать инструментом для диагностики и профилактики нейротоксических осложнений, индуцированных химиотерапевтическими препаратами у детей.

**Дополнительная информация**

**Источник финансирования.** Поисково-аналитическая работа проведена на средства Уральского государственного медицинского университета.

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

**Участие авторов.** О.П. Ковтун — идея исследования, редактирование текста; В.В. Базарный — анализ литературы, подготовка рукописи; О.В. Корякина — подбор литературы, описание клинических аспектов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и написании статьи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Inaba H, Mullighan CG. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2020;105(11):2524–2539. doi: <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247031>
2. Baas PW, Rao AN, Matamoros AJ, et al. Stability properties of neuronal microtubules. *Cytoskeleton (Hoboken)*. 2016;73(9):442–460. doi: <https://doi.org/10.1002/cm.21286>
3. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Front Mol Neurosci*. 2017;10:174. doi: <https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00174>
4. Lee BY, Hur EM. A role of microtubules in oligodendrocyte differentiation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):1062. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21031062>
5. Madsen ML, Due H, Ejskjaer N, et al. Aspects of vincristine-induced neuropathy in hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;84(3):471–485. doi: <https://doi.org/10.1007/s00280-019-03884-5>
6. Cioroiu C, Weimer LH. Update on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017;17(6):47. doi: <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0757-7>
7. Zajackowska R, Kocot-Kepska M, Leppert W, et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20061451>
8. van de Velde ME, Kaspers GL, Abbink FCH, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;114:114–130. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.04.004>
9. Nama N, Barker MK, Kwan C, et al. Vincristine-induced peripheral neurotoxicity: A prospective cohort. *Pediatr Hematol Oncol*. 2020;37(1):15–28. doi: <https://doi.org/10.1080/08880018.2019.1677832>
10. Li GZ, Hu YH, Li DY, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy: A mini-review. *Neurotoxicology*. 2020;81:161–171. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2020.10.004>
11. Molassiotis A, Cheng HL, Lopez V, et al. Are we misestimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):132. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5302-4>
12. Tunjungsari DA, Gunawan PI, Ugrasena IDG. Risk factors vincristine-induced peripheral neuropathy in acute lymphoblastic leukemia in children. *J Med Invest*. 2021;68(3.4):232–237. doi: <https://doi.org/10.2152/jmi.68.232>
13. Zečkanović A, Jazbec J, Kavčič M. Centrosomal protein 72 rs924607 and vincristine-induced neuropathy in pediatric acute lymphocytic leukemia: meta-analysis. *Future Sci OA*. 2020;6(7):FSO582. doi: <https://doi.org/10.2144/fsoa-2020-0044>
14. Wieske L, Smyth D, Lunn MP, et al. Fluid Biomarkers for Monitoring Structural Changes in Polyneuropathies: Their Use in Clinical Practice and Trials. *Neurotherapeutics*. 2021;18(4):2351–2367. doi: <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01136-0>
15. Capodivento G, De Michelis C, Carpo M, et al. CSF sphingomyelin: a new biomarker of demyelination in the diagnosis and management of CIDP and GBS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92(3):303–310. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324445>
16. Visigalli D, Capodivento G, Basit A, et al. Exploiting Sphingo- and Glycerophospholipid Impairment to Select Effective Drugs and Biomarkers for CMT1A. *Front Neurol*. 2020;11:903. doi: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00903>
17. Niezgoda A, Michalak S, Losy J, et al. sNCAM as a specific marker of peripheral demyelination. *Immunol Lett*. 2017;185:93–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2017.03.011>
18. Kim YH, Kim YH, Shin YK, et al. p75 and neural cell adhesion molecule 1 can identify pathologic Schwann cells in peripheral neuropathies. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(7):1292–1301. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.50828>
19. Wang H, Davison M, Wang K, et al. Transmembrane protease serine 5: A novel Schwann cell plasma marker for CMT1A. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(1):69–82. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.50965>
20. Santacruz CA, Vincent JL, Bader A, et al. Association of cerebrospinal fluid protein biomarkers with outcomes in patients with traumatic and non-traumatic acute brain injury: systematic review of the literature. *Crit Care*. 2021;25(1):278. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03698-z>
21. Waśik N, Sokół B, Hołysz M, et al. Serum myelin basic protein as a marker of brain injury in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(3):545–552. doi: <https://doi.org/10.1007/s00701-019-04185-9>
22. Krause K, Wulf M, Sommer P, et al. CSF Diagnostics: A Potentially Valuable Tool in Neurodegenerative and Inflammatory Disorders Involving Motor Neurons: A Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(9):1522. doi: <https://doi.org/10.3390/diagnostics11091522>
23. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(10):577–589. doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0058-z>
24. Körtvelyessy P, Kuhle J, Düzél E, et al. Ratio and index of Neurofilament light chain indicate its origin in Guillain-Barre Syndrome. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2213–2220. doi: <https://doi.org/10.1002/acn3.51207>
25. Yuan A, Nixon RA. Neurofilament Proteins as Biomarkers to Monitor Neurological Diseases and the Efficacy of Therapies. *Front Neurosci*. 2021;15:689938. doi: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.689938>
26. Ticaou S, Sridharan GV, Tsour S, et al. Neurofilament Light Chain as a Biomarker of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Neurology*. 2021;96(3):e412–e422. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011090>
27. Kim SH, Choi MK, Park NY, et al. Serum neurofilament light chain levels as a biomarker of neuroaxonal injury and severity of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy. *Sci Rep*. 2020;10(1):7995. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64511-5>
28. Louwsma J, Brunger AF, Bijzet J, et al. Neurofilament light chain, a biomarker for polyneuropathy in systemic amyloidosis. *Amyloid*. 2021;28(1):50–55. doi: <https://doi.org/10.1080/13506129.2020.1815696>
29. Hayashi T, Nukui T, Piao J-L, et al. Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain Behav*. 2021;11(5):e02084. doi: <https://doi.org/10.1002/brb3.2084>
30. Sun Q, Tang DD, Yin EG, et al. Diagnostic Significance of Serum Levels of Nerve Growth Factor and Brain Derived Neurotrophic Factor in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Med Sci Monit*. 2018;24:5943–5950. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.909449>

31. Youk J, Kim YS, Lim JA, et al. Depletion of nerve growth factor in chemotherapy-induced peripheral neuropathy associated with hematologic malignancies. *PLoS One*. 2017;12(8):e0183491. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183491>
32. Azoulay D, Giryes S, Nasser R, et al. Prediction of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Lymphoma and Myeloma: the Roles of Brain-Derived Neurotrophic Factor Protein Levels and A Gene Polymorphism. *J Clin Neurol*. 2019;15(4):511–516. doi: <https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.4.511>
33. Szudy-Szczyrek A, Mlak R, Bury-Kamińska M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentration predicts polyneuropathy and overall survival in multiple myeloma patients. *Br J Haematol*. 2020;191(1):77–89. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16862>
34. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, et al. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(7):1733–1740. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.016>
35. Sun M, Liu N, Xie Q, et al. A candidate biomarker of glial fibrillary acidic protein in CSF and blood in differentiating multiple sclerosis and its subtypes: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102870. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102870>
36. Danielson M, Wiklund A, Granath F, et al. Association between cerebrospinal fluid biomarkers of neuronal injury or amyloidosis and cognitive decline after major surgery. *Br J Anaesth*. 2021;126(2):467–476. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.09.043>
37. Orsi G, Cseh T, Hayden Z, et al. Microstructural and functional brain abnormalities in multiple sclerosis predicted by osteopontin and neurofilament light. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102923. doi: <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102923>
38. Pizzamiglio C, Ripellino P, Prandi P, et al. Nerve conduction, circulating osteopontin and taxane-induced neuropathy in breast cancer patients. *Neurophysiol Clin*. 2020;50(1):47–54. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2019.12.001>
39. Sandelius Å, Blennow K, Zetterberg H, et al. Neurofilament light chain as disease biomarker in a rodent model of chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Exp Neurol*. 2018;307:129–132. doi: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2018.06.005>
40. Velasco R, Navarro X, Gil-Gil M, et al. Neuropathic Pain and Nerve Growth Factor in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Prospective Clinical-Pathological Study. *J Pain Symptom Manage*. 2017;54(6):815–825. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.04.021>
41. Verma P, Devaraj J, Skiles JL, et al. A Metabolomics Approach for Early Prediction of Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy. *Sci Rep*. 2020;10(1):9659. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66815-y>
42. Dewan P, Chaudhary P, Gomber S, et al. Oxidative Stress in Cerebrospinal Fluid During Treatment in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cureus*. 2021;13(6):e15997. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.15997>
43. Hong Z, Wei Z, Xie T, et al. Targeting chemokines for acute lymphoblastic leukemia therapy. *J Hematol Oncol*. 2021;14(1):48. doi: <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01060-y>
44. Lees J.G., Makker P.G.S., Tonkin R.S., et al. Immune-mediated processes implicated in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Eur J Cancer*. 2017;73:22–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.12.006>
45. Starobova H, Monteleone M, Adolphe C, et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy is driven by canonical NLRP3 activation and IL-1 $\beta$  release. *J Exp Med*. 2021;218(5):e20201452. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20201452>
46. Zhou L, Ao L, Yan Y, et al. The Therapeutic Potential of Chemokines in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Drug Targets*. 2020;21(3):288–301. doi: <https://doi.org/10.2174/138945012066619090615365>
47. Singh G, Singh A, Singh P, et al. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy by Inhibition of Inflammatory Cytokines and NF $\kappa$ B Signaling. *ACS Chem Neurosci*. 2019;10(6):3008–3017. doi: <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.9b00206>
48. Gao Y, Tang Y, Zhang H, et al. Vincristine leads to colonic myenteric neurons injury via pro-inflammatory macrophages activation. *Biochem Pharmacol*. 2021;186:114479. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021>
49. Triarico S, Romano A, Attinà G, et al. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy (VIPN) in Pediatric Tumors: Mechanisms, Risk Factors, Strategies of Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2021;22(8):4112. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms22084112>
50. Fumagalli G, Monza L, Cavaletti G, et al. Neuroinflammatory Process Involved in Different Preclinical Models of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Front Immunol*. 2021;11:626687. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.626687>
51. Klein I, Lehmann HC. Pathomechanisms of Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy. *Toxics*. 2021;9(10):229. doi: <https://doi.org/10.3390/toxics9100229>
52. Koryakina O., Bazarnyi V., Fechina L, et al. Features of the chemokine profile of blood plasma by neurotoxic complications of acute lymphoblastic leukemia in children: preliminary report. International Conference “Longevity Interventions 2020” BIO Web Conf. Volume 22, 2020. doi: <https://doi.org/10.1051/bioconf/20202202003>
53. Базарный В.В., Ковтун О.П., Корякина О.В., и др. Исследование цитокинового профиля ликвора при нейротоксических осложнениях химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей // *Биомедицинская химия*. — 2021. — Т. 67. — Вып. 4. — С. 374–377. [Bazarnyi VV, Kovtun OP, Koryakina OV, et al. A study of cytokine profile in cerebrospinal fluid of children with acute lymphocytic leukemia and neurotoxic side effects of chemotherapy. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2021;67(4):374–377. doi: <https://doi.org/10.18097/PBMC20216704374>
54. Yang QY, Hu YH, Guo HL, et al. Vincristine-Induced Peripheral Neuropathy in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Genetic Variation as a Potential Risk Factor. *Front Pharmacol*. 2021;12:771487. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.771487>
55. Cheung YT, Khan RB, Liu W, et al. Association of Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Central Nervous System Injury With Neurocognitive and Brain Imaging Outcomes in Children Receiving Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *JAMA Oncol*. 2018;4(7):e180089. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Базарный Владимир Викторович**, д.м.н., профессор [Vladimir V. Bazarnyi, MD, PhD, Professor]; адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3 [address: 3 Repina str., 620028, Yekaterinburg, Russia]; e-mail: vlad-bazarny@yandex.ru, SPIN-код: 4813-8710, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0966-9571>

**Ковтун Ольга Петровна**, д.м.н., профессор, академик РАН [Olga P. Kovtun, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: usma@usma.ru, SPIN-код: 9919-9048, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5250-7351>

**Корякина Оксана Валерьевна**, к.м.н., доцент [Oksana V. Koryakina, MD, PhD, Associate Professor]; e-mail: koryakina09@mail.ru, SPIN-код: 4813-8710, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4595-1024>

О.И. Кит, А.Ю. Максимов,  
Е.А. Дженкова, Н.Н. Тимошкина

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

# Роль молекулярно-генетических исследований в современной онкологии

*Генетическая информация, как наследуемая, так и специфичная для опухоли, становится все более важным фактором для реализации терапевтических стратегий в онкологии, обеспечивая индивидуальный подход к каждому пациенту. С каждым годом все большее число достижений медицинской генетики внедряется в онкологическую практику в виде лабораторных тестов, диагностических панелей и практических рекомендаций. В статье дается краткий обзор результатов генетических исследований, выполненных в Национальном медицинском исследовательском центре онкологии (ФГБУ «НМИЦ онкологии») Минздрава России с начала их внедрения в 2013 г. по сегодняшний день. Продемонстрированы не только данные тестирования в рамках клинических рекомендаций, но и анализ поиска новых генетических, эпигенетических и протеомных маркеров, которые представляются перспективными для разработки новых таргетных препаратов, диагностических и прогностических тест-систем. Мы считаем, что модель взаимодействия исследователя и врача-онколога, применяемая в нашем центре, позволяет сократить путь от научной гипотезы к созданию и внедрению инновационных технологий.*

**Ключевые слова:** онкология, генетика, биомаркеры, сигнальные пути

**Для цитирования:** Кит О.И., Максимов А.Ю., Дженкова Е.А., Тимошкина Н.Н. Роль молекулярно-генетических исследований в современной онкологии. *Вестник РАМН.* 2022;77(3):214–224. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2034>

214

## Введение

«Рак — заболевание генов» — это образное выражение отражает значимость изменений на уровне генома в развитии онкологических заболеваний. По мере того как мы узнаем все больше о механизмах трансформации клетки в злокачественную, последующего роста и распространения внимание исследователей уделяется разработке биомаркеров, позволяющих перейти к персональному плану лечения, профилактике и широкому скринингу злокачественных новообразований [1, 2].

В онкологии определение генетических маркеров предполагает в первую очередь выявление мутаций, соматических (возникших спонтанно и неисправленных системой репарации клетки) либо герминальных (переданных по наследству) для следующих целей:

- соматическое тестирование, направленное на выявление терапевтических мишеней для дальнейшего применения специфической (таргетной) терапии;

- молекулярное профилирование опухоли для уточнения диагноза/классификации;
- выявление герминальных мутаций для определения профилактических мероприятий в группе риска здоровых носителей и модификации терапии для пациентов с онкопатологией.

На этапе диагностирования рака генетическое исследование, выявившее в ДНК опухоли специфичные изменения гена, хромосомы, эпигенома, может повлиять на конечный диагноз, как в случае гастроинтестинальных опухолей наличие соматических мутаций в генах *cKIT*, *PDGFRA* [3], прогнозировать течение заболевания, например, микросателлитная нестабильность при колоректальном раке, метилирование гена *MGMT* и статус генов *IDH1/2* при глиомах [4, 5]. Выявление у больных раком наследуемых мутаций в генах, связанных с повышенным риском рака, может идентифицировать тех людей (родственников пациента), у которых нет рака, но которые могут быть охвачены стратегией широкого скрининга

O.I. Kit, A.Yu. Maksimov, E.A. Dzenkova, N.N. Timoshkina

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

## The Role of Molecular Genetic Studies in Current Oncology

*Genetic information, both inherited and tumor-specific, is becoming an increasingly important factor in the implementation of therapeutic strategies in oncology, providing an individual approach to each patient. Every year, an increasing number of achievements in medical genetics are introduced into oncological practice in the form of laboratory tests, diagnostic panels and practical recommendations. The article provides a brief overview of the results of genetic studies performed at the Federal National Medical Research Centre for Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation from the beginning of their implementation in 2013 to the present day. We have demonstrated not only testing data within the framework of clinical recommendations, but also an analysis of the search for new genetic, epigenetic and proteomic markers, which seem promising for the development of new target drugs, diagnostic and prognostic test systems. We believe that the model of interaction between a researcher and an oncologist used in our center allows us to shorten the path from a scientific hypothesis to the creation and implementation of innovative technologies.*

**Keywords:** medical oncology, genetics, biomarkers, signal transduction

**For citation:** Kit OI, Maksimov AYu, Dzenkova EA, Timoshkina NN. The Role of Molecular Genetic Studies in Current Oncology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(3):214–224. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2034>

Таблица 1. Примеры клинических рекомендаций на основании специфических герминальных или соматических изменений ДНК

Цель	Злокачественное новообразование	Рекомендации FDA	Рекомендации Минздрава России	Лекарственное средство
<i>EGFR</i> - мутации	Рак легкого	Соматические мутации	Соматические мутации	Эрлотиниб Гефитиниб Афатиниб Осимертиниб
<i>BRCA1</i> - или <i>BRCA2</i> - мутации	Рак яичников Рак молочной железы Рак поджелудочной железы	Герминальные и соматические Герминальные Герминальные	Герминальные и соматические. Герминальные	Олапариб
MSI-H статус	Опухоли всех локализаций			Пемролизумаб
<i>NTRK</i> слияния	Опухоли всех локализаций	Соматические		Ларотректиниб Энтректиниб

и профилактики [6, 7]. Однако чаще всего генетическая информация, как герминальная, так и соматическая, используется для принятия терапевтических решений, когда наличие в опухоли биомаркера позволяет либо, напротив, запрещает лечение так называемыми таргетными препаратами. Последние нацелены на конкретную мишень (рецептор, фермент), чрезмерно активированную в раковой клетке. Примеры интеграции генетической информации в лечение рака таргетными препаратами приведены в табл. 1.

Генетическое тестирование герминальных вариантов важно не только для диагностики наследственных раковых синдромов и определения группы риска среди здоровых лиц, но и для подбора дозы препаратов вполне стандартной терапии. Установленные особенности метаболизма лекарственных препаратов обосновывают необходимость коррекции дозы и/или режима их введения у части пациентов, являющихся носителями вариантов генов, ассоциированных с развитием тяжелых осложнений. Например, известно фармакогенетическое значение аллелей гена *UGT1A1* для развития тяжелой нейтропении и диареи при лечении иринотеканом, *DPYD* — при лечении пиримидинами и пр. [8].

В НИИЦ онкологии Минздрава России генетическое тестирование пациентов было введено в 2013 г., и объемы его неуклонно возрастают (рис. 1), «споткнувшись» только о реалии пандемии COVID-19 в 2020 г.

Рост потребности в тестировании связан прежде всего с включением их в клинические рекомендации Минздрава России и регистрацией новых таргетных препаратов в РФ (см. табл. 1).

Отметим, что статус федерального центра стимулирует нас не замыкаться в рамках существующих парадигм, на нашей базе активно проводятся исследования по подбору новых панелей маркеров, имеющих прогностический, диагностический и терапевтический потенциал.

215

### Генетические, эпигенетические и протеомные маркеры для диагностики и прогноза течения злокачественных новообразований

**Рак легкого.** В клинической практике *EGFR*-тестирование при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) связано с назначением единственного варианта терапии при III–IV стадиях заболевания, которые считаются неизлечимыми. Ингибирование мутантного гена *EGFR* посредством специфичных антител эффективно для сдерживания роста опухоли и предполагает увеличение периода ремиссии при достойном уровне жизни. В связи с известной чувствительностью к такой терапии только части пациентов НМРЛ обязательно тестирование на онкогенные мутации.

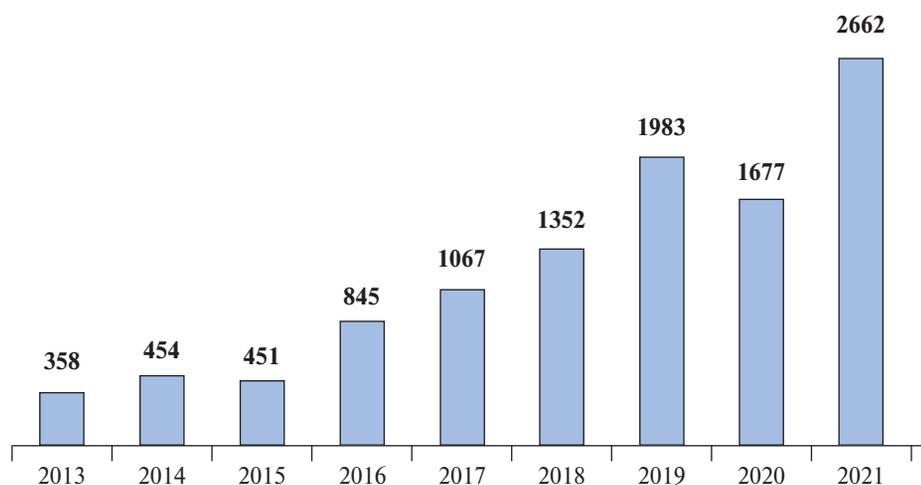


Рис. 1. Динамика количества молекулярно-генетических исследований, выполненных на базе ФГБУ «НИИЦ онкологии» Минздрава России в 2013–2021 гг.

Генетическое тестирование клинически значимых мутаций, проводимое с 2013 г., позволило накопить обширный материал не только о частоте встречаемости генетических aberrаций, но и о связи генетического профиля опухоли с клинико-морфологическими характеристиками заболевания и его течением. Проведенная нами оценка частоты соматических мутаций *EGFR* у больных НМРЛ ( $n = 721$ ) показала, что мутации значительно чаще встречались у женщин и некурящих, даже с учетом сочетания обоих факторов. Как активирующие, так и резистентные мутации *EGFR* не были связаны с частотой регионарных или отдаленных метастазов. Частота как регионарных, так и отдаленных метастазов была связана с более высокой стадией заболевания ( $p < 0,0001$ ) и гистологией ( $p = 0,083$ ) даже при корректровке по возрасту, полу и статусу курения. Таким образом, мутации *EGFR* не были связаны с частотой регионарных или отдаленных метастазов у больных с НМРЛ [9].

С 2014 г. получены данные, свидетельствующие о важной роли изменения копийности ряда генов в онкотрансформации. В исследовании копийности 32 генетических локусов в нормальных и опухолевых клетках легких, во внеклеточной ДНК (внДНК) и лейкоцитах крови пациентов с диагнозом «рак легких» и условно здоровых доноров было продемонстрировано увеличение копийности генов сигнального пути *EGFR* в опухолевых клетках и внеклеточной ДНК пациентов, наиболее сильно выраженного при плоскоклеточном раке легкого и у больных аденокарциномой легкого без метастазов. По сравнению с нормальными клетками легкого и внДНК плазмы здоровых доноров в опухолевых клетках и внДНК больных раком легкого изменена копийность не только локусов в ядерной ДНК, но и в митохондриальном геноме (мтДНК). Во внДНК и опухолевых клетках 95% пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого (обоих полов, с метастазами и без) обнаружено снижение количества копий *HV2* (гипервариабельный участок D-петли мтДНК) [10]. Снижение копийности

*HV2* во внДНК легло в основу созданного нами малоинвазивного способа диагностики рака легкого [11].

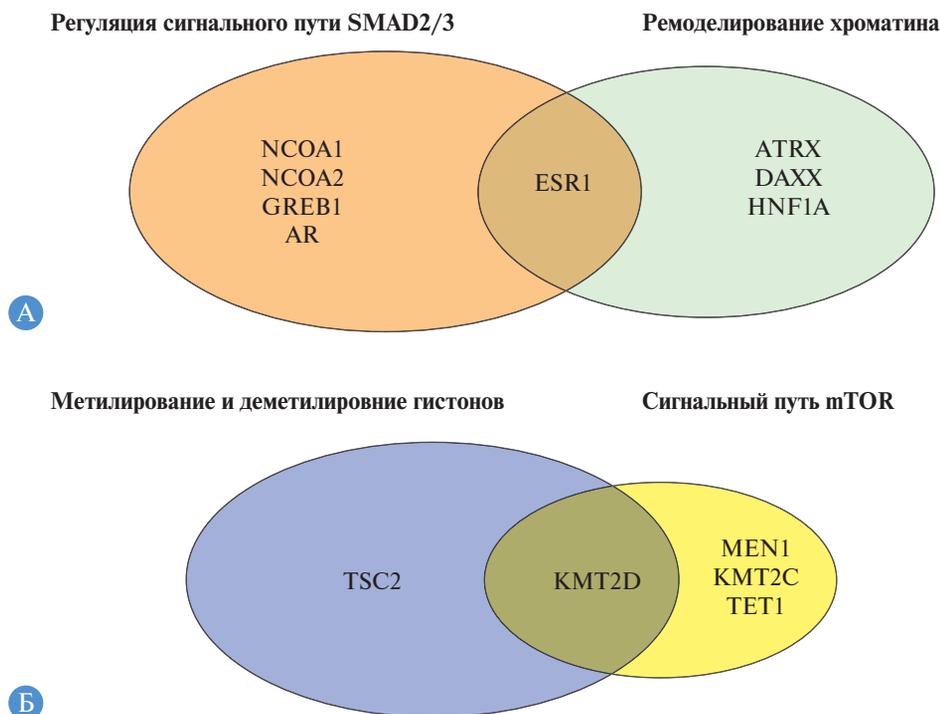
**Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы.** Это редкие новообразования, но с растущей частотой и распространенностью, эта клинически очень гетерогенная группа представляет < 5% всех случаев рака поджелудочной железы, охватывая опухоли с широким спектром клинического поведения. Тем не менее пациенты с нейроэндокринными новообразованиями поджелудочной железы имеют больший период безрецидивной и общей выживаемости, чем пациенты с аденокарциномой поджелудочной железы.

В 2019 г. нами был исследован генетический профиль высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (НЭО ПЖ) методом массового параллельного секвенирования с использованием таргетной панели генов (409 генов) платформы Illumina NextSeq550 и проведен анализ сигнальных путей и генов-кандидатов, потенциально ассоциированных с развитием данной онкопатологии. Было идентифицировано 119 вариантов в 54 генах у 24 пациентов. Определены гены, наиболее часто подверженные мутационным изменениям: *PMS2*, *KMT2C*, *FGFR3*, *GATA3*, *PDGFRA*, *MEN1*, *ATR*, *TSC2*, *KMT2D*, *ATRX* и *CTNNB1*. 26 вариантов были охарактеризованы как новые [12, 13].

С помощью биоинформационного анализа на основании выявленных мутированных генов было описано шесть сигнальных путей, характерных для онкогенеза высокодифференцированных НЭО ПЖ: ангиогенез, метилирование и деметилирование гистонов, регуляция сигнального пути SMAD2/3, ремоделирование хроматина, репарация ДНК, сигнальный путь mTOR (рис. 2). Очевидно, что мутационные изменения в некоторых генах могут быть связаны с дисрегуляцией нескольких сигнальных путей. Поэтому *ESR1* и *KMT2D* представляются приоритетными мишенями для новых таргетных препаратов.

В последующем NGS-данные были валидированы на 111 опухолевых образцах. Наше многоцентровое

216



**Рис. 2.** Гены, участвующие в регуляции SMAD2/3-сигнального пути и ремоделировании хроматина (А), метилирования/деметилирования гистонов и mTOR-сигнального пути (Б)

исследование было проведено с участием Московского областного научно-исследовательского клинического института имени М.Ф. Владимирского, ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского, Научно-исследовательского института — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского, поскольку НЭО ПЖ являются достаточно редкой патологией и только сотрудничество с несколькими профильными клиниками позволило собрать достаточное количество случаев для анализа.

На расширенной выборке пациентов были определены гены, наиболее часто подверженные мутационным изменениям: *KMT2C* (33%), *MEN1* (21%), *ATRX* (18%), *CTNNB1* (13%), *KMT2D* (8%), *ITGA10* (8%). С развитием летального исхода были ассоциированы мутационные изменения генов *FGFR2*, *BCR*, *NCOA2*, *HNFA1*. Наиболее выраженную предикторную независимую значимость имели мутации генов *FGFR2* и *BCR*. Протективное действие в отношении как общей, так и безрецидивной выживаемости имели гены *KMT2D* и *ROS1*. Учет генетического профиля опухолевых клеток дополнительно к степени дифференцировки опухоли, пола позволил расширить систему предикторов стратификации риска летального исхода при НЭО ПЖ [14].

Помимо изменений нуклеотидной последовательности в НЭО ПЖ были определены показатели метилирования ДНК шести онкосупрессоров. Показано, что гиперметилирование *RASSF1A* коррелировало с худшим прогнозом при НЭО ПЖ [15]. На данный момент самым известным прогностическим фактором для НЭО ПЖ является KI-67. Увеличение молекулярно-генетических исследований открыло новые потенциальные маркеры [16].

Таким образом, обнаруженные молекулярно-генетические особенности НЭО ПЖ в дальнейшем позволят оптимизировать диагностику, терапевтическую стратегию, а также открывают новые перспективы для таргетной терапии.

**Рак молочной железы.** Важным показателем дестабилизации клеточных процессов при онкотрансформации является изменение транскрипции генов (уровня матричной РНК). Сегодня многие молекулярные классификации опухолей основываются на транскрипционных профилях (например, рак толстой кишки).

Проведенный нами скрининг экспрессии раково-тесткулярных антигенов (РТА), специфичных для опухолевых тканей молочной железы, позволил обнаружить, что транскрипционный профиль РТА отличается в разных возрастных группах пациенток, а также в тканях рака молочной железы (РМЖ) люминального типа А от тканей РМЖ люминального типа В. Очевидно, что данные отличия могут учитываться при планировании иммунотерапии, а также использоваться в качестве биомаркеров процессов малигнизации как для РМЖ в целом, так и для его отдельных подтипов [17, 18].

**Рак яичников.** Рак яичников (РЯ) является одной из трех основных злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, а смертность, связанная с РЯ, занимает первое место среди гинекологических злокачественных опухолей.

Приоритетным направлением для НМИЦ онкологии Минздрава России является поиск сигнальных путей, лежащих в основе онкогенеза различных онкопатологий. Примером биоинформационного подхода при анализе больших баз данных может служить работа, выполненная на основании собственных результатов и данных от-

крытой базы TCGA (The Cancer Genome Atlas. Available from: <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>) [19].

В исследовании экспрессионных профилей микро-РНК, характерных для эпителиального рака яичников, было описано пять сигнальных механизмов, играющих ключевую роль в онкогенезе данного заболевания: CELL CYCLE PATHWAY, RACCYCD PATHWAY, G1 PATHWAY, P53 PATHWAY и DICER PATHWAY.

Установлено, что большинство микро-РНК с измененными уровнями по сравнению с нормальной тканью яичника (дифференциально экспрессирующиеся микро-РНК, ДЭ-микро-РНК) нацелены на ингибитор циклин-зависимых киназ p21 (*CDKN1A*), подавление его экспрессии позволяет Cdk2 ускорять G1/S-переход и способствовать пролиферации опухолевых клеток (рис. 3). Быстрый переход из G1 в S-фазу, обусловленный снижением уровня ингибиторов циклиновых киназ, был показан также в других работах, посвященных РЯ [20, 21].

Сигнальный путь RAC-Cyclin D1 также способен контролировать переход от G1-фазы к S-фазе (рис. 4). Ras опосредованно через Raf и MAPK-сигнальный каскад модулирует экспрессию циклина D1, который через активацию Cdk4 и Cdk6 запускает G1/S-переход. Нами было показано, что ингибированию со стороны микро-РНК подвергается преимущественно сигнальный путь Ras, тогда как два других сигнальных механизма сохраняют свою функциональность. В ранее проведенных исследованиях сообщалось, что микро-РНК семейства let-7 способны блокировать сигнальный путь Ras и подавлять миграцию и инвазию опухолевых клеток при РЯ [22].

Белок p53 — один из ключевых регуляторов клеточного цикла. В фосфорилированной форме он может инициировать остановку клеточного цикла в ответ на двунигетевые разрывы ДНК. Исходя из полученных результатов можно предположить, что hsa-miR-572 и hsa-miR-374a-5p способны подавлять экспрессию ATM и тем самым предотвращать переход p53 в фосфорилированную форму. Вследствие этого может быть заблокирован запуск апоптотической программы в опухолевых клетках серозной цистаденокарциномы яичников, несмотря на негативную регуляцию транскрипции антиапоптотического BCL2 со стороны hsa-miR-98-5p, hsa-miR-139-5p, hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-494-3p и hsa-miR-136-5p. Ранее сообщалось, что микро-РНК способны непосредственно модулировать экспрессию p53 и блокировать запуск апоптоза в опухолевых клетках карциномы яичников [23].

Микро-РНК способны регулировать собственный биогенез за счет модулирования экспрессии DICER. DICER представляет собой рибонуклеазу, которая продуцирует малые интерферирующие РНК и микро-РНК путем разрезания молекул РНК и пре-микро-РНК. Данная рибонуклеаза участвует также в репарации ДНК, и снижение ее уровня коррелирует с метастазированием РЯ [24]. В нашей работе описано пять микро-РНК, которые способны подавлять экспрессию DICER: hsa-miR-148a-3p, hsa-miR-107, hsa-miR-98-5p, hsa-miR-221-3p и hsa-374a-5p. Существуют экспериментальные подтверждения онкогенных свойств микро-РНК, подавляющих экспрессию DICER в опухолевых клетках карциномы яичников [25].

В развитие биоинформационного анализа нами были проведены экспериментальные исследования эффективности фармакологической субстанции XAV-939 с использованием PDX-модели РЯ. Для трансплантации использовалась опухоль с активированным Wnt-сигнальным путем (гиперэкспрессия гена *CyclinD1*), эпителиально-

218

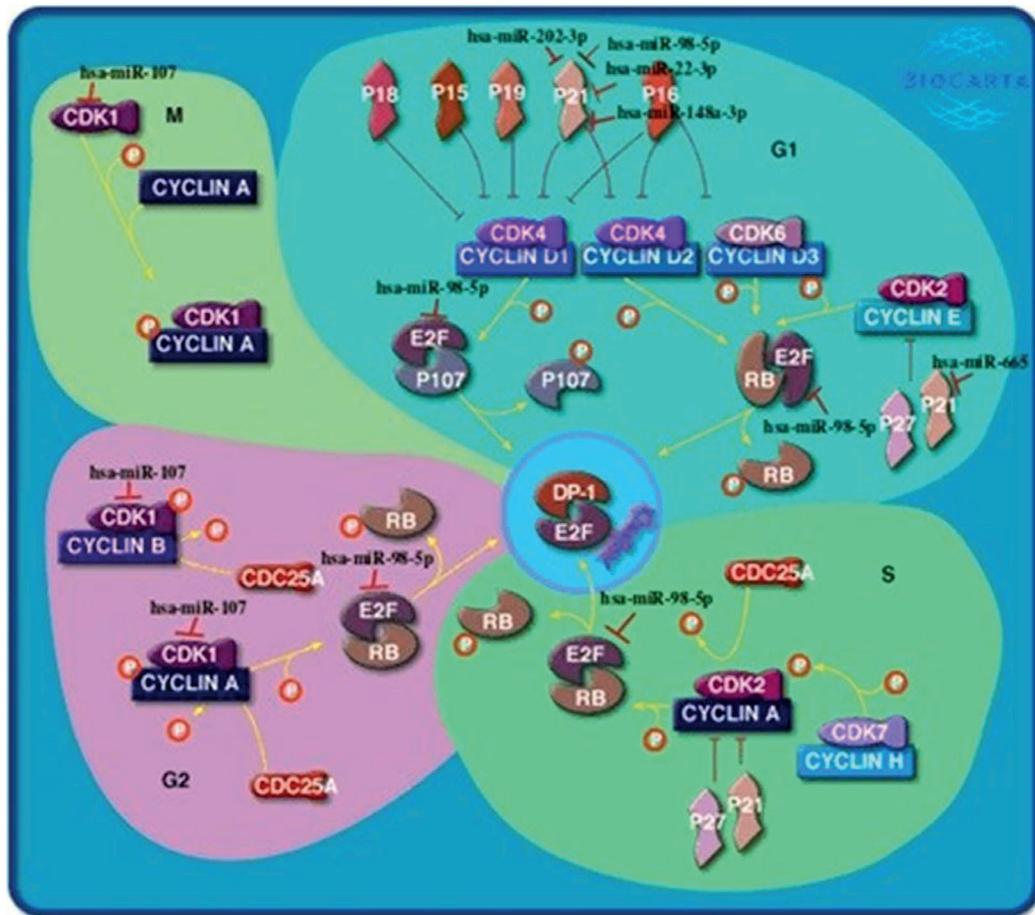


Рис. 3. Участие ДЭ-микро-РНК в регуляции клеточного цикла

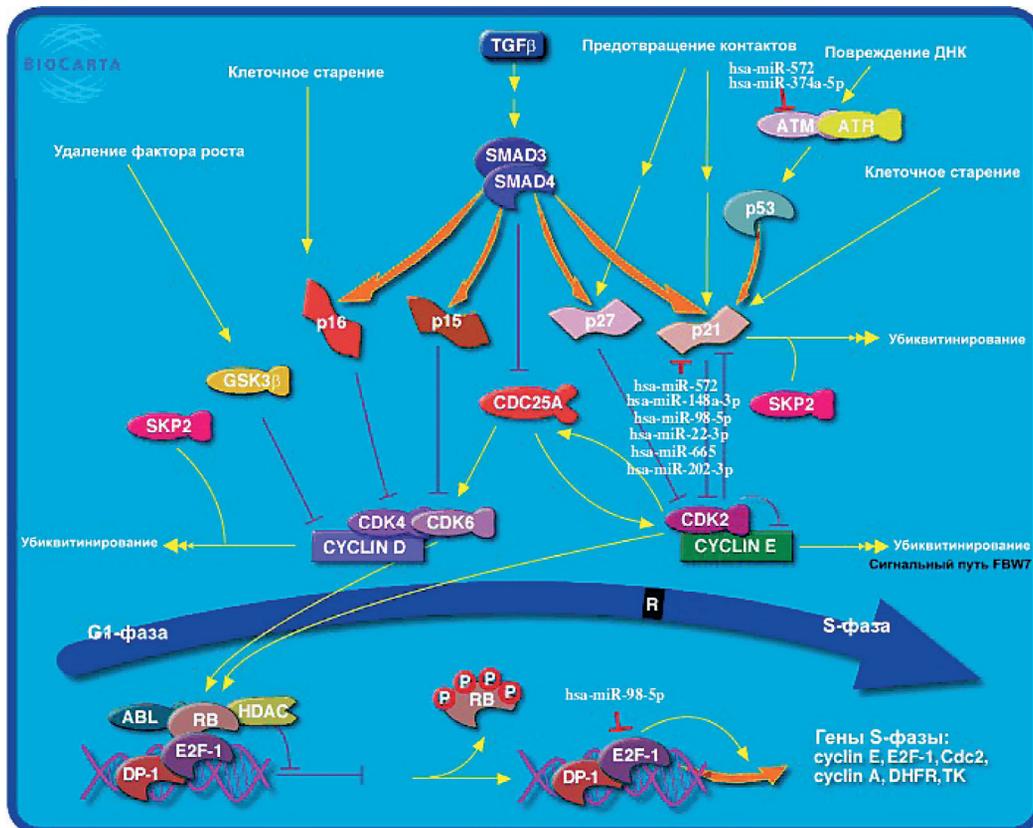


Рис. 4. Участие ДЭ-микро-РНК в регуляции G1/S-перехода

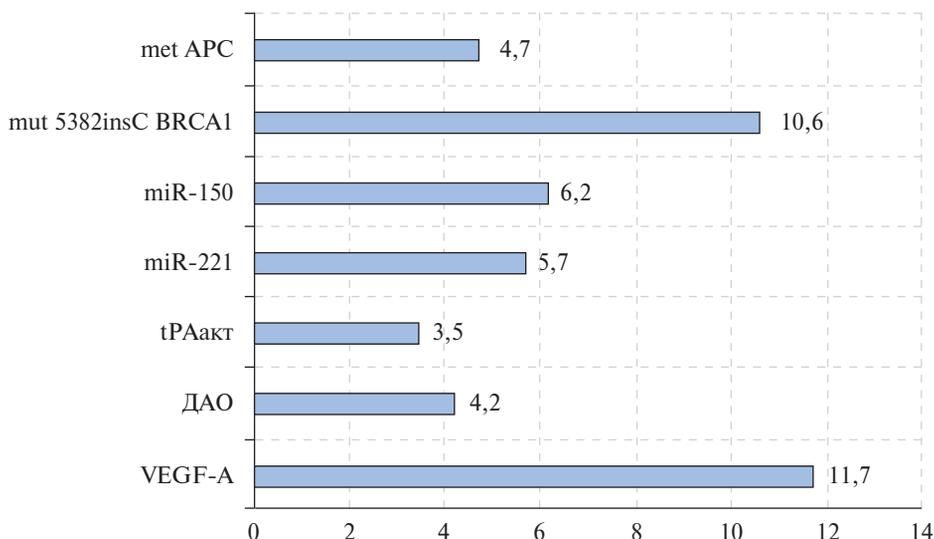


Рис. 5. Отношение шансов развития летального исхода у пациенток с раком яичников при наличии независимых предикторов

мезенхимальным переходом (β-катенин) и повышенной экспрессией генов, ассоциированных со стволовостью (*OCT4, C-мус, Nanog, SOX2*).

В итоге по результатам экспериментального исследования [26] был отмечен наиболее выраженный противоопухолевый эффект комбинации паклитаксела и XAV-939 в дозе 10 мг/кг для каждого из этих препаратов соответственно при внутривенном введении дважды в неделю на протяжении 22 дней.

В дальнейшем нами были проведены комплексные исследования по обнаружению актуальных прогностических маркеров при РЯ. Анализ профиля метилирования, экспрессии микро-РНК, мутантного статуса некоторых генов, активности биогенных аминов в тканях и концентрации некоторых белков в сыворотке крови (1013 пациенток с РЯ, средний возраст — 53 ± 6,4 года) позволил выявить новые факторы, не зависящие от стадии заболевания: концентрация VEGF-A в ткани яичников, активность ДАО в ткани яичников (tPA<sub>акт</sub>), повышение экспрессии hsa-miR-221-3p и снижение экспрессии hsa-miR-150-5p, наличие мутации 5382insC гена *BRCA1* и гиперметилирования промотора гена *APC* (рис. 5).

Глиальные опухоли головного мозга составляют 40% всех опухолей головного мозга. Несмотря на множество молекулярно-генетических исследований молекулярного профиля глиом, поиск потенциальных маркеров ранней диагностики и выживаемости остается актуальным вопросом.

Для поиска потенциальных предикторов выживаемости при глиальных опухолях головного мозга был проведен также анализ данных открытой базы TCGA, в ходе которого сформировано пять основных групп: диффузная астроцитома (GII), анапластическая астроцитома (GIII), олигодендроглиома (GII), анапластическая олигодендроглиома (GIII) и глиобластома GBM (GIV), подвергнутых РНК- и микро-РНК-секвенированию (проекты TCGA-GBM и TCGA-LGG), а также микро-чиповому анализу микро-РНК (для GBM). В результате послышной фильтрации данных была получена панель генов, ассоциированных с выживаемостью пациентов, которая была валидирована нами методом ПЦР на выборке из 94 пациентов. Достоверное изменение транскрипционной активности продемонстрировали 8 из 15 генов (рис. 6).

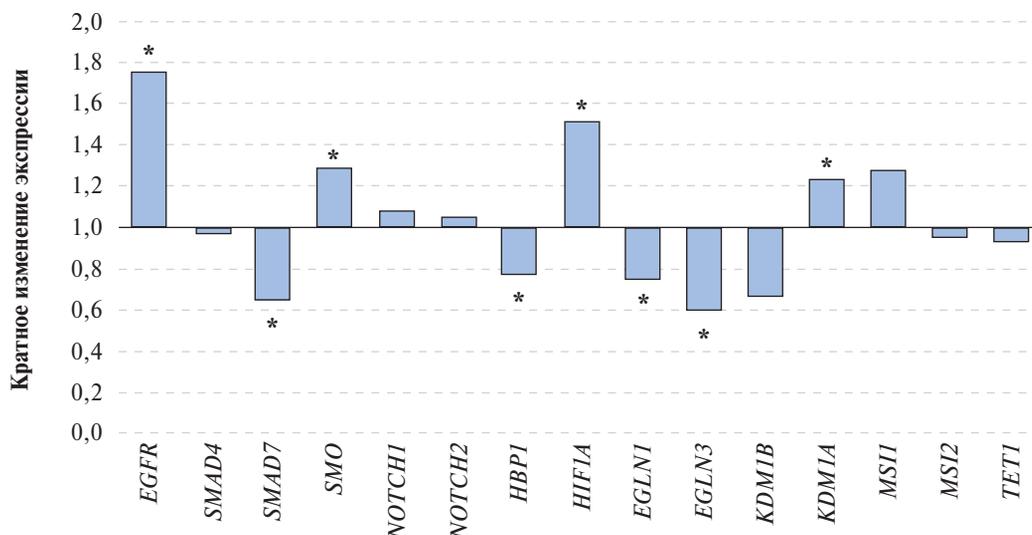


Рис. 6. Изменение относительной экспрессии 15 генов в опухолевой ткани глиом

Примечание. \* — статистически достоверные изменения экспрессии генов опухолевой ткани относительно неизменной.

В исследованной выборке было зафиксировано повышение экспрессии известного онкогена *EGFR* (в 30–50% злокачественных глиальных опухолей), а также изменение экспрессии генов *KDM1A* и *SMAD7*, достоверно дифференцирующее группы глиальных опухолей G2 и G4 [26]. Сравнение транскрипционных профилей астроцитом (GII, GIII) и глиобластом (GIV) позволило дискриминировать глиомы GII и глиомы высокой степени злокачественности: для астроцитом (GII) характерно повышение экспрессии гена *KDM1A* ( $p = 0,00572$ ) и понижение экспрессии гена *SMAD7*, тогда как в глиомах (GIII, GIV) имеет место аберрантный уровень экспрессии генов *EGFR*, *HIF1A* и *SMAD4/7* ( $p < 0,01$ ), что предполагает потенциально высокое терапевтическое значение анти-EGFR, анти-HIF1A- и анти-TGF- $\beta$ -препаратов.

Экспрессию генов регулируют многие механизмы, в том числе короткие (около 20 пар нуклеотидов) микро-РНК, способные заблокировать трансляцию белка через связывание с соответствующей матричной РНК [27]. В нашем исследовании для каждого из пяти подтипов глиом были описаны специфические профили экспрессии генов и микро-РНК. В итоге были определены паттерны специфично экспрессирующихся маркеров: 211 уникальных дифференциально экспрессирующихся генов и 21 дифференциально экспрессирующихся микро-РНК для астроцитом GII, соответственно 63 и 65 — для астроцитом GIII, 119 и 10 — для олигодендроглиом GII, 147 и 51 — для олигодендроглиом GIII [27].

Транскрипционные профили глиом позволили установить сигнальные пути, изменение активности которых характерно для астроцитом: EIF2, Axonal Guidance, Neuropathic Pain Signaling in Dorsal Horn Neurons. Кроме того, для диффузных астроцитом определены дифференциально экспрессирующиеся гены (ДЭГ), ассоциированные с G-Protein Coupled Receptor, cAMP-mediated-сигналингом, для диффузной анапластических астроцитом — ассоциированные с сигналингом Role of NFAT in Cardiac Hypertrophy и Synaptic Long Term Potentiation. Анализ онтологии ДЭГ определил общие для олигодендроглиом значимые сигнальные пути EIF2, mTOR, Dopamine-DARPP32 Feedbackin Camp Signaling и специфичные для каждого подтипа. В топ-5 сигнальных путей диффузной олигодендроглиомы вошли Axonal Guidance Signaling и Neuropathic Pain Signaling in Dorsal Horn Neurons; анапластической олигодендроглиомы — G-Protein Coupled Receptor Signaling и Synaptic Long Term Potentiation. Оказалось, что Synaptic Long Term Potentiation характерен для глиальных опухолей grade 3 — как астроцитом, так и олигодендроглиом.

В число ключевых сигнальных механизмов глиобластом вошли Axonal Guidance Signaling, Signaling by Rho Family GTPases, Breast Cancer Regulation by Stathmin1, Molecular Mechanisms of Cancer and IL-8 Signaling.

Полученные результаты имеют практическое значение, поскольку позволили выделить группу генов (*HIF1A*, *HBP*, *EGLN1*, *EGLN3*, *EGFR*, *KDM1B*, *KDM1A*, *NOTCH1*, *NOTCH2*, *MSI1*, *MSI2*, *SMAD4*, *SMAD7*, *SMO*, *TET1*) и микро-РНК (miR-215-5p, miR-122-5p, miR-146a-5p, miR-326, miR-497-5p, miR-92a-1-5p, miR-107, miR-22-3, miR-34a-5p, miR-324-5p, miR-330-3p, miR-155-5p и miR-21-5p), регулирующих исследуемые сигнальные пути и представляющиеся перспективными для таргетной и генной терапии.

В процессе валидации результатов биоинформационного анализа была выявлена обратная зависимость уровня экспрессии гена *KDM1A* (OS — 475 vs 298,5 дня,  $p = 0,0022$ ) в тканях диффузной астроцитомы и общей

продолжительности жизни пациентов. Выявлена обратная зависимость уровня экспрессии гена *HIF1A* (OS — 639 vs 156 дней,  $p = 0,049$ ) в тканях анапластической астроцитомы и общей продолжительности жизни пациентов. Для пациентов с глиобластомой выявлена обратная зависимость уровня экспрессии гена *EGFR* (OS — 340 vs 220 дней,  $p = 0,045$ ) в тканях и общей продолжительности жизни пациентов, как и экспрессии гена *HIF1A* (OS — 409 vs 317 дней,  $p = 0,0081$ ). Для генов *HBP1* и *EGLN1/3* выявлена прямая зависимость между уровнем экспрессии в тканях глиобластомы и общей продолжительностью жизни пациентов (OS — 263 vs 358 дней,  $p = 0,0058$ ; OS — 340 vs 480 дней,  $p = 0,00037$ ; OS — 289,5 vs 455,5 дня,  $p = 0,00023$ ).

На основании анализа полученных для глиальных опухолей данных экспрессии генов и микро-РНК был предложен способ дифференциальной диагностики глиом [28].

**Рак толстой и прямой кишки** прочно входит в список пяти причин смерти от злокачественных новообразований. Биомаркеры, являясь ключевым инструментом в ранней диагностике и прогнозировании, активно развиваются в отношении колоректального рака (КРР) [29].

В 2014–2017 гг. нами проведено исследование экспрессии 224 белков клеточных сигнальных путей в парных опухолевых и неопухолевых образцах больных раком толстой кишки и определен кластер белков для дифференциации пациентов с неметастатическим и метастатическим раком толстой кишки. Анализ выявил девять белков с повышенной экспрессией, включая протеинкиназу C gamma, c-Myc, MDM2, панцитокератин, и значительно пониженный уровень 1 белка (GAP1) в слизистой оболочке опухоли. Панцитокератин и APP повышали экспрессию в опухолевых относительно неопухолевых тканей и были выбраны для предиктивной диагностики рака толстой кишки, а S-100b и phospho-Tau-pSer199/202 — как предикторы неметастатического рака толстой кишки [30].

Исследования копийности и экспрессии также широко проводились в опухолевых тканях толстой кишки. Например, в работе по анализу раково-тестикулярных антигенов выявлена сильная положительная корреляция между копийностью и экспрессией генов *BAGE*, *SSX2* и *PRAME1*. Отдельные представители разных семейств PTA (*LAGE-1*, *MAGEA3*, *MAGEA4*, *MAGE-A6*, *SPAG9*, *TSP50*) обладали большим потенциалом как в диагностике, так и в прогнозировании течения заболевания [31]. По итогам был разработан способ прогнозирования метастазирования в печень у больных раком толстой кишки на основании транскрипционной активности генов *MAGEB1*, *SSX2*, *SCP1* [32].

В пуле клинически значимых показателей КРР широко представлены эпигенетические маркеры, контролирующие активность экспрессии генов и их продукта без изменения первичной последовательности ДНК.

Метилирование ДНК — это химическая модификация ДНК, которая приводит к инактивации целого гена, в состав которого входит этот модифицированный нуклеотид. В ходе онкогенеза происходит метилирование *de novo*, в том числе регуляторных участков, а также последовательностей некодирующих участков. Эти эпигенетические изменения в опухолевых клетках становятся причиной транскрипционного замолкания генов онко-супрессоров, активации транскрипции протоонкогенов, потери «нормальной маркировки» хроматина в целом, что способствует нестабильности генома [33].

В исследовании метилирования генов *MGMT*, *APC* и *CDH13* в опухолях толстой и прямой кишки был вы-

явлен повышенный в 3–5 раз уровень метилирования в опухоли. В этих же образцах опухолей не было обнаружено активирующих мутаций гена *BRAF*. Наличие SNP-мутаций в гене *KRAS* сопровождалось гиперметилованием одного или более промоторов исследованных генов. Доказана ассоциация этого эпигенетического показателя с метастазированием опухоли, что позволяет использовать показатели метилирования в качестве предиктивных маркеров прогрессии и метастазирования КРП [34].

На базе онкоцентра было выполнено исследование микро-РНК-транскриптома при КРП методом множественного параллельного секвенирования и выявлено 40 микро-РНК, дифференцирующих образцы опухолевой и нормальной тканей толстой кишки [35].

Используя метод ПЦР в реальном времени на расширенной выборке пациентов, в последующем была оценена экспрессия семи микро-РНК (рис. 7) [36].

Таким образом, валидация данных NGS-скрининга подтвердила изменение профиля экспрессии микро-РНК, при этом отклонение от нормальных значений у шести из семи маркеров прямо коррелировало со стадией злокачественного процесса (за исключением онкосупрессорной *hsa-miR-126-5p*, уровень которой снижался равномерно при всех стадиях КРП).

### Фармакогенетика применительно к онкологии

Современная фармакогенетика обещает персонализировать применение химиотерапевтических препаратов исходя из того, что индивидуальные генетические различия могут определять особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарств. В НИИЦ онкологии большое внимание уделяется исследованию генетических предикторов токсичности применяемых в онкологии химиотерапевтических препаратов. В частности, проводится фармакогенотипирование полиморфизмов, значимых

для прогнозирования токсичности, связанной с лечением, включающим иринотекан, 5-фторурацил.

По результатам генотипирования \*28 и \*6 аллелей гена *UGT1A1*, ассоциированных с увеличением риска развития побочных эффектов при назначении иринотекана, установлено распределение частот аллелей и генотипов у пациентов с КРП и проживающих на Юге России, которое более характерно для европейских популяций. При иринотекан-содержащей химиотерапии пациентов с метастазирующим КРП подтверждена ассоциация токсичности с наличием \*28 *UGT1A1* [8]. Между тем отмечено крайне редкое событие носительства аллеля \*2A *DPYD* в выборке со значительной долей выраженных нежелательных явлений на 5-фторурацил [8].

На текущий момент, несмотря на многочисленность исследований о связи вариантов генов с безопасностью химиотерапии, введение этих результатов в клиническую практику весьма ограничено. Доказанная эффективность выбора дозы 5-фторурацила на основе фармакогенетического тестирования по полиморфизмам *DPYD* ожидает экономического обоснования. Напротив, для полиморфизмов гена *UGT1A1* отсутствует подтвержденная доза-зависимая стратегия введения иринотекана, что требует проведения хорошо спланированных клинических испытаний [37].

### Разработка генетических маркеров для оценки риска антрациклин-опосредованной кардиотоксичности у онкологических больных

При исследовании шести полиморфизмов, ассоциированных с риском развития антрациклин-опосредованной кардиотоксичности (АОК) [38], было прогенотипировано 256 пациенток европеоидного типа (медиана возраста — 50 лет, от 22 до 71 года) с диагнозом РМЖ, прошедших четыре курса химиотерапии с антрациклинными антибиотиками. Выявлены ассоциации между

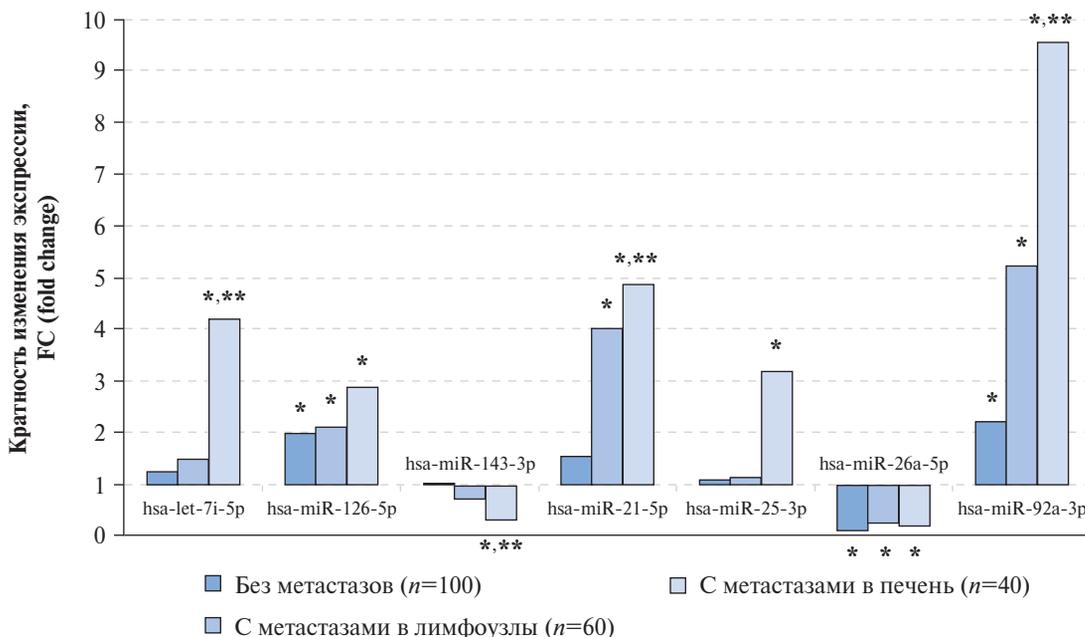


Рис. 7. Экспрессия микро-РНК в опухолевых тканях толстой кишки у больных колоректальным раком без метастазов, с метастазами в лимфоузлы и метастазами в печень (валидация результатов NGS)

Примечание. \* — статистически значимое ( $p < 0,0005$ ) отличие от нормальной ткани; \*\* — статистически значимое ( $p < 0,005$ ) отличие от группы без метастазов.

**Таблица 2.** Распределение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов в группах пациентов с кардиотоксичностью, без признаков АОК, в европейской популяции

Генотипы/аллели	Пациенты без АОК	Пациенты с АОК	Европейская популяция (1000 Genome)
c.214T>Crs4673 (CYBA)			
CC	95 (0,4)	2 (0,1)	212 (0,421)
CT	100 (0,43)	16 (0,76)	238 (0,473)
TT	40 (0,17)	3 (0,14)	53 (0,105)
C	290 (0,62)	20 (0,48)	662 (0,658)
T	180 (0,38)	22 (0,52)	344 (0,342)
g.23708527G>A rs28714259			
GG	203 (0,87)	14 (0,67)	409 (0,813)
GA	31 (0,13)	5 (0,24)	90 (0,179)
AA	0 (0)	2 (0,09)	4 (0,008)
G	437 (0,93)	33 (0,79)	908 (0,903)
A	31 (0,07)	9 (0,21)	98 (0,097)

*Примечание.* АОК — антрациклин-опосредованная кардиотоксичность.

наличием полиморфных аллелей rs28714259 и rs4673 и развитием подострой и ранней хронической форм кардиотоксичности [39]. Проведенный анализ не выявил различий по частоте генотипов и аллелей обоих SNP между больными РМЖ и европейской популяцией (табл. 2).

В результате установлены ассоциации между наличием полиморфных аллелей rs28714259 и rs4673 и риском сердечно-сосудистых изменений на фоне антрациклиновой терапии, который повышался у носителей полиморфизма CYBA в 6,5 раза ( $p = 0,0023$ ), у носителей rs28714259 — в 3,3 раза ( $p = 0,0021$ ). ROC-анализ свидетельствовал о высоких качествах тестов на основе доминантных моделей rs4673 и rs28714259. В первом случае AUC составила 71,9%, во втором — 76,3%.

Итак, разрабатываемая тест-система на базе определения rs4673 и rs28714259 позволит повысить точность прогноза развития АОК и своевременно выявить группу риска пациентов, для которых необходимо скорректировать терапевтическую стратегию.

### Заключение

Герминальное тестирование и соматическое профилирование злокачественной опухоли приобретают важное значение для онкологической практики, так как имеют множество точек приложения, включая оценку риска, скрининг, дифференциальную диагностику, определение прогноза, ответ на лечение и мониторинг прогрессирования заболевания. На современном этапе определение опухолевых биомаркеров прежде всего связано с расширяющимся спектром лекарств, нацеленных

на определенные геномные изменения. Применение подавляющего большинства этих препаратов, одобренных национальными регуляторами, ограничено определенными типами рака. Тем не менее молекулярное профилирование опухолей открывает перспективы расширения использования имеющегося терапевтического арсенала и позволяет открывать новые терапевтические мишени.

Доступность генетического тестирования дает возможность пациенту оперативно получить доступ к специализированному лечению с лучшей перспективой результатов и более эффективным использованием средств.

### Дополнительная информация

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

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

**Участие авторов.** О.И. Кит — концепция обзора, написание части обзора, посвященной исследованиям нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, утверждение окончательного варианта статьи; А.Ю. Максимов — поиск публикаций по теме статьи, систематизация изложенных данных; Е.А. Дженкова — анализ и экспертная оценка содержания статьи; Н.Н. Тимошкина — изложение данных и финальное редактирование обзора. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Macconail LE, Garraway LA. Clinical implications of the cancer genome. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5219–5228. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.4944>
2. Konstantinopoulos PA, Norquist B, Lacchetti C, et al. Germline and Somatic Tumor Testing in Epithelial Ovarian Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(11):1222–1245. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02960>
3. Гвалдин Д.Ю., Омельчук Е.П., Тимошкина Н.Н., и др. Современные представления о молекулярных механизмах в онкогенезе гастроинтестинальных стромальных опухолей // *Вопросы онкологии.* — 2020. — Т. 66. — № 1. — С. 13–22. [Gvaldin DYu, Omel'chuk EP, Timoshkina NN, et al. Sovremennye predstavleniya o molekulyarnykh mekhanizmah v onkogeneze gastrointestinal'nykh stromal'nykh opuholej. *Voprosy onkologii.* 2020;66(1):13–22. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-1-13-22>
4. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке // *Колопроктология.* — 2021. — Т. 20. — № 2 (76). —

- С. 42–49. [Kit OI, Gevorkyan YuA, Soldatkin NV, i dr. Sovremennye prognosticheskie faktory pri kolorektal'nom rake. *Koloproktologiya*. 2021;20(76):42–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>
5. Лобанова Н.В., Шишкина Л.В., Рыжова М.В., и др. Клинические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические факторы прогноза у больных с глиобластомой // *Архив патологии*. — 2016. — Т. 78. — № 4. — С. 10–19. [Lobanova NV, Shishkina LV, Ryzhova MV, i dr. Klinicheskie, immunogistohimicheskie i molekulyarno-geneticheskie faktory prognoza u bol'nyh s glioblastomoy. *Arhiv patologii*. 2016;78(4):10–19. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/patol201678410-19>
  6. Tung N, Desai N. Germline Genetic Testing for Women with Breast Cancer: Shifting the Paradigm from Whom to Test to Whom NOT to Test. *J Clin Oncol*. 2021;39(31):3415–3418. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01761>
  7. Петрусенко Н.А., Вереникина Е.В., Якубова Д.Ю., и др. Мутации в генах *BRCA1/2* у пациенток юга России со злокачественными новообразованиями яичников // *Якутский медицинский журнал*. — 2020. — Т. 4. — № 72. — С. 87–89. [Petrusenko NA, Verenikina EV, Yakubova DYU, i dr. Mutacii v genah *BRCA1/2* u pacientok yuga Rossii so zlokachestvennymi novoobrazovaniyami yaichnikov. *Yakutskij medicinskij zhurnal*. 2020;4(72):87–89. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2020.72.21>
  8. Тимошкина Н.Н., Богомолова О.А., Жужеленко И.А., и др. Исследование полиморфизмов генов *UGT1A1* и *DPYD* у пациентов с колоректальным раком // *Сибирский онкологический журнал*. — 2018. — Т. 17. — № 6. — С. 49–56. [Timoshkina NN, Bogomolova OA, Zhuzhelenko IA, i dr. Issledovanie polimorfizmov genov *UGT1A1* i *DPYD* u pacientov s kolorektal'nyim rakom. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2018;17(6):49–56. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2018-17-6-49-56>
  9. Kit OI, Vodolazhsky DI, Timoshkina NN, et al. EGFR mutations and tumor metastases in patients with non-small cell lung cancer in the South of Russia. *J of BUON*. 2017;22(6):1410–1415.
  10. Кутилин Д.С., Айрапетова Т.Г., Анистратов П.А., и др. Изменение копийности генов в опухолевых клетках и внеклеточной ДНК у больных аденокарциномой легкого // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2019. — Т. 167. — № 6. — С. 731–738. [Kutulin DS, Ajrapetova TG, Anistratov PA, i dr. Izmenenie kopijnosti genov v opuholevyh kletkah i vnekletochnoj DNK u bol'nyh adenokarcinomoy legkogo. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2019;167(6):731–738. (In Russ.)]
  11. Кит О.И., Кутилин Д.С., Лазутин Ю.Н., и др. Малоинвазивный способ диагностики рака легкого на основании изменения копийности локуса *mtDNK HV2*. Патент № 2018107176. Дата гос. регистрации 26.02.2018. [Kit OI, Kutulin DS, Lazutin YuN, i dr. Maloinvazivnyj sposob diagnostiki raka legkogo na osnovanii izmeneniya kopijnosti lokusa *mtDNK HV2*. Patent № 2018107176. Data gos. registracii 26.02.2018. (In Russ.)]
  12. Kit OI, Trifanov VS, Petrusenko NA, et al. Identification of new candidate gene sand signaling pathways associated with the development of neuroendocrine pancreatic tumours based on next generation sequencing data. *Mol Biol Rep*. 2020;47(6):4233–4243. doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05534-z>
  13. Трифанов В.С., Кит О.И., Колесников Е.Н., и др. Гетерогенность метастатической нейроэндокринной опухоли желудка // *Якутский медицинский журнал*. — 2019. — № 4 (68). — С. 124–125. [Trifanov VS, Kit OI, Kolesnikov EN, i dr. Geterogenost' metastaticheskoy nejroendokrinnoj opuholi zheludka. *Yakutskij medicinskij zhurnal*. 2019;4(68):124–125. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25789/YMJ.2019.68.35>
  14. *Нейроэндокринные опухоли*. Общие принципы диагностики и лечения: практическое руководство / под ред. В.А. Горбуновой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — 600 с. [Nejroendokrinnye opuholi. Obshchie principy diagnostiki i lecheniya: prakticheskoe rukovodstvo / pod red. VA Gorbunovoj. M.: GEOTAR-Media; 2021. 600 s. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/9704-5997-3-NEU-2021-1-600>
  15. Трифанов В.С., Колесников Е.Н., Гвалдин Д.Ю., и др. Изучение прогностической роли метилирования генов-онкосупрессоров в спорадических высококодифференцированных нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы // *Современные проблемы науки и образования*. — 2021. — № 3. [Trifanov VS, Kolesnikov EN, Gvaldin DYU, i dr. Izuchenie prognosticheskoy roli metilirovaniya genov-onkosupressorov v sporadicheskikh vysokodifferencirovannyh nejroendokrinnyh opuholyah podzheludochnoj zhelezy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;3. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/spno.30892>. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30892> (accessed: 24.06.2021).
  16. Кит О.И., Гвалдин Д.Ю., Трифанов В.С., и др. Молекулярно-генетические особенности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // *Генетика*. — 2020. — Т. 56. — № 2. — С. 142–160. [Kit OI, Gvaldin DYU, Trifanov VS, i dr. Molekulyarno-geneticheskie osobennosti nejroendokrinnyh opuholej podzheludochnoj zhelezy. *Russian Journal of Genetics*. 2020;56(2):142–160. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31857/S001667582002006X>
  17. Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Могушкова Х.А., и др. Особенности транскрипционной активности раково-тестикулярных антигенов у больных метастатическим и неметастатическим раком молочной железы // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. — 2018. — Т. 165. — № 3. — С. 360–364. [Vodolazhskij DI, Kutulin DS, Mogushkova HA, i dr. Osobennosti transkripcionnoj aktivnosti rakovo-testikulyarnykh antigenov u bol'nyh metastaticheskim i nemetastaticheskim rakom molochnoj zhelezy. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny*. 2018;165(3):360–364. (In Russ.)]
  18. Водолажский Д.И., Кит О.И., Могушкова Х.А., и др. Раковые тестикулярные антигены в иммунотерапии злокачественных опухолей // *Сибирский онкологический журнал*. — 2017. — Т. 16. — № 2. — С. 71–81. [Vodolazhskij DI, Kit OI, Mogushkova HA, i dr. Rakovye testikulyarnye antigeny v immunoterapii zlokachestvennyh opuholej. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2017;16(2):71–81. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2017-16-2-71-81>
  19. Вереникина Е.В., Гвалдин Д.Ю., Петрусенко Н.А., и др. Новая микро-РНК-сигнатура в прогнозировании общей выживаемости и риска рецидивов у больных серозным раком яичников // *Современные проблемы науки и образования*. — 2021. — № 3. — С. 137. [Verenikina EV, Gvaldin DYU, Petrusenko NA, i dr. Novaya mikroRNK-signatura v prognozirovanii obshchej vyzhivaemosti i riska recidivov u bol'nyh seroznym rakom yaichnikov. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2021;3:137. (In Russ.)]
  20. Iyengar M, O'Hayer P, Cole A, et al. CDK4/6 inhibition as maintenance and combination therapy for high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget*. 2018;9(21):15658–15672. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24585>
  21. Rambau PF, Vierkant RA, Intermaggio MP, et al. Association of p16 expression with prognosis varies across ovarian carcinoma histotypes: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study. *J Pathol Clin Res*. 2018;4(4):250–261. doi: <https://doi.org/10.1002/cjp2.109>
  22. Chen SN, Chang R, Lin LT, et al. MicroRNA in Ovarian Cancer: Biology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(9):1510. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph16091510>
  23. Zhang H, Zuo Z, Lu X, et al. MiR-25 regulates apoptosis by targeting Bim in human ovarian cancer. *Oncol Rep*. 2012;27(2):594–598. doi: <https://doi.org/10.3892/or.2011.1530>
  24. Kuang Y, Cai J, Li D, et al. Repression of Dicer is associated with invasive phenotype and chemoresistance

- in ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2013;5(4):1149–1154. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1158>
25. Rupaimoole R, Ivan C, Yang D, et al. Hypoxia-upregulated microRNA-630 targets Dicer, leading to increased tumor progression. *Oncogene.* 2016;35(33):4312–4320. doi: <https://doi.org/10.1038/onc.2015.492>
  26. Жукова Г.В., Вереникина Е.В., Протасова Т.П., и др. Экспериментальные модели в изучении патогенеза и разработке методов лечения рака яичников (систематический обзор) // *Вопросы онкологии.* — 2021. — Т. 67. — № 4. — С. 463–473. [Zhukova GV, Verenikina EV, Protasova TP, i dr. Eksperimental'nye modeli v izuchenii patogeneza i razrabotke metodov lecheniya raka yaichnikov (sistematicheskij obzor). *Voprosy onkologii.* 2021;67(4):463–473. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2021-67-4-463-473>
  27. Gvaldin DY, Pushkin AA, Timoshkina NN, et al. Integrative analysis of mRNA and miRNA sequencing data for gliomas of various grades. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics.* 2020;21:73. doi: <https://doi.org/10.1186/s43042-020-00119-8>
  28. Кит О.И., Тимошкина Н.Н., Пушкин А.А., и др. *Способ дифференциальной диагностики глиом на основании анализа экспрессии генов и микро-РНК.* Патент на изобретение RU 2709651 C1, 19.12.2019. [Kit OI, Timoshkina NN, Pushkin AA, i dr. *Sposob differencial'noj diagnostiki gliom na osnovanii analiza ekspressii genov i mikro-RNK.* Patent na izobretenie RU 2709651 C1, 19.12.2019. (In Russ.)]
  29. Ogunwobi OO, Mahmood F, Akingboye A. Biomarkers in Colorectal Cancer: Current Research and Future Prospects. *Int J Mol Sci.* 2020;21(15):5311. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21155311>
  30. Kit OI, Vodolazhsky DI, Kutillin DS, et al. A proteomics analysis reveals 9Up-regulated proteins associated with altered cell signaling in colon cancer patients. *Protein J.* 2017;36(6):513–522. doi: <https://doi.org/10.1007/s10930-017-9746-6>
  31. Кит О.И., Солдатова К.И., Кутилин Д.С., и др. Раково-тесткулярные антигены в диагностике опухолей толстой кишки // *Современные проблемы науки и образования.* — 2018. — № 2. [Kit OI, Soldatova KI, Kutilin DS, Vodolazhskij DI. Rakovo-testikulyarnye antigeny v diagnostike opuholej tolstoj kishki. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2018;2. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17513/spno.27449>. Available from: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27449>
  32. Кит О.И., Солдатова К.И., Колесников Е.Н., и др. *Способ прогнозирования развития метастазов в печени у больных раком толстой кишки.* Патент № 2686687 от 30.04.2019. Бюл. № 13. [Kit OI, Soldatova KI, Kolesnikov EN, Kutilin DS. *Sposob prognozirovaniya razvitiya metastazov v pecheni u bol'nyh rakom tolstoj kishki.* Patent № 2686687 от 30.04.2019, Byul. № 13. (In Russ.)]
  33. Kit OI, Vodolazhsky DI, Kolesnikov EN, et al. Epigenetic markers of esophageal cancer: DNA Methylation. *Biomed Khim.* 2016;62(5):520–526. doi: <https://doi.org/10.18097/PBMC20166205520>
  34. Кит О.И., Водолажский Д.И., Двадненко К.В., и др. Аберрантное метилирование промоторных участков генов APC, CDH13 и MGMT у больных колоректальным раком // *Сибирский онкологический журнал.* — 2016. — Т. 15. — № 2. — С. 48–55. [Kit OI, Vodolazhskij DI, Dvadnenko KV, i dr. Aberrantnoe metilirovanie promotornyh uchastkov genov APC, CDH13 i MGMT u bol'nyh kolorektal'nym rakom. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2016;15(2):48–55. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-48-55>
  35. Тарасов В.А., Матишов Д.Г., Шин Е.Ф., и др. Аберрантная экспрессия микро РНК при развитии злокачественных опухолей толстой кишки // *Генетика.* — 2014. — Т. 50. — № 10. — С. 1232. [Tarasov VA, Matishov DG, Shin EF, i dr. Coordinated aberrant expression of miRNAs in colon cancer. *Russian Journal of Genetics.* 2014;50(10):1090–1101. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S0016675814080104>
  36. Новикова И.А., Тимошкина Н.Н., Кутилин Д.С. Дифференциальная экспрессия микро-РНК в опухолевых и нормальных тканях толстой кишки // *Якутский медицинский журнал.* — 2020. — Т. 4. — № 72. — С. 74–81. [Novikova IA, Timoshkina NN, Kutilin DS. Differencial'naya ekspressiya mikroRNK v opuholevyh i normal'nyh tkanyah tolstoj kishki. *Yakutskij medicinskij zhurnal.* 2020;4(72):74–81. (In Russ.)]
  37. Reizine N, Vokes EE, Liu P, et al. Implementation of pharmacogenomic testing in oncology care (PhOCus): study protocol of a pragmatic, randomized clinical trial. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920974118. doi: <https://doi.org/10.1177/1758835920974118>
  38. Кит О.И., Гвалдин Д.Ю., Омельчук Е.П., и др. Современные представления о предикторах и биомаркерах ранней диагностики, антрациклин-опосредованной кардиотоксичности (обзор литературы) // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2020. — Т. 65. — № 3. — С. 141–148. [Kit OI, Gvaldin DY, Omel'chuk EP, i dr. Sovremennye predstavleniya o prediktorah i biomarkerah rannej diagnostiki, antraciklin-oposredovannoj kardiotoxichnosti (obzor literatury) // *Klinicheskaya laboratornaya Diagnostika.* 2020;65(3):141–148. (In Russ.)]
  39. Gvaldin DY, Timoshkina NN, Vladimirova LY, et al. Polymorphisms rs4673 and rs28714259 in predicting anthracycline-mediated cardiotoxicity in patients with breast cancer. *Klin Onkol.* 2021;34(6):1–4. doi: <https://doi.org/10.48095/ckco2021463>

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Дженкова Елена Алексеевна**, д.б.н., профессор [*Elena A. Jenkova*, PhD in Biology, Professor];  
адрес: 344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, д. 63 [address: 63 Liniya 14 str., 344037, Rostov on Don, Russia];  
e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru), SPIN-код: 6206-6222, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3561-098X>

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

**Максимов Алексей Юрьевич**, д.м.н., профессор [*Alexey Yu. Maksimov*, MD, PhD, Professor];  
e-mail: [onko-secretar@mail.ru](mailto:onko-secretar@mail.ru), SPIN-код: 7322-5589, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1397-837X>

**Тимошкина Наталья Николаевна**, к.б.н. [*Natalya N. Timoshkina*, PhD in Biology];  
e-mail: [n\\_timoshkina@mail.ru](mailto:n_timoshkina@mail.ru), SPIN-код: 9483-4330, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6358-7361>

Р.Ш. Хасанов, Г.М. Ахмедова,  
Л.Г. Карпенко, И.Г. Гатауллин

Казанская государственная медицинская академия — филиал Российской медицинской академии  
непрерывного профессионального образования, Казань, Российская Федерация

# Основные научные направления развития онкологии в Республике Татарстан

Статья посвящена основным направлениям развития онкологии в Республике Татарстан. Представлены результаты комплексных научных исследований Казанской научной онкологической школы, освещены основные научные направления развития онкологии в Республике Татарстан. В настоящее время онкологическая служба Республики Татарстан объединяет онкодиспансер с филиалами, кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины, акушерства и гинекологии, урологии, лучевой диагностики Казанской государственной медицинской академии (КГМА), кафедру онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии Казанского государственного медицинского университета и др. Отмечено несколько важных этапов формирования Казанской научной онкологической школы. История развития неразрывно связана со становлением кафедры онкологии в КГМА. Представлены основные мероприятия по снижению смертности от онкологических заболеваний. Описаны основные задачи онкологической службы Республики Татарстан. Внедрены научно обоснованные комплексы мероприятий по реабилитации онкобольных. Произведена трансляция научных знаний в здравоохранение. Подходы к организации онкологической службы на основе современных достижений науки, разработанные методики реабилитации и паллиативной помощи, внедрение данных подходов в клиническую практику способствуют повышению эффективности оказания медицинской помощи онкологическим больным, достижению поставленных целевых показателей.

**Ключевые слова:** Казанская онкологическая школа, кафедра онкологии, научные исследования, трансляция знаний, реабилитация онкологических больных

**Для цитирования:** Хасанов Р.Ш., Ахмедова Г.М., Карпенко Л.Г., Гатауллин И.Г. Основные научные направления развития онкологии в Республике Татарстан. Вестник РАМН. 2022;77(3):225–229. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2042>

225

## Введение

Злокачественные новообразования (ЗНО) в настоящее время являются одной из основных медико-социальных проблем общества во многих странах. Онкологическая ситуация в Республике Татарстан также характеризуется высоким уровнем заболеваемости, значительным приростом числа заболевших. В настоящее время каждый 35-й житель республики страдает от ЗНО.

Согласно приоритетным задачам развития онкологической службы Российской Федерации, индикативным

показателям Федеральной программы «Борьба с онкологическими заболеваниями» на период 2018–2024 гг. перед системой здравоохранения поставлены следующие цели: доля ЗНО, выявленных на ранних стадиях (2024 г. — 63,0%); годовичная летальность больных (2024 г. — 17,3%); удельный вес больных ЗНО, состоящих на учете 5 лет и более (2024 г. — 60,0%).

Основные мероприятия по снижению смертности от онкологических заболеваний включают в себя раннее выявление, диагностику, профилактику, информатизацию онкологической службы, диспансерное наблюдение,

R.Sh. Khasanov, G.M. Akhmedova, L.G. Karpenko, I.G. Gataullin

Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the Russian Medical Academy  
of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

## Main Scientific Directions of Oncology Development in the Republic of Tatarstan

The article is devoted to the main directions of oncology development in the Republic of Tatarstan. The results of comprehensive scientific research of the Kazan Scientific Oncology School are presented, the main scientific directions of the development of oncology in the Republic of Tatarstan are highlighted. Currently, the Oncological Service of the Republic of Tatarstan unites the Oncological Dispensary with branches, the Departments of Oncology, Radiology and Palliative Medicine, Obstetrics and Gynecology, Urology, Radiation Diagnostics of KSMU, the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of KSMU and other departments. Several important stages of the formation of the Kazan Scientific Oncological School are noted. The history of development is inextricably linked with the formation of the Department of Oncology at Kazan State Medical Academy. The main measures to reduce mortality from cancer are presented. The main tasks of the oncological service of the Republic of Tatarstan are described. Scientifically based complexes of measures for the rehabilitation of cancer patients have been implemented. Scientific knowledge has been translated into healthcare. Approaches to the organization of oncological services based on modern scientific achievements, developed methods of rehabilitation and palliative care, the implementation of these approaches into clinical practice contribute to improving the effectiveness of providing medical care to cancer patients, achieving the set targets.

**Keywords:** Kazan Oncological School, Department of Oncology, scientific research, translation of knowledge, rehabilitation of cancer patients

**For citation:** Khasanov RSh, Akhmedova GM, Karpenko LG, Gataullin IG. The Main Scientific Directions of Oncology Development in the Republic of Tatarstan. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2022;77(3):225–229. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2042>

специализированное лечение, реабилитацию, паллиативную помощь. Все эти мероприятия научно обоснованы, подтверждены и внедрены в практическую онкологию, что позволило достичь положительных результатов в лечении онкологических больных в Республике Татарстан.

Ежегодный неуклонный рост заболеваемости и смертности при ЗНО, недостаточная эффективность деятельности онкологической службы на фоне сложностей с текущим финансированием здравоохранения потребовали реализации системного подхода в организации онкологической помощи с ориентацией на конечный результат. Поэтому с 1990-х годов сотрудники кафедры онкологии приступили к разработке научных подходов организационных аспектов совершенствования онкологической помощи населению, а также решению экономических вопросов обеспечения диагностики и лечения опухолей.

Важной задачей, стоящей перед онкологической службой Республики Татарстан, как и во всех регионах России, была и остается задача обеспечения раннего выявления больных ЗНО в масштабе популяции. Ввиду отсутствия эффективных и экономически приемлемых специфических методов массовой диагностики ЗНО ключевую роль в диагностике ранних форм рака играет система мероприятий, способствующих активизации населения в вопросах укрепления собственного здоровья и повышению уровня подготовки медработников общей лечебной сети по вопросам онкологии [8].

### **Трансляция современных достижений науки в практическое здравоохранение и онкологическую службу Республики Татарстан**

Задачи, поставленные перед онкологической службой республики, потребовали разработки новых форм и методов решения. Со всей остротой встал вопрос о качественном улучшении организации противораковой борьбы в регионе. Учитывая эти обстоятельства, в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала (РКОД МЗ РТ) под руководством Р.Ш. Хасанова при участии многих министерств и ведомств республики впервые среди субъектов РФ была разработана Противораковая программа Республики Татарстан, утвержденная постановлением Кабинета Министров Республики Татарстан от 10.07.1995 № 446 «Об утверждении Противораковой программы Республики Татарстан на 1995–1996 годы». Основное внимание в программе было уделено подготовке медработников общей лечебной сети в вопросах диагностики ЗНО и лечебной тактике при их обнаружении, проблемам работы с населением в области пропаганды санитарных знаний, изучению взаимосвязи возникновения опухолей с факторами окружающей среды [8].

В целях организации комплекса мероприятий по вторичной профилактике рака в Республике Татарстан в системе онкологической помощи населению с 2005 г. разработаны и реализованы мероприятия, утвержденные рядом государственных и ведомственных актов. В Программу государственных гарантий оказания бесплатной медицинской помощи населению Российской Федерации на территории Республики Татарстан с 2009 г. внесены цитологические скрининговые обследования женщин в возрасте 18 лет и старше на выявление патологии шейки матки. Благодаря этому в 2013 г. доля пациенток, выявленных на ранних стадиях заболевания, составила в Татарстане 79,4% (в Приволжском федеральном округе

(ПФО) — 63,9%, в России — 61,2%) [8]. С 2008 г. реализуется отраслевая программа по маммографическим исследованиям для диагностики рака молочных желез (15 тыс. исследований в год), в 2010–2011 гг. был реализован пилотный проект по разработке и внедрению комплексной технологии скрининга четырех локализаций рака.

Сотрудниками кафедры онкологии впервые изучена заболеваемость населения Республики Татарстан ЗНО в зависимости от экологической обстановки в различных районах республики. Выявлена корреляция между высокой заболеваемостью и загрязнением атмосферы промышленными и транспортными выбросами, а также высоким содержанием в почве кадмия, хрома и никеля. Раскрыты новые эпидемиологические аспекты ряда ЗНО [2, 9].

В 1996 г. на базе РКОД МЗ РТ (Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан) создана иммуногистохимическая лаборатория, первая среди онкодиспансеров России. Благодаря внедрению анализа ключевых сигнальных молекул опухолевых клеток (HER2, CD20, c-kit, ER, PR и др.) стало возможным выполнение международных протоколов клинических испытаний перспективных противоопухолевых препаратов. Для диагностики и прогнозирования течения ЗНО был внедрен метод иммуногистохимического анализа белковых молекул в опухолевых клетках, что качественно улучшило работу и позволило довести морфологическую верификацию новообразований до современного уровня, в частности диагностику лимфо-пролиферативных заболеваний, метастазов без первичного очага [9].

Сотрудниками лаборатории подготовлено четыре издания фундаментального руководства по иммуногистохимической (ИГХ) диагностике опухолей (1998, 2000, 2004, 2012 гг.; единственное на русском языке). Достижения молекулярной онкологии предопределили задачи на будущее — внедрение в широкую клиническую практику технологий молекулярной генетики, что позволяет объективно оценить ключевые параметры роста новообразований. С принципиально новых позиций можно говорить о клеточном, тканевом происхождении опухоли, предсказывать эффективность лечения конкретного больного. Это краеугольный камень зарождающегося нового раздела онкологии — индивидуализированной терапии новообразований [9]. Эти исследования дают возможность значительно снизить токсичность воздействия химиотерапевтического лечения, так как часть препаратов, традиционно входящих в схемы лечения, больным не показана. Улучшается качество жизни больных, снижается финансовая нагрузка на бюджет. Референс-центр по ИГХ-диагностике опухолей действует для всего ПФО, проводятся исследования для жителей Республики Татарстан и других регионов России. Методам ИГХ-диагностики обучены специалисты из всех субъектов РФ, а также из Украины и Казахстана. Проведено 8 международных школ, более 250 участников из разных стран. Осуществлена помощь в подготовке кадров и открытии 24 ИГХ-лабораторий в России и странах СНГ. Благодаря организации лаборатории по ИГХ-диагностике рака стали возможны принципиально новые методы планирования лечения рака молочной железы (с выявлением белка HER2, являющегося индикатором необходимости использования дорогостоящих лекарственных препаратов).

В 1998 г. одними из первых в России в Республике Татарстан был разработан и внедрен в клиническую

практику оригинальный комплексный диагностический и лечебный алгоритм по верификации и лечению метаплазии Барретта (облигатный предрак пищевода). Проводимая диагностика: ИМГ-исследование с цитокератинами 7 и 20 и использование молекулярных маркеров с помощью проточной цитометрии и ДНК-гибридизации (перспективы определения риска неопластической трансформации) позволили снизить заболеваемость аденокарциномой пищевода в Республике Татарстан в 2,8 раза. Как признание несомненного новаторства данного труда, в 2004 г. это научное исследование было признано лучшей работой по онкологии Российской Федерации.

Сотрудники кафедры и РКОД МЗ РТ проводят исследования в области прикладной молекулярной онкобиологии, направленные на определение структурных и функциональных изменений онкогенов, генов-супрессоров и модуляторов, которые могут служить специфическими тканевыми маркерами опухолевого роста. Впервые на большом клиническом материале был разработан иммуноморфологический «портрет» колоректального рака, позволяющий оценить эффективность лечения и прогнозировать его результаты [2].

В итоге совместных исследований Казанской государственной медицинской академии (КГМА) — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» (РМАНПО) Минздрава России, ГАУЗ «РКОД» Министерства здравоохранения Республики Татарстан и Казанского (Приволжского) федерального университета у пациенток татарской национальности с наследственной формой рака молочной железы (РМЖ) получены результаты секвенирования 156 образцов крови (анализ 30 генов, ответственных за наследственный РМЖ). Патогенные мутации выявлены у 96 пациенток, у 30% пациенток — патогенные наследственные мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Молекулярно-генетический анализ больных РМЖ подтвердил, что классическая панель определения мутации генов BRCA 1 и BRCA2 в татарской популяции не подходит, необходима разработка универсальной панели.

Внедрен в практическую деятельность один из альтернативных путей диагностики рака легкого: определение мутации EGFR циркулирующей опухолевой ДНК в плазме крови. Метод обеспечивает возможность захватить циркулирующую ДНК разных пулов клеток гетерогенной опухоли, забор крови/плазмы является несложной манипуляцией и позволяет проводить серийный мониторинг циркулирующих ДНК опухоли (цоДНК) в случае возникновения рецидива, так как биопсия часто предоставляет неадекватное или недостаточное количество материала для молекулярно-генетического анализа.

Значительная часть онкологических больных нуждается в хирургическом компоненте лечения опухолей. В связи с этим проводится активная научно-исследовательская работа в двух направлениях — повышение радикализма оперативных вмешательств путем максимального удаления первичной опухоли и путей метастазирования с восстановлением органов и органосберегающие вмешательства с сохранением здоровой части органа [9]. Важным разделом хирургической онкологии является внедрение малоинвазивных, щадящих оперативных вмешательств. На примере хирургии опухолей молочной железы можно проследить эволюцию: от калечащих операций (J. Urban (1951) и др.) к радикальному удалению опухоли с одномоментной пластикой органа. С 1997 г. в маммологическом отделении выполнено более 1200 реконструктивно-пластических операций, которые стали неотъемлемой частью

комплексной лечебной программы РМЖ. Развитие новых перспективных направлений маммологии силами сотрудников кафедр КГМА позволило разработать и внедрить новые оригинальные методики пластической хирургии молочных желез при раке.

Важным разделом деятельности является разработка и научное обоснование комплекса мероприятий по реабилитации пролеченных онкобольных — нивелирование или полная ликвидация последствий агрессивного противоракового лечения. В условиях длительного соматического и психологического дискомфорта и связанного с этим изменения социальной активности личность больного выступает наиболее уязвимым звеном в реабилитационном процессе [5, 9]. Совместно с РКОД МЗ РТ проводится большая работа по разработке методов реабилитации больных, перенесших оперативное вмешательство. Созданы мультидисциплинарные бригады с оказанием в том числе психологической помощи онкологическим больным, в частности больным, перенесшим оперативное вмешательство на молочной и щитовидной железах, органах малого таза и опорно-двигательного аппарата. Медицинская реабилитация по разработанным методикам по профилю «Онкореабилитация» в 2017–2019 гг. была проведена 1169 больным.

В настоящее время более 30% регистрируемых больных поступают в онкологические учреждения с III–IV стадиями заболевания, и значительной части из них из-за распространенности опухолевого процесса невозможно провести радикальное лечение. Это обуславливает особую сложность лечения онкобольных, особенно последних стадий онкопроцесса — так называемых «обреченных», «неперспективных», «инкурабельных» [9]. Для координации действий по оказанию помощи наиболее тяжелым больным был организован курс паллиативной и хосписной помощи при кафедре онкологии и хирургии КГМА. С 1993 г. на базе Казанского онкологического диспансера начало работу отделение скорой помощи онкологическим больным в целях обеспечения больных IV клинической группы комплексной паллиативной медицинской помощью. В 1999 г. на базе Республиканского онкологического диспансера создано отделение паллиативной и хосписной помощи онкологическим больным на дому [5, 9]. В 2008 г. создано отделение паллиативной медицинской помощи РКОД МЗ РТ (путем объединения отделения скорой помощи онкологическим больным и отделения паллиативной и хосписной помощи РКОД МЗ РТ).

Неуклонный рост числа больных ЗНО и смертности от них, наряду с неудовлетворительными отдаленными результатами лечения, придают особую актуальность научным исследованиям, направленным на совершенствование онкологической помощи населению. Символично, что два важнейших события в истории онкологии Татарстана состоялись практически одновременно — организация кафедры онкологии Казанского ГИДУВа (приказ № 89 от 29 августа 1945 г.) и начало развития материально-технической базы онкологической службы в 1946 г.

Сочетание науки и практики позволило создать современный онкологический кластер Республики Татарстан, с 2010 г. он работает в едином информационном пространстве. В республике созданы три зоны ответственности онкологической помощи — г. Казань, г. Набережные Челны, г. Альметьевск [6]. Основной информационной и технической базой для планирования и оценки лечебно-профилактических мероприятий, предусматриваемых противораковыми программами, является официальная статистика ЗНО. Использование системы «Канцер-ре-

гистр» дает возможность оперативно получать информацию по оценке онкологической службы.

В рамках реализации Национальной онкологической программы проведены масштабные мероприятия по созданию онкологического кластера, объединяющего учреждения здравоохранения, участников оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях. Реализовано множество пилотных проектов по ранней диагностике ЗНО [4]. Это позволило онкологической службе Татарстана стать лидером в организации комплексных скрининговых программ на уровне Российской Федерации.

По показателям деятельности онкологической службы в рамках проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» целевые уровни в Республике Татарстан достигнуты: в частности, доля заболеваний, выявленных на ранних стадиях, составила 61,1%; годовая летальность больных по сравнению с прошлым годом снизилась на 6,4% — до 22,3%, а удельный вес больных с новообразованиями, состоящих на учете 5 лет и более, составил 59,1%, что выше значения целевого уровня на 2020 г.

Весь комплекс мероприятий, реализуемых системой здравоохранения в Республике Татарстан, дает возможность контролировать и улучшать показатели онкологической помощи населению. Так, в 2020 г. снизился показатель смертности от новообразований и, что особенно отраднo, уменьшилась смертность от новообразований населения трудоспособного возраста на 5,8% по сравнению с 2019 г. [10].

На кафедре онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА ведется активная научная и практическая деятельность. На счету научной онкологической школы КГМА более 150 диссертаций, в том числе более 25 докторских, более 30 патентов и авторских свидетельств, более 25 монографий, более 100 учебных пособий и руководств для врачей, более 3 тыс. научных публикаций. Сотрудники и преподаватели удостоены премий Правительства Российской Федерации в области науки и техники, Государственной премии Республики Татарстан в области науки и техники, премии «Призвание» в номинации «За создание нового направления в медицине», научное исследование по предопухольной патологии признано лучшей работой по онкологии Российской Федерации.

Центральная научно-исследовательская лаборатория (ЦНИЛ) КГМА совместно с кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины выполняет Государственное задание по теме «Изучение ферментативных механизмов нарушения барьерной функции кишечника в патогенезе синдрома системной воспалительной реакции (ССВР) при онкологических заболеваниях и поиск путей ее восстановления». По результатам исследований определяется прогностическая ценность изучаемых средовых, генетических, эпигенетических факторов и разрабатывается алгоритм взаимодействия генетических и средовых факторов для определения риска развития колоректального рака [1, 2].

В 2019 г. в КГМА открыт диссертационный совет по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Председатель диссертационного совета — д.м.н., профессор Р.Ш. Хасанов (приказ Минобрнауки России от 07.11.2019 № 1066/нк Д 208.071.06; переутвержден приказом Минобрнауки России от 03.06.2021 № 561/нк Д 21.3.054.04. По специальностям: 3.1.4. (14.01.01) — Акушерство и гинекология, 3.1.6. (14.01.12) — Онкология, лучевая терапия (медицинские науки)) [1, 7].

Для реализации задач современной онкологии необходимо создание мультидисциплинарной команды ученых и практиков различной специализации, чтобы в кратчайшее время совершить реальный прорыв в лечении злокачественных опухолей. Примером такого многолетнего сотрудничества является выполнение научных работ на базе РКОД МЗ РТ совместно с научно-образовательными учреждениями Татарстана и России. Наиважнейшей проблемой стало обеспечение медицинских организаций системы здравоохранения квалифицированными кадрами. В связи с этим были разработаны и внедрены в систему подготовки врачей различных специальностей циклы по онкологии. В КГМА ежегодно обучаются по разным специальностям более 18 тыс. врачей, 400 ординаторов, 50 аспирантов из всех регионов России и стран СНГ на 80 клинических базах. Значительная научно-методическая и лечебно-консультативная помощь оказывается практическому здравоохранению: сотрудники КГМА консультируют десятки тысяч больных, выполняют сложнейшие операции и диагностические исследования на базе ведущих лечебно-диагностических центров, клиник г. Казани и Республики Татарстан [1, 7].

Признанием бесценного научного вклада в становление и развитие онкологической службы в Республике Татарстан стало проведение в г. Казани V Всероссийского съезда онкологов в октябре 2000 г., VIII Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии в сентябре 2014 г. и XI Съезда онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии на базе КГМА в апреле 2020 г. Проводимый под эгидой Ассоциации директоров центров и институтов онкологии и рентгенодиагностики стран СНГ и Евразии съезд явился крупнейшим мероприятием в 2020 г. для медицинского сообщества. В связи с распространением коронавирусной инфекции (COVID-19) он впервые был проведен в режиме онлайн с участием российских и международных специалистов в области онкологии, радиологии, лучевой терапии, хирургии и других смежных областей. Программа съезда включала 31 секцию, 16 спутниковых симпозиумов, в работе съезда приняли участие более 9 тыс. специалистов из 26 стран.

В год 100-летнего юбилея со дня образования Казанского государственного института для усовершенствования врачей имени В.И. Ленина КГМА была выбрана местом проведения выездного заседания Бюро Отделения медицинских наук Российской академии наук. В ходе работы выездного заседания 7 октября 2020 г., посвященного теме «Трансляция современных достижений науки в медицинское образование и практическое здравоохранение», были рассмотрены тренды развития медицинской науки, приоритеты интеграции медицинской науки и образования, подняты вопросы вузовской науки как основы профессионального развития врача.

## Заключение

Предложенные нами подходы к организации онкологической службы на основе современных достижений науки, персонализация применения лекарственных препаратов в результате иммуногистохимической диагностики рака и молекулярно-генетических исследований, проведение реконструктивно-пластических и малоинвазивных оперативных вмешательств, разработанные методики реабилитации и паллиативной помощи, внедрение данных подходов в клиническую практику способствуют повышению эффективности оказания медицинской помощи онкологическим больным, достижению поставленных целевых показателей.

Сохраняя и приумножая традиции прошлого, создавая медицину будущего, мы стремимся обеспечивать наивысшую квалификацию и профессионализм врача на основе новейших достижений науки.

### 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.** Р.Ш. Хасанов — концепция и дизайн исследования; Г.М. Ахмедова — набор и обработка материала, в том числе архивного; Л.Г. Карпенко — редакция и правка первоначальной версии рукописи; И.Г. Гатауллин — предоставление архивных данных и одобрение окончательной версии рукописи. Все авторы прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Мы — история Казанской государственной медицинской академии, 1920–2020: биобиблиографический словарь: в 2 т. / под ред. Р.Ш. Хасанова. — Казань: МеДДоК, 2020. — 1165 с. [Мы — istoriya Kazanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii, 1920–2020: biobibliograficheskii slovar': v 2 t. / pod red. R.Sh. Khasanova. Kazan': MeDDoK; 2020. 1165 p. (In Russ.)]
2. Гатауллин Б.И., Хасанов Р.Ш. Особенности мутации гена K-RAS у пациентов с колоректальным раком в Республике Татарстан // *Исследования и практика в медицине*. — 2019. — Т. 6. — Спецвып. 1. — С. 95. [Gataullin BI, Khasanov RSh. Features of the K-RAS gene mutation in patients with colorectal cancer in the Republic of Tatarstan. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(1):95. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-S1>
3. Гатауллин Б.И., Хасанов Р.Ш., Савельев А.А., и др. Гендерная специфика колоректального рака в Республике Татарстан // *Сибирский онкологический журнал*. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 16–23. [Gataullin BI, Khasanov RSh, Savel'ev AA, et al. Gender specificity of colorectal cancer in the Republic of Tatarstan. *Sibirskii onkologicheskii zhurnal*. 2021;20(1):16–23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-1-16-23>
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Гнатюк А.П., и др. Национальная онкологическая программа оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным и этапы ее реализации // *Российский онкологический журнал*. — 2009. — № 6. — С. 48–49. [Chissov VI, Starinskii VV, Gnatyuk AP, et al. Natsional'naya onkologicheskaya programma okazaniya spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi onkologicheskim bol'nym i etapy ee realizatsii. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. 2009;6:48–49. (In Russ.)]
5. Ахметзянов Ф.Ш., Шайхутдинов Н.Г., Хасанов Р.Ш., и др. Организация оказания паллиативной помощи онкологическим больным в г. Казани // *Паллиативная медицина и реабилитация*. — 2015. — № 2. — С. 44–48. [Akhmetzyanov FSh, Shaikhutdinov NG, Khasanov RSh, et al. Organization of palliative care to cancer patients in Kazan. *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2015;2:44–48. (In Russ.)]
6. Хасанов Р.Ш., Карамаликов С.А., Зинченко С.В. Роль первичных онкологических кабинетов в системе организации онкологической помощи юго-восточного региона Республики Татарстан // *Евразийское научное объединение*. — 2017. — Т. 1. — № 7 (29). — С. 57–60. [Khasanov RSh, Karamalikov SA, Zinchenko SV. The role of the primary oncological offices in the system of organization of oncological aid to the South-East region of Tatarstan Republic. *Eurasian Scientific Association*. 2017;1;7(29):57–60. (In Russ.)]
7. Хасанов Р.Ш., Ахмедова Г.М., Ибрагимова А.С., и др. История первых научных школ Казанской государственной медицинской академии // *Педагогика профессионального медицинского образования*. — 2021. — № 1. — С. 5–38. [Khasanov RSh, Akhmedova GM, Ibragimova AS, et al. Istoriya pervykh nauchnykh shkol Kazanskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii. *Pedagogika professional'nogo meditsinskogo obrazovaniya*. 2021;1:5–38. (In Russ.)]
8. Хасанов Р.Ш. Становление и развитие онкологии в Республике Татарстан: актовая речь: прочитана 13 апреля 2015 г. на расширенном заседании Ученого совета ГБОУ ДПО КГМА Минздрава России. — Казань: Участок ротاپринтной печати НБ КГМА, 2015. — 32 с. [Khasanov RSh. Stanovlenie i razvitie onkologii v Respublike Tatarstan: aktovaya rech': pročitana 13 aprelya 2015 g. na rasshirennom zasedanii Uchenogo Soveta GBOU DPO KGMA Minzdrava Rossii. Kazan': Uchastok rotaprintnoi pechati NB KGMA; 2015. 32 p. (In Russ.)]
9. Хасанов Р.Ш., Гилязутдинов И.А., Шакиров К.Т., и др. Онкологической службе Республики Татарстан — 60 лет // *Практическая медицина*. — 2007. — № 2 (21). — С. 4–8. [Khasanov RSh, Gilyazutdinov IA, Shakirov KT, et al. Onkologicheskoi sluzhbe Respubliki Tatarstan — 60 let. *Prakticheskaya meditsina*. 2007;2(21):4–8. (In Russ.)]
10. Хидиятов И.Р., Хасанов Р.Ш., Хисамутдинов А.Н., и др. Злокачественные новообразования и состояние онкологической помощи населению в Республике Татарстан // *Поволжский онкологический вестник*. — 2020. — Т. 11. — № 4 (44). — С. 25–43. [Khidiyatov IR, Khasanov RSh, Khisamutdinov AN, et al. Zlokachestvennye novoobrazovaniya i sostoyanie onkologicheskoi pomoshchi naseleniyu v Respublike Tatarstan. *Povolzhskii onkologicheskii vestnik*. 2020;11;4(44):25–43. (In Russ.)]

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Хасанов Рустем Шамильевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Rustem Sh. Hasanov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 420012, Казань, ул. Муштари, д. 11 [address: 11, Mushtari str., 420012, Kazan, Russia]; **e-mail:** ksma.rf@tatar.ru, **SPIN-код:** 9198-5989, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4107-8608>

**Ахмедова Гузель Марсовна**, к.м.н., доцент [Guzel M. Akhmedova, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** guzel29@mail.ru, **SPIN-код:** 8743-7779, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0857-8934>

**Карпенко Луиза Гайнутдиновна**, к.м.н., доцент [Luisa G. Karpenko, MD, PhD, Assistant Professor]; **e-mail:** klg5@mail.ru, **SPIN-код:** 1304-6810

**Гатауллин Ильгиз Габдуллович**, д.м.н., профессор [Ilgiz G. Gataullin, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ilgizg@list.ru, **SPIN-код:** 3049-2957, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5115-6388>

Е.Д. Савилов<sup>1, 2</sup>, Н.И. Брико<sup>3</sup>, А.И. Круликовский<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека,  
Иркутск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,  
Иркутск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова,  
Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск, Российская Федерация

# Становление междисциплинарного взаимодействия эпидемиологии и патологической физиологии в период постнеклассического развития науки

Рассматриваются процесс исторического становления эпидемиологии и перспективы развития этой профилактической дисциплины при ее междисциплинарном взаимодействии с патофизиологией на новом, постнеклассическом, этапе формирования науки. Эти две фундаментальные медицинские науки занимаются любыми болезнями (патологическими состояниями) независимо от их происхождения и имеют тождественные подходы к их изучению, которые в наиболее обобщенном виде могут быть сведены к выявлению причин возникновения, механизмов развития и исходов патологических состояний на своем уровне обобщений. В обеих научных дисциплинах идентичен и объект исследований — болезнь человека (больной организм). Принципиальные различия имеют место лишь для основного предмета изучения этих наук, которыми являются патологические процессы для патофизиологии и заболеваемость населения, включая ее последствия, для эпидемиологии. Но ведь и эти категории во многом есть суть одно и то же, но лишь на различных уровнях организации живого. Следовательно, характер преобразований обеих научных дисциплин в философско-методологическом смысле полностью укладывается в рамки современных преобразований науки в период становления ее постнеклассического этапа. Это, в свою очередь, содействует формированию следующего (междисциплинарного) периода в эпидемиологии, который продолжает и развивает основные положения ее третьего этапа, определяющего популяционный подход при изучении разнообразной патологии. Таким образом, в период постнеклассической науки происходит процесс междисциплинарного становления эпидемиологии, что выводит ее на более высокий уровень развития и обобщения.

**Ключевые слова:** эпидемиология, патологическая физиология, организменный и популяционный уровни, развитие и интеграция наук, постнеклассическая наука

**Для цитирования:** Савилов Е.Д., Брико Н.И., Круликовский А.И. Становление междисциплинарного взаимодействия эпидемиологии и патологической физиологии в период постнеклассического развития науки. *Вестник РАМН.* 2022;77(3):230–237. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2011>

## Введение

Структурная организация живого охватывает длинный иерархический ряд от молекул до биосферы, однако медицинская наука в своих прикладных исследованиях опирается прежде всего на организм и популяцию. Именно поэтому с самого начала формирования медицина изучала две разнородные сущности: болезнь (организменный уровень) и заболеваемость (популяционный уровень). Соответственно этому выделились и два ее направления: клиническая медицина и эпидемиология. Основные объединяющие и разграничивающие понятия двух этих сущностей могут быть представлены следующим образом.

Наиболее существенное различие между сравниваемыми направлениями медицины отмечается для предмета познания (предмета изучения). Этой категорией для клинической медицины является болезнь (организменный уровень), а для эпидемиологии — заболеваемость (популяционный уровень). Указанное различие определяет основную врачебную деятельность (лечение — первичная профилактика), а также исходы этой деятельности (выздоровление — предотвращение и/или снижение уровня

заболеваемости). Тем не менее базовые терминологические понятия, описывающие сравниваемые сущности, несмотря на внешние фонетические различия, практически синонимичны: этиология — причина и условия; патогенез — механизм развития; симптомы (синдромы) — признаки заболеваемости.

Учитывая направленность представленного сообщения, дальнейший анализ и сопоставления будут проводиться между эпидемиологией и патологической физиологией (ПФ), которая является самостоятельной базовой медицинской наукой и, не будучи по своей сути прямым представителем ее клинического направления, формирует клиническое мышление и во многом составляет основу медицинского интеллекта.

Сравнительное сопоставление этих двух фундаментальных медицинских дисциплин связано с их устоявшимся разделением на общее и частное направления. Понимание этого позволяет ограничить рамки представленного материала лишь общими вопросами и проводить сравнительный анализ без отвлечения на частные эпидемиологические проявления отдельных нозологических форм заболеваний, или патофизиологических процессов в органах и системах организма человека.

Целью подготовки этого обзора стало обоснование дальнейшего развития эпидемиологии в условиях формирования междисциплинарного взаимодействия с клиническими направлениями медицины (на примере патологической физиологии).

### Философско-методологические воззрения на становление и развитие нового постнеклассического периода науки

Наука в своем развитии проходит различные этапы, связанные с изменением ее оснований, к которым следует отнести научную картину мира, идеалы и нормы познания, а также философские основания [1–4].

Первый этап науки относится к классическому естествознанию (классической науке) с преобладающими идеями механицизма (XVII в.) и дисциплинарно-организованной науки (конец XVIII — первая половина XIX в.). Дальнейшее развитие науки (конец XIX — середина XX столетия) формирует неклассическое естествознание (неклассическую науку). И наконец в современную эпоху (конец XX — начало XXI в.) произошли коренные изменения в основаниях науки, что способствовало рождению новой постнеклассической науки. Следовательно, интенсификация научных знаний практически во всех сферах жизни способствовала изменению и усложнению производственной деятельности, что видоизменило характер научных исследований и привело в итоге к формированию современного (постнеклассического) ее этапа.

И этому есть объяснение, поскольку по мере развития наука сталкивается с иным видением реальности по сравнению со сложившимися парадигмами, что, в свою очередь, требует перестройки оснований науки, которая или может осуществляться с трансформацией сложив-

шей картины мира без существенных изменений норм исследования, или требует радикальных изменений в научных воззрениях.

Классическая, неклассическая и постнеклассическая науки различаются прежде всего по типу системной организации исследуемых объектов. На этапе классической науки объектами исследования являются простые системы, которые в первом приближении включают до  $10^3$  элементов. В отличие от простых систем основными объектами исследования в неклассической науке становятся сложные, саморегулирующиеся системы, содержащие до  $10^6$  элементов. И наконец стратегию развития постнеклассической науки определяют сложные, саморазвивающиеся системы с диапазоном наличествующих элементов от  $10^{10}$  до  $10^{14}$  [2].

К указанным системам современного этапа науки относятся биологические объекты, экологические системы, компьютерные сети, Интернет и др. Сюда следует отнести также различные природные и социальные комплексы, в которые включен в качестве компонента сам человек (медико-биологические объекты, объекты экологии, включая биосферу в целом). По образному выражению В.С. Степина, это является важнейшей особенностью саморазвивающихся систем — «человекоадекватность развивающихся систем».

Существуют два пути перестройки оснований исследования: 1) за счет внутродисциплинарного развития знаний; 2) благодаря междисциплинарным связям с выраженным влиянием новых парадигм одной науки на другую. Однако истина как всегда находится посередине, и при реальном историческом развитии цивилизации оба эти пути как бы накладываются друг на друга, в связи с чем в большинстве случаев правильнее говорить о доминировании одного из путей на том или ином этапе становления науки. Тем не менее в современный постнеклассический

231

E.D. Savilov<sup>1, 2</sup>, N.I. Briko<sup>3</sup>, A.I. Krulikovskii<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Scientific Centre of the Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russian Federation

<sup>3</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

## Formation of Cross-Disciplinary Interaction of Epidemiology and Pathological Physiology during Post-Nonclassical Development of Science

*In the submitted message the process of historical formation of epidemiology and the prospect of development of this preventive discipline in its cross-disciplinary interaction with a pathophysiology on new, post-nonclassical, a stage of formation of science is considered. These two fundamental medical sciences are engaged in any diseases (pathological states) irrespective of their origin and have identical approaches to their study which in the most generalized view can be reduced to identification of the causes, mechanisms of development and outcomes of pathological states at the level of generalizations. In both scientific disciplines also an object of researches — a disease of the person (sick organism) is identical. Fundamental differences take place only for the main subject of studying these sciences which pathological processes for a pathophysiology and population morbidity, including its consequences, for epidemiology are. But and these categories in many respects are an essence one and too, but only at various levels of the organization of live. Therefore, the nature of transformations of both scientific disciplines in philosophical and methodological sense completely keep within a framework of modern transformations of science during formation of its post-nonclassical stage. It in turn assists formation of the next (cross-disciplinary) period in epidemiology which continues and develops basic provisions of its third stage defining population approach when studying various pathology. Thus, in the period of post-nonclassical science there is a process of cross-disciplinary formation of epidemiology that brings her to higher level of development and generalizations.*

**Keywords:** epidemiology, pathological physiology, organismal and population levels, development and integration of sciences, post-nonclassical science

**For citation:** Savilov ED, Briko NI, Krulikovskii AI. Formation of Cross-Disciplinary Interaction of Epidemiology and Pathological Physiology during Post-Nonclassical Development of Science. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(3):230–237. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2011>

период происходит усиление роли междисциплинарных связей относительно внутривидисциплинарных. Приоритет междисциплинарных исследований является важнейшей особенностью современной науки, которая напрямую связана с ее системной организацией. Одно из наиболее значимых преимуществ такого рода исследований заключается в том, что наука при подобном подходе сталкивается с такими системными объектами, понимание которых выявляется лишь в проблемно-ориентированном поиске, а при узкодисциплинарном подходе этого достичь не удастся. При развитии междисциплинарных взаимодействий эту роль в развитии науки могут играть факторы переноса парадигмальных установок и принципов из одних дисциплин в другие, что способствует новому воззрению на еще не объясненные факты.

Ранее в эпоху классического развития науки нарастающая специализация способствовала оформлению предметных (дисциплинарных) областей для каждой из них, приводя к жесткой дифференциации научных направлений [5]. При этом все они по отдельности не претендовали на исследование мира в целом и построение некоей обобщенной картины мира, а стремились лишь вычленив свой предмет исследования. Такая тенденция привела к тому, что к концу XX в. в науке насчитывалось уже более 15 тыс. дисциплин [4]. В связи с этим вполне уместно процитировать весьма оригинальное высказывание А. Эйнштейна, который отмечал, что в ходе развития науки «деятельность отдельных исследователей неизбежно стягивается ко все более ограниченному участку всеобщего знания. Эта специализация, что еще хуже, приводит к тому, что единое общее понимание всей науки, без чего истинная глубина исследовательского духа обязательно уменьшается, все с большим трудом поспевает за развитием науки... она угрожает отнять у исследователя широкую перспективу, принижая его до уровня ремесленника» [6].

Таким образом, если классическая наука была направлена на постижение изолированного фрагмента действительности (предмет той или иной научной дисциплины), то специфику современной постнеклассической науки начинают определять прежде всего проблемно-ориентированные формы научных направлений, в которых принимают участие специалисты различных областей знания, что существенно расширяет научную деятельность.

### Этапы развития эпидемиологии с формированием ее объекта и предмета познания

Любая наука опирается, как правило, на две основополагающие категории — объект и основной предмет научного познания, которые органично связаны между собой и взаимно дополняют друг друга. Именно поэтому требуются обобщенные разграничения между этими фундаментальными философскими понятиями.

Объектом (от лат. *objectum* — предмет) научного исследования называют абсолютно все, на что направлена деятельность ученого и что может быть как материальным (вещь, предмет, живой организм и т.д.), так и идеальным (идеи, теории, категории и др.) и, исходя из этого посылка, является главным приложением сил ученых. Более частным понятием является предмет исследования, представляющий собой наиболее характерные стороны или свойства объекта, которые специально вычлениваются в научной работе из объекта для дальнейшего, более углубленного его изучения.

Таким образом, объект и предмет познания соотносятся как общее и частное, при этом на каждом уровне науки эти основополагающие понятия могут меняться, что, в свою очередь, в ряде случаев порождает трудности в определении и понимании объекта познания. Более того, в общенаучном понимании противопоставление объекта и предмета достаточно условное, и в менее строгом смысле предмет отождествляется с объектом [7]. Исходя из этого всегда нужно указывать объект предстоящего изучения, что достаточно важно с позиций разграничения или объединения близких наук, подлежащих анализу. Однако, как это ни парадоксально, в эпидемиологической науке до сих пор, в отличие от предмета ее исследования, отсутствует устоявшееся понимание и, соответственно, единое терминологическое описание для объекта научного исследования.

Можно полагать, что нерешенные проблемы в понимании определения объекта эпидемиологии послужили основанием отсутствия в формуле научной специальности этой дисциплины такого понятия, как объект ее познания. Тем не менее здесь стоит отметить, что слабое теоретическое обоснование этой сущности касается не только эпидемиологии, но и всей медицинской науки в целом.

Для более ясного понимания современного становления объекта познания эпидемиологии необходимо рассмотреть в исторической перспективе развитие этой научной дисциплины совместно с объектом ее изучения.

В наиболее общем виде можно выделить три ступени в поступательном развитии эпидемиологии [8, 9]. Первый (добактериологический) этап ее формирования продолжался с древнейших времен до конца XIX в. В этот период эпидемиология являлась общемедицинской наукой, объектом изучения которой был большой организм человека, а предметом ее исследования — заболеваемость как инфекционной, так и неинфекционной природы. Включение в основную сферу своей деятельности преобладающих в те времена острозаразных инфекционных заболеваний было обусловлено всего лишь требованиями времени (социальным заказом общества).

В этот начальный период формирования эпидемиологии говорить о популяции как об объекте исследования не приходится в связи с тем, что в современном понимании этот термин стал применяться в основном во второй половине прошлого века. Ну а на интуитивном уровне, при дуалистическом восприятии мира и наличии здравого смысла, переход от организменного уровня (единичные случаи заболевания) на более высокие ступени обобщения (множественные случаи) не мог служить препятствием для исследователей при анализе и обобщении первичных материалов.

Эпоха великих бактериологических открытий (вторая половина XIX в.) способствовала формированию следующего этапа в развитии эпидемиологии как науки, занимающейся изучением закономерностей, лежащих в основе возникновения, распространения и угасания инфекционных болезней в человеческом обществе. На этой ступени эволюции эпидемиологии объектом ее исследования становится инфекционная болезнь, а предметом исследования — эпидемический процесс. Однако, на наш взгляд, такое понимание объекта нуждается в коррекции, которая может быть обоснована следующим образом. Специалисты, работающие в области медицинских наук, ближе воспринимают организменный уровень (большого человека) по сравнению с таким все-таки более абстрактным понятием, как инфекционная болезнь. Понимание

этой сущности на современном этапе развития инфектологии в целом ряде случаев становится неопределенным, что связано с включением в этот класс заболеваний все большего числа нозологических форм, вызываемых условно-патогенными и сапронозными микроорганизмами, что во многих случаях способствует «размыванию» клинической картины инфекционного заболевания. Одним из таких классических примеров может служить язвенная болезнь желудка, являющаяся мультифакториальным заболеванием, при котором тем не менее наиболее частой причиной выступает бактерия *H. pylori*.

Помимо этого в настоящее время для эпидемиологии наступила пора встроиться в давно сформировавшуюся парадигму — «лечить больного, а не болезнь», чему полностью отвечает предлагаемый вариант объекта познания — больной организм, способствующий сближению клинической медицины с ее базисным профилактическим направлением. Предлагаемая поправка во многом соответствует сути происходящих в настоящее время изменений в эволюции взглядов на такое базисное понятие медицинской науки, как эпидемиология [10].

Третий этап формирования эпидемиологии пришелся на середину XX в. за счет расширения сферы своего влияния на неинфекционные заболевания, вышедшие в структуре общей заболеваемости к этому времени на первое место, чему способствовало изменение уровня и образа жизни населения. На этом новом для себя этапе развития эпидемиология стала исходить лишь из популяционного обобщения данных, без их различения на инфекционную и неинфекционную патологию. Тем не менее в отечественной практике осталось разделение эпидемиологии на два равноправных раздела с изучением инфекционной и неинфекционной патологии.

Рассмотренные исторические этапы развития эпидемиологии позволяют признать объектом исследования этой научной дисциплины больной организм человека с дальнейшим выходом на ее основной предмет, которым является заболеваемость населения, что подробно обосновывается в наших последних работах [11, 12].

Таким образом, эпидемиология в эволюционном развитии вернулась к первой ступени своего формирования — общемедицинской дисциплине, основным предметом познания которой вновь становится заболеваемость, но на более высоком уровне обобщений и понимания (инфекционная и неинфекционная патология). Все это позволило сформулировать такое понятие, как предметная область этой науки, с включением в нее, помимо заболеваемости, и других явлений, связанных с исходами болезни, — смертности, летальности, инвалидизации и т.д., что нашло отражение в ее формуле специальности [13].

Официальное становление современного этапа отечественной эпидемиологии приходится на 2009 г., когда на страницах профессиональной печати прошло обсуждение паспорта научной специальности «Эпидемиология» исходя из нового понимания этого научного направления знаний [14].

Если вернуться к философским основам развития наук, то становится отчетливо видно внедрение новых норм познавательной деятельности, оказывающих позитивное воздействие на формирование эпидемиологии. На первом этапе ее становления перестройка осуществлялась только за счет внутридисциплинарного развития знаний. В дальнейшем этот путь остается доминирующим с одновременным началом формирования междисциплинарных связей между отдельными нозологически-

ми формами внутри инфекционной патологии, а уже при современном становлении этой профилактической дисциплины имеет место выраженное доминирование этого направления, в том числе и с клиническими направлениями медицинской науки. Одним из примеров такого взаимодействия может являться перенос парадигм такого базисного представителя клинической медицины, как патофизиология (ПФ), на эпидемиологию, что способствует сближению двух этих научных фундаментальных медицинских сущностей.

### Эпидемиология и патологическая физиология: основные совпадения и разграничения

Сравнение рассматриваемых фундаментальных медицинских наук будет в основном опираться на их определения, принятые в настоящее время и изложенные в их паспортах научной специальности, — эпидемиология [13] (<https://www.teacode.com/online/vak/p14-02-00.html>) и патофизиология [15], с выделением в тексте определений тех положений, которые будут использованы для их сравнительной оценки.

*«Эпидемиология — фундаментальная медицинская наука, относящаяся к области профилактической медицины, включает два раздела с единой методологией исследования: эпидемиологию инфекционных и эпидемиологию неинфекционных болезней. Предметную область эпидемиологии составляют такие явления, как заболеваемость, ее исходы (инвалидизированность, смертность и др.), другие явления, состоящие с заболеваемостью в причинно-следственных отношениях, определяющие и характеризующие здоровье населения. Основным предметом эпидемиологии является заболеваемость населения. Эпидемиология располагает универсальным научным методом, позволяющим изучать любую (инфекционную и неинфекционную) патологию человека на популяционном уровне ее организации и здоровье населения. Эпидемиология изучает заболеваемость населения путем анализа ее распределения по территории, среди различных групп населения и во времени для выявления причин, условий и механизмов ее развития и использует эти знания для снижения уровня заболеваемости и улучшения здоровья населения.»*

*Эпидемиология разрабатывает комплекс средств и мероприятий, а также систему организации профилактической и противоэпидемической помощи населению».*

*«Патологическая физиология — специальность, занимающаяся изучением причин возникновения, механизмов развития и исходов патологических процессов. Специальность отличается тем, что ее основными методами являются эксперименты на животных, результаты которых могут быть экстраполированы на клинику, а также клинико-инструментальные и лабораторные исследования при различных заболеваниях человека. Значение решения научных и технических проблем данной специальности для народного хозяйства состоит в исследовании ранее неизвестных закономерностей функционирования организма, его органов и систем в условиях болезни и разработке принципов новых эффективных методов лечения заболеваний».*

Таким образом, патофизиологию в наиболее общем виде можно охарактеризовать как специальность, «занимающаяся изучением причин возникновения, механизмов развития и исходов патологических процессов». Для эпидемиологии на своем уровне обобщений отведена практически та же роль, поскольку согласно уже ее паспорту она «изучает заболеваемость населения...

для выявления причин, условий и механизмов ее развития и использует эти знания для снижения уровня заболеваемости...». В этом сравнительном сопоставлении следует прежде всего отметить «причинность», которая является несомненным атрибутом для эпидемиологии и в целом определяет стратегическое направление этой науки, но ведь и в паспорте патологической физиологии (в ее формуле) это понятие занимает первое, основополагающее место.

Также близко соотносятся положения об «исходах патологических процессов» и «снижении уровня заболеваемости» (эпидемиология), так как на своем уровне обобщений это суть одно и то же, но лишь на разных уровнях организации живого. То же самое можно отнести и к выздоровлению организма (популяции): «разработка принципов новых эффективных методов лечения заболеваний» (паспорт ПФ) и «...организация профилактической и противоэпидемической помощи населению» (паспорт эпидемиологии).

Для дальнейшего сравнительного анализа следует вновь вернуться к формуле специальности ПФ, в которой отмечено, что основными методами этой дисциплины являются «клинико-инструментальные и лабораторные исследования при различных заболеваниях человека». И здесь вполне уместно сослаться на мнение Н.И. Брико [16], который отмечает, что дальнейшее развитие эпидемиологии невозможно без дальнейшей разработки и использования новых технологий, к которым следует отнести молекулярно-биологические и генетические исследования. Представленный тезис является одним из основных положений при формировании процессов, сближающих эпидемиологию и ПФ, что, в свою очередь, позволяет в эпидемиологических исследованиях разрешать ранее необъясненные факты при разработке и/или совершенствовании новых средств и методов изучения.

Отдельного рассмотрения требует вопрос о едином объекте познания (большом организме) этих научных дисциплин. Понимание данного термина для эпидемиологии было рассмотрено выше, а для ПФ объект ее изучения отражен в современном учебнике [17], где отмечено, что «патофизиология (от греч. pathos — болезнь, страдание и logos — учение, наука) — основная интегративная фундаментальная медико-биологическая наука, изучающая наиболее общие закономерности и механизмы возникновения, развития и исходы заболевания».

Из этого определения следует, что объектом изучения ПФ является «заболевание», что, как выше рассматривалось, полностью укладывается в такое понятие, как больной организм. Соответственно, предметом исследования в ПФ становятся обозначенные в ее паспорте специальности «патологические процессы».

Таким образом, обе сопоставляемые научные дисциплины по своей внутренней сущности достаточно близки друг другу и имеют выраженные различия лишь для основного предмета изучения этих наук.

### Обсуждение

Анализ философской литературы, посвященной рождению и становлению постнеклассической науки на рубеже XX–XXI вв., отраженный преимущественно в работах В.С. Стёпина, ограничивался в основном примерами из физики, химии, биологии, а также технических и социальных наук. К сожалению, рассмотрение этих вопросов, имеющих отношение к медицине, оставалось, как пра-

вило, за рамками анализа. Одним из немногих подобных исключений является описание научного переворота в представлениях о причинах и сущностях эпидемического процесса, приведенного в работах В.Д. Белякова и Б.Л. Черкасского [18]. Тем не менее можно полагать, что медицина не должна выпадать из рамок общенаучного формирования постнеклассической науки. И это предположение находит свое доказательство во все более тесном взаимодействии эпидемиологии с клиническими разделами медицины, обусловленном переходом от внутри- к междисциплинарному анализу различных наук.

Становление в медицине междисциплинарных связей в период общенаучного формирования постнеклассической науки прекрасно иллюстрирует такое понятие, как коморбидность, которое не сводится лишь к сумме нескольких болезней, а определяет их взаимодействие, формирующее в итоге новые варианты течения интегрированных заболеваний. Указанное научное направление зародилось в середине XX в. и связано с именем американского врача-эпидемиолога Алвана Фенштейна (A.R. Feinstein) [19], обосновавшего это понятие. Но если ранее данное направление сводилось преимущественно к анализу различных заболеваний лишь на организменном уровне, то в последние годы этот подход стал использоваться и в популяционных исследованиях [12, 20–23].

Одним из показательных примеров выявления новых закономерностей, полученных при эпидемиологическом рассмотрении междисциплинарных связей, могут служить материалы сопряженного анализа туберкулеза с ВИЧ-инфекцией. Обнаружено, что даже при условии регресса эпидемического процесса туберкулеза, сопровождающегося снижением заболеваемости всего населения, ВИЧ-инфекция оказывает значимое влияние на его напряженность. Выявленный феномен проявляется нарастающими показателями заболеваемости и смертности коинфицированных ВИЧ лиц, а также значимой долей этой когорты пациентов среди больных активным туберкулезом [24]. Дальнейший междисциплинарный анализ этих социально значимых заболеваний позволил обосновать пороговые величины, способствующие развитию напряженности их эпидемических процессов [25].

Понимание и теоретическое обоснование положения о взаимосвязи эпидемиологии с клиническими разделами медицины подтверждают сравнительный анализ формул специальностей эпидемиологии и патофизиологии, которая является обобщенным представителем клинической медицины. Такое сопоставление этих фундаментальных медицинских наук, изложенных в их паспортах научной специальности, вполне закономерно, учитывая, что основы любой науки заложены, как правило, в ее определении.

Как явствует из существующих описаний и приведенного выше анализа, обе эти научные дисциплины имеют единый объект познания (больной организм), занимаются изучением любых болезней (патологическими состояниями) независимо от их происхождения, тем более что для многих болезней оно еще далеко не расшифровано. Более того, как ПФ, так и эпидемиология имеют практически тождественные подходы к изучению своего объекта познания с его оценкой с противоположных уровней организации живого, а также идентичную практическую направленность (выздоровление и улучшение здоровья населения соответственно).

Выраженные различия в этом во многом едином и тем не менее противоречивом целом имеют место лишь

для основного предмета изучения этих наук, которыми являются патологические процессы для патофизиологии и заболеваемость населения для эпидемиологии. Но ведь и эти категории есть суть одно и то же, но лишь на разных уровнях организации живого. Но в таком случае становится очевидным, что обе научные дисциплины в философско-методологическом смысле близки и могут оказывать выраженное влияние друг на друга, что находится в рамках существующих воззрений теории революционного преобразования наук и их междисциплинарного взаимодействия.

Как уже отмечалось, философско-методологические подходы активно используются при перестройке оснований науки прежде всего при доминирующей роли факторов междисциплинарного взаимодействия. В этих условиях происходит перенос сформировавшихся парадигмальных принципов из разных дисциплин, что дает возможность исследователям по-новому оценить устоявшиеся факты [4]. Философское осмысление и обоснование такого взаимодействия способствуют формированию принципов и методов дисциплины-донора при их переносе в другие науки и тем самым обогащают последние с расширением их возможностей.

В контексте представленного сообщения становится очевидным, что при междисциплинарном взаимодействии двух рассматриваемых фундаментальных медицинских наук такой лидирующей дисциплиной (дисциплиной-донором) выступает патофизиология. Эта сторона сущности ПФ содействовала развитию в эпидемиологии лабораторных (молекулярно-биологических и генетических) методов исследования и сближению этой профилактической науки с клиническими разделами медицины за счет как расширения своей орбиты исследований (инфекционная и неинфекционная патология), так и во многом идентичной направленности исследований этих медицинских наук на своем уровне организации.

Понимание приведенного и на первый взгляд парадоксального тезиса может быть обосновано тем, что внешние противоречия между ПФ и эпидемиологией (организменный и популяционный уровень) стали дополнять друг друга и восприниматься нашим сознанием относительно недавно (в середине XX — начале XXI в.). Этот процесс находит свое объяснение в историческом развитии науки с формированием в ней ее современного этапа (постнеклассическая наука), который пришелся как раз на указанный период времени. Постнеклассическая наука имеет дело со сложными, саморазвивающимися системами, что существенно отличает ее от малых (простых) и даже больших (сложных) саморегулирующихся систем. И это понятно, поскольку каждый тип сформированного научного направления характеризуется своими особыми свойствами, что позволяет ему адекватно исследовать соответствующие типы системных объектов [2].

Разумеется, что при таком уровне обобщений большинство исследований, связанных с саморазвивающимися системами, требует междисциплинарного подхода, что является еще одной особенностью современной науки, а с учетом формирующейся тенденции есть все основания полагать, что процессы интеграции отдельных наук, особенно в проблемно-ориентированном поиске, будут лишь усиливаться.

Продолжая обоснование процесса развития эпидемиологии, отметим, что, как уже указывалось в начале статьи, клиническая медицина в своих прикладных исследованиях опирается прежде всего на большой ор-

ганизм (организменный уровень исследования). Тем не менее, исходя из направленности настоящего сообщения, отметим, что для биологических систем имеет место соподчиненная организация живой материи от молекулярного до биосферного. Но ведь уже на настоящем этапе развития науки клиническая медицина, как и ее обобщенный представитель ПФ, используя различные инструментальные и лабораторные методы исследования, на самом деле оценивает организменный уровень, опираясь и на более низкие его ступени, достигая даже субклеточного состояния. То же самое относится и к эпидемиологии, которая в сферу своего влияния, помимо популяционного, включает и более высокие уровни организации живого, вплоть до биома. При этом следует отметить, что даже паразитарная система на самом деле уже приближается к биоэкологической категории, занимая некое промежуточное положение между популяцией и сообществом (биоценозом).

Таким образом, для эпидемиологии остается «неосвоенным» лишь один переход между организменным и популяционным уровнями. Тем не менее в настоящее время этот процесс уже имеет место с движением со стороны организменного уровня исследований. Такие фундаментальные медицинские направления, как учение об инфекции и инфекционном процессе, медицинская микробиология и медицинская вирусология, являющиеся фундаментом, на котором покоится современная классическая эпидемиология, уже преодолевают эту зыбкую грань между различными уровнями организации жизни. Недаром в настоящее время уже общепринятое звучание приобрели такие направления исследований, как молекулярная эпидемиология, популяционный иммунитет и другие близкие к ним формы обследования населения. И это понятно, так как популяционный уровень обобщений покоится на информации уровня организменного, что было ранее показано при обосновании объекта изучения эпидемиологии во время формирования третьего этапа ее развития. Можно полагать, что выход на оценку патогенетических механизмов у конкретного больного в соответствующих медицинских учреждениях должен также опираться на популяционные обобщения в нарушениях состояния здоровья в группах риска и на территориях риска. И для этого уже есть все основания. Например, в конце 1990-х годов был сформирован новый раздел эпидемиологии — клиническая эпидемиология, которая стала основой доказательной медицины [26, 27]. Более того, в настоящее время активно развивается персонализированная медицина, опирающаяся на индивидуальные особенности пациента. Но все эти намечающиеся тенденции остаются пока не раскрытыми с позиции обсуждаемого материала.

Следовательно, эпидемиология в период становления постнеклассического развития науки переходит на проблемно-ориентированные формы научных направлений с участием специалистов различных областей знания, что существенно расширяет ее сферу научной деятельности. Таким образом, на современном этапе развития науки на передний план выходят междисциплинарные взаимодействия ее различных направлений. Перестройка научных оснований за счет переноса парадигмальных установок и принципов из одной науки в другие начинает все активнее влиять на внутридисциплинарные механизмы интенсивного роста знаний и даже управлять этими механизмами. Все это в итоге и проявляется в новом (расширенном) понимании становления эпидемиологии как междисциплинарной науки.

### Заключение

Завершая представленный анализ, следует отметить, что современное становление эпидемиологии пришлось на середину XX — начало XXI в. Именно в это время сформировалась ее зона ответственности — вся инфекционная и неинфекционная патология. На эту же пору приходится и лавинообразное нарастание в эпидемиологических исследованиях новых революционных технологий, основанных на молекулярно-биологических и генетических методах исследования. И наконец в последнее время пришло осознанное понимание об объекте познания в эпидемиологии как больном организме. Все эти преобразования способствовали сближению эпидемиологии и ПФ и полностью укладываются в очередное глобальное преобразование науки со становлением постнеклассического ее периода, характеризующегося прежде всего междисциплинарными связями. И здесь следует особенно подчеркнуть, что при изучении междисциплинарных отношений выявляются между собой ранее, казалось бы, отдаленные и сугубо специфические предметные области. Это, в свою очередь, позволяет открывать дополнительное понимание и возможности использования новых предметов исследования, установленных при такого рода связях, которые не могут быть обнаружены и, соответственно, использованы при внутридисциплинарном анализе.

В настоящее время в круг интересов этой профилактической медицины уже активно включаются клинические ее разделы, а в перспективе в процессе исторического развития медицинской науки можно ожидать следующий шаг в понимании болезни и заболеваемости как единого целого с формированием двуединой фундаментальной общности, основу которой составят эпидемиология и патологическая физиология. Этот междисциплинарный этап становления эпидемиологии поможет ей занять свою нишу в постнеклассической науке и в дальнейшем прийти на смену третьего этапа эпидемиологии, определяющего популяционный подход при изучении разнообразной патологии.

### Дополнительная информация

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

**Конфликт интересов.** Авторы сообщают об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** Е.Д. Савилов — генерирование идеи, написание статьи, обсуждение материалов исследования; Н.И. Брико — написание статьи, обсуждение материалов; А.И. Круликовский — консультативное обеспечение философской составляющей статьи.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Стёпин В.С. Научное понимание и ценности техногенной цивилизации // *Вопросы философии*. — 1989. — № 10. — С. 5–18. [Stepin VS. Nauchnoe ponimanie i cennosti tehnogennoj civilizacii. *Voprosy Filosofii*. 1989;10:3–18. (In Russ.)]
2. Стёпин В.С. Саморазвивающиеся системы и постнеклассическая рациональность // *Вопросы философии*. — 2003. — № 8. — С. 5–17. [Stepin VS. Samorazvivajushhiesja sistemy i postneklasicheskaja racional'nost'. *Voprosy Filosofii*. 2003;8:5–17. (In Russ.)]
3. Стёпин В.С. *Философия и методология науки. Избранное*. М.: Альма матер, 2015. [Stepin VS. *Filosofija i metodologija nauki. Izbrannoe*. Moscow: Al'ma mater; 2015. (In Russ.)]
4. Стёпин В.С., Горохов В.Г., Розов М.А. *Философия науки и техники*: учеб. пособие. — М.: Гардарики, 1996. [Stepin VS, Gorohov VG, Rozov MA. *Filosofija nauki i tehniki*: Uchebnoe posobie. Moscow: Gardariki; 1996. (In Russ.)]
5. Брико Н.И., Соколова Т.В., Иевлева О.В. *Исторические вехи возникновения дисциплинарно организованной эпидемиологической науки* // Ежегодный Всероссийский конгресс по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 28–30 марта 2016 г. — М., 2016. — С. 50–52. [Briko NI, Sokolova TV, Ievleva OV. *Istoricheskie vехi vozniknovenija disciplinarно organizovannoj jepidemiologicheskoi nauki*. Annual All-Russian Congress on Infectious Diseases with International Participation. Moscow. March 28–30, 2016. Moscow; 2016. P. 50–52. (In Russ.)]
6. Эйнштейн А. *Физика и реальность*: сб. ст. — М.: Наука, 1965. [Jejnshtejn A. *Fizika i real'nost'*: Sbornik statej. Moscow: Nauka; 1965. (In Russ.)]
7. Хрусталёв Ю.М. *Философия науки и медицины*: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. [Hrustal'ov JuM. *Filosofija nauki i medicinu*: uchebnik. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.)]
8. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. *Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней*. — М.: МИА, 2019. [Briko NI, Onishhenko GG, Pokrovskij VI. *Rukovodstvo po jepidemiologii infekcionnyh boleznej*. Moscow: MIA; 2019. (In Russ.)]
9. Савилов Е.Д. *Общая эпидемиология*: курс лекций. — М.: МИА, 2020. [Savilov ED. *Obshhaja jepidemiologija*: Kurs lekcij. Moscow: MIA; 2020. (In Russ.)]
10. Шкарин В.В., Брико Н.И. Современный взгляд на эволюцию понятия «эпидемиология». Аналитический обзор // *Вестник РАМН*. — 2021. — № 2. — С. 221–230. [Shkarin VV, Briko NI. Sovremennij vzgljad na jevoljuciju ponjatija “jepidemiologija”. Analiticheskij obzor. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2021;2:221–230. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1500>
11. Савилов Е.Д., Брико Н.И. Объект в эпидемиологии: продолжение дискуссии // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. — 2021. — № 3. — С. 127–130. [Savilov ED, Briko NI. Ob'ekt v jepidemiologii: prodolzhenie diskussii. *Infekcionnye bolezni: novosti, mnenija, obuchenie*. 2021;3:127–130. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2021-10-3-127-130>
12. Савилов Е.Д., Брико Н.И. Объект познания в эпидемиологии. Дialeктика развития эпидемиологии // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2022. — Т. 21. — № 1. — С. 32–36. [Savilov ED, Briko NI. Ob'ekt poznaniya v jepidemiologii. Dialektika razvitija jepidemiologii. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2022;21(1):32–36. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-1-32-36>
13. Паспорта научных специальностей ВАК. Available from: <https://www.teacode.com/online/vak/p14-02-02.html> (accessed: 07.01.2022).
14. Покровский В.И., Далматов В.В., Стасенко В.Л., и др. Проект паспорта научной специальности 14.00.30 — эпидемиология // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2009. — № 5. — С. 53–56. [Pokrovskij VI, Dalmatov VV, Stasenko VL, et al. Proekt pasporta nauchnoj special'nosti 14.00.30 — jepidemiologija. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2009;5:53–56. (In Russ.)]
15. Паспорта научных специальностей ВАК. Available from: <https://www.teacode.com/online/vak/p14-03-00.html> (accessed: 07.01.2022).

16. Брико Н.И. Теоретические обобщения в эпидемиологии: от истории к современности // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2018. — Т. 17. — № 5. — С. 5–16. [Briko NI. Teoreticheskie obobshhenija v jepidemiologii: ot istorii k sovremenosti. *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. 2018;17(5):5–16. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2018-17-5-5-16>
17. Новицкий В.В., Уразова О.И. *Патофизиология*: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. [Novickij VV, Urazova OI. *Patofiziologija*: uchebnik. Moscow: GJeOTAR-Media; 2020. (In Russ.)]
18. Стёпин В.С., Затравкин С.Н. Научная революция в медицине второй половины XX — начала XXI века: возникновение новых представлений об эпидемическом процессе // *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. — 2016. — Т. 24. — № 6. — С. 371–375. [Stepin VS, Zatravkin SN. Nauchnaja revoljucija v medicine vtoroj poloviny XX — nachala XXI veka: vzniknovenie novyh predstavlenij ob jepidemicheskom processe. *Problemy social'noj gigieny, zdravooxranenija i istorii mediciny*. 2016;24(6):371–375. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18821/0869-866X-2016-24-6-371-375>
19. Feinstein AR. Pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chron. Dis*. 1970;23(7):455–468.
20. Яковлев А.А., Савилов Е.Д. *Проблемные вопросы общей эпидемиологии*. — Новосибирск: Наука, 2015. [Jakovlev AA, Savilov ED. *Problemye voprosy obshhej jepidemiologii*. Novosibirsk: Nauka; 2015. (In Russ.)]
21. Савилов Е.Д., Колесников С.И., Брико Н.И. Коморбидность в эпидемиологии — новый тренд в исследованиях общественного здоровья // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. — 2016. — № 4. — С. 66–75. [Savilov ED, Kolesnikov SI, Briko NI. Komorbidnost' v jepidemiologii — novyj trend v issledovanijah obshhestvennogo zdorov'ja. *Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii*. 2016;4:66–75. (In Russ.)]
22. Шкарин В.В., Благодарова А.С. *Эпидемиологические особенности сочетанных инфекций*: монография. — Н. Новгород: НГМА, 2017. [Shkarin VV, Blagodarova AS. *Jepidemiologicheskie osobennosti sochetannyh infekcij*: monografija. Nizhnij Novgorod: NGMA; 2017. (In Russ.)]
23. Яковлев А.А., Поздеева Е.С. О возможных механизмах саморегуляции паразитарных систем в биогеоценозе // *Вестник РАМН*. — 2018. — Т. 73. — № 3. — С. 195–205. [Jakovlev AA, Pozdeeva ES. O vozmozhnyh mehanizmah samoreguljaccii parazitarnyh sistem v biogeocenoze. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(3):195–205. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn880>
24. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., и др. Влияние ВИЧ-инфекции на напряженность эпидемического процесса туберкулеза на территории высокого риска обеих инфекций // *Туберкулез и болезни легких*. — 2018. — Т. 96. — № 2. — С. 5–10. [Shugaeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, et al. Vlijanie VICH-infekcii na napryazhennost' jepidemicheskogo processa tuberkuleza na territorii vysokogo riska oboih infekcij. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2018;96(2):5–10. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2018-96-2-5-10>
25. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза // *Туберкулез и болезни легких*. — 2019. — Т. 97. — № 5. — С. 43–49. [Shugaeva SN, Savilov ED. Kriterii integracii jepidemicheskikh processov VICH-infekcii i tuberkuleza. *Tuberkulez i bolezni legkih*. 2019;97(5):43–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-5-43-48>
26. Брико Н.И., Полибин Р.В., Миндлина А.А. Теоретические и методологические аспекты клинической эпидемиологии // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. — 2012. — № 5. — С. 8–11. [Briko NI, Polibin RV, Mindlina AJA. Teoreticheskie i metodologicheskie aspekty klinicheskoy jepidemiologii. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2012;5:8–11. (In Russ.)]
27. Брико Н.И. *Клиническая эпидемиология и основы доказательной медицины*: учеб. пособие для врачей. — М.: Ремедиум Приволжье, 2019. [Briko NI. *Klinicheskaja jepidemiologija i osnovy dokazatel'noj mediciny: Uchebnoe posobie dlja vrachej*. Moscow: Remedium Privolzh'e; 2019. (In Russ.)]

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

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

**Круликовский Анатолий Ипполитович**, к.филос.н., доцент [Anatoly I. Krulikovskiy, PhD of Philosophical Sciences, Associate Professor]; e-mail: akrulikovskiy@gmail.com, SPIN-код: 6223-0950

О.А. Свитич

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова,  
Москва, Российская Федерация

## К 70-летию академика РАН Виталия Васильевича Зверева

3 июня 2022 г. исполнилось 70 лет со дня рождения академика РАН, доктора биологических наук, профессора, научного руководителя Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

**Ключевые слова:** В.В. Зверев, юбилей

**Для цитирования:** Свитич О.А. К 70-летию академика РАН Виталия Васильевича Зверева. *Вестник РАМН.* 2022;77(3):238–239. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2073>



**Зверев Виталий Васильевич**

**В**италий Васильевич Зверев — академик РАН, доктор биологических наук, профессор, научный руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», заве-

дующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.И. Воробьева Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, лауреат двух премий Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

В.В. Зверев — один из ведущих ученых нашей страны в области вирусологии, вакцинологии, молекулярной биологии, генетики вирусов, биологической безопасности, прекрасный организатор медицинской науки, опытный педагог и воспитатель научных кадров.

Виталий Васильевич Зверев родился 3 июня 1952 г. После окончания в 1975 г. лечебного факультета Волгоградского государственного медицинского института трудовую деятельность он начал в должности младшего научного сотрудника в Научно-исследовательском институте прикладной микробиологии Главмикробиопрома в г. Оболенске Московской области (1975–1979 гг.) и в Институте молекулярной генетики АН СССР (1979–1985 гг.). В 1985 г. Виталий Васильевич успешно защитил кандидатскую диссертацию по теме «Особенности репликации и структуры ДНК малых колициногенных плазмид».

Последующая научная деятельность В.В. Зверева связана с Научно-исследовательским институтом вирусных препаратов РАМН, где он прошел путь от старшего научного сотрудника до директора института. Фундаментальные научные исследования В.В. Зверева посвящены изучению механизмов взаимодействия вирусов с клеткой, молекулярно-биологической структуры и регуляции экспрессии генов рецепторов вирусов, структуры и функ-

О.А. Svitich

I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

### To the 70th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Vitaliy Vasil'evich Zverev

June 03, 2022 70th years have passed since the birth of Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor, Scientific Director of the Federal State Budgetary Scientific Institution Research "I. Mechnikov Institute of Vaccines and Serums".

**Keywords:** V.V. Zverev, anniversary

**For citation:** Svitich OA. To the 70th Anniversary of Academician of the Russian Academy of Sciences Vitaliy Vasil'evich Zverev. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(3):238–239. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2073>

ции вирусных белков. Результаты научных исследований были обобщены в докторской диссертации «Структура гена CD4-рецептора и изучение антивирусного действия рекомбинантных форм CD4», защищенной в 1995 г.

В 1999 г. он был избран членом-корреспондентом РАМН, в 2002 г. — академиком РАМН. С 1997 по 2006 г. В.В. Зверев возглавлял Научно-исследовательский институт вирусных препаратов РАМН, а после реорганизации Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова в форме присоединения к нему Института вирусных препаратов им. О.Г. Анджпаридзе возглавлял до 2018 г. ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. С 2018 г. по настоящее время В.В. Зверев — научный руководитель института.

В.В. Зверев — автор более 400 научных трудов, из них 17 книг и монографий, 18 авторских свидетельств и патентов, 12 учебников и 4 методических рекомендации. Под его руководством и при научном консультировании выполнены и успешно защищены 4 докторских и 10 кандидатских диссертаций.

Большое внимание в своей научной работе В.В. Зверев уделяет прикладным аспектам медицинской науки. Целый ряд его исследований посвящен приоритетным разработкам в области биотехнологии. Под его руководством и при непосредственном участии разработано и внедрено в практику отечественного здравоохранения 26 диагностических и противовирусных препаратов.

В.В. Зверев — один из авторов первой национальной программы борьбы против ВИЧ-инфекции. При его непосредственном участии институт первым в 1985 г. начал интенсивные исследования по созданию СПИД-диагностикума, и уже к середине 1986 г. были внедрены в практику здравоохранения первые отечественные тест-системы для скрининга и подтверждения ВИЧ-инфекции. За цикл работ «Разработка и организация производства новых высокоэффективных средств диагностики ВИЧ-инфекции и гепатитов А, В, С» в 1998 г. В.В. Звереву присуждена премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники. За цикл работ «Разработка, научное обоснование и внедрение системы защиты населения Российской Федерации от новых биологических угроз» в 2006 г. ему присуждена вторая премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

Академик РАН В.В. Зверев активно участвует в работе Российской академии наук, входит в состав Президиума РАН. Он проводит большую научно-организационную работу — является заместителем председателя Всероссий-

ского научно-практического общества микробиологов, эпидемиологов и паразитологов, председателем научного совета по комплексной проблеме медицины «Вакцинология», председателем проблемной комиссии «Корь, паротит, краснуха», главным редактором журнала «Микробиология, эпидемиология и иммунология», членом редакционной коллегии журнала «Вопросы вирусологии», председателем диссертационного совета института, членом экспертного совета GAVI, членом Правительственной комиссии по биологической и химической безопасности.

В.В. Зверев большое значение придает организации научно-методической и практической помощи учреждениям здравоохранения и населению. Успешно осуществляется деятельность консультативно-поликлинического отделения института, специалисты которого оказывают высококвалифицированную медицинскую помощь жителям Москвы и Московского региона и которое является в первую очередь базой для научных исследований и внедрения новых технологий в практику здравоохранения.

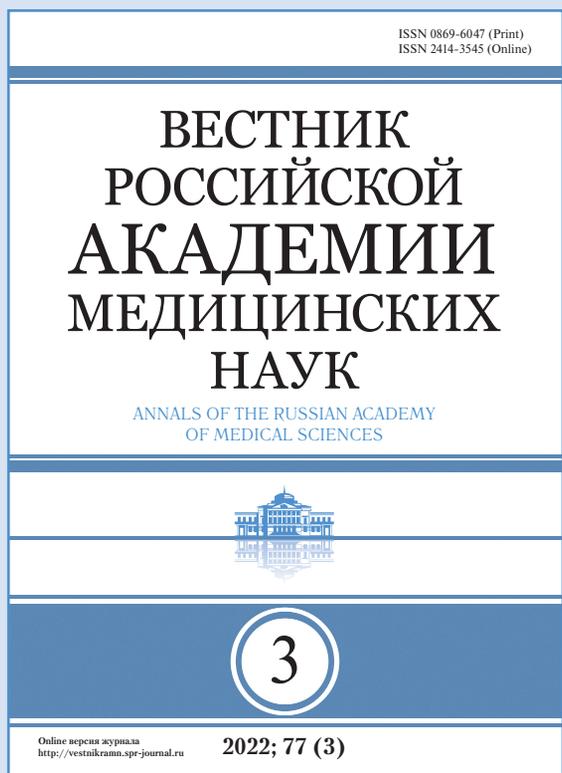
В настоящее время научные исследования под руководством академика РАН В.В. Зверева, посвящены важнейшим приоритетным направлениям современной медицины — изучению клеточных и молекулярных механизмов врожденного и адаптивного иммунитета при бактериальных и вирусных инфекциях, совершенствованию национального календаря прививок РФ и созданию отечественных вакцинных препаратов, разработке и усовершенствованию методов диагностики (в том числе экспресс-диагностики) и мониторинга патологий различной этиологии, а также созданию иммунобиологических препаратов против наиболее распространенных инфекционных заболеваний.

Виталий Васильевич принимает активное участие в разработке иммунотерапевтического подхода, основанного на использовании вакцинных штаммов вирусов в качестве онколитических агентов для элиминации опухолевых клеток, в исследованиях по совершенствованию методов молекулярной диагностики и экологического мониторинга вирусных инфекций, разработке технологий получения вакцины против вирусов группы герпеса, а также ассоциированной вакцины против кори, паротита, краснухи и ветряной оспы. В круг научных интересов В.В. Зверева входят исследования по оценке профилактической и терапевтической эффективности противовирусных препаратов, разработке экспериментальных моделей для изучения эффективности препаратов.

# ВНИМАНИЮ ПОДПИСЧИКОВ!



Союз  
педиатров  
России



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

Журнал публикует оригинальные научные материалы, результаты завершенных клинических исследований во всех областях медицины и статьи обзорного характера по важнейшим проблемам медицинской науки и практики здравоохранения. Основной целью журнала является консолидация сообщества ученых и практиков, привлечение внимания к наиболее актуальным, перспективным и интересным направлениям медицины, содействие в формировании и развитии наиболее перспективных направлений исследовательской практики, представление информации о научных исследованиях и достижениях, обеспечение обмена мнениями между исследователями из разных регионов.

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук. Индексируется в Elsevier BV Scopus, РИНЦ.

## Подписка для юридических лиц через агентство ООО «Урал-Пресс Округ»

Подписной индекс 71488.

## Подписка для физических лиц через агентство ООО «ДеловаяПресса»

Подписной индекс 02310DP.



## Электронная редакционная подписка

Новый номер журнала — в день выхода его электронной версии.

Стоимость:

- один выпуск — 750 руб.
- одна статья — 450 руб.
- полгода (3 номера) — 2 250 руб.,
- год (6 номеров) — 4 500 руб.

Оплата по квитанции через Сбербанк, online оплата пластиковыми картами VISA и MASTERCARD через платежную систему Яндекс.Деньги.

По всем возникающим вопросам обращаться  
по электронной почте [sales@spr-journal.ru](mailto:sales@spr-journal.ru)  
Контактное лицо – Вильма Генриховна Саакян

Адрес редакции:

117335, г. Москва, ул. Вавилова, д. 81, корп. 1., офис 2–8