

ВЕСТНИК
РОССИЙСКОЙ
АКАДЕМИИ
МЕДИЦИНСКИХ
НАУК

ANNALS OF THE RUSSIAN ACADEMY
OF MEDICAL SCIENCES



4

ВЕСТНИК РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

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

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

Учредители:

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

РИНЦ:

- Impact Factor (5 лет) — 1,382
- Рейтинг SCIENCE INDEX (Медицина и здравоохранение) — 2

SCOPUS:

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

Главный редактор: В.И. Стародубов

Заместитель главного редактора: В.В. Береговых

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

Ответственный секретарь: Л.С. Коков

Редакционная коллегия:

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

Зарубежные члены редакционной коллегии:

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

2022/ТОМ 77/№4

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

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

Тираж 1000 экз. 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

Отпечатано в ООО «Объединенный полиграфический комплекс»

115114, Москва, Дербеневская наб., д. 7 с. 2, тел.: +7(499) 130-60-19, 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 (4)

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

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

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

Edition 1000 copies. Subscription indices are in the catalogue 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

Printed at LLC United Printing Complex

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

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ**

*Г.Г. Кармазановский, Е.В. Кондратьев, И.С. Груздев,
В.С. Тихонова, М.Ю. Шантаревич, К.А. Замятина,
В.И. Сташкив, А.Ш. Ревшвили*

Современная лучевая диагностика
и интеллектуальные персонализированные
технологии в гепатопанкреатологии

245

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

*В.Г. Акимкин, Т.А. Семенов, С.В. Углева, Д.В. Дубоделов,
С.Н. Кузин, С.Б. Яцышина, К.Ф. Хафизов, В.В. Петров,
А.С. Черкашина, Г.А. Гасанов, С.Х. Сванадзе*

COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-
генетический мониторинг

254

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

В.В. Быков, А.И. Венгеровский, В.В. Удут

Взаимосвязь воспаления и нарушений
гемостаза при сердечно-сосудистых
и инфекционных заболеваниях

261

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ**

*Д.Ю. Усачев, А.Н. Коновалов, А.А. Потанов,
И.Н. Пронин, Н.А. Коновалов, А.В. Голанов,
Г.В. Данилов, Г.Л. Кобяков, А.Н. Шкарубо*

Современная нейрохирургия: междисциплинарная
интеграция компетенций и технологий

267

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ПЕДИАТРИИ**

*М.Т. Капанова, А.М. Галактионова, Е.Е. Баранова,
О.В. Сагайдак, М.С. Беленикин, А.Г. Денисов*

Оценка медико-экономической эффективности
внедрения неинвазивного пренатального теста:
международный опыт

276

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ФИЗИОЛОГИИ**

О.О. Янушевич, И.В. Маев, Э.А. Базикян, А.А. Чунихин
Изучение генерации синглетного кислорода в слюне
человека *in vitro* под действием наносекундного
импульсного лазерного излучения

285

**GASTROENTEROLOGY:
CURRENT ISSUES**

*G.G. Karmazanovsky, E.V. Kondratyev, I.S. Gruzdev,
V.S. Tikhonova, M.Yu. Shantarevich, K.A. Zamyatina,
V.I. Stashkiv, A.Sh. Revishvili*

Modern Radiation Diagnostics
and Intelligent Personalized Technologies
in Hepatopancreatology

**INFECTIOUS DISEASES:
CURRENT ISSUES**

*V.G. Akimkin, T.A. Semenenko, S.V. Ugleva, D.V. Dubodelov,
S.N. Kuzin, S.B. Yacyshina, K.F. Khafizov, V.V. Petrov,
A.S. Cherkashina, G.A. Gasanov, S.Kh. Svanadze*

COVID-19 in Russia: Epidemiology and Molecular
Genetic Monitoring

**CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR
SURGERY: CURRENT ISSUES**

V.V. Bykov, A.I. Vengerovskii, V.V. Udut

The Relationship between Inflammation
and Hemostasis Disorders in Cardiovascular
and Infectious Diseases

243

**NEUROLOGY AND NEUROSURGERY:
CURRENT ISSUES**

*D.Y. Usachev, A.N. Konovalov, A.A. Potanov,
I.N. Pronin, N.A. Konovalov, A.V. Golanov, G.V. Danilov,
G.L. Kobyakov, A.N. Shkarubo*

Modern Neurosurgery — the Multidisciplinary
Integration of Competences and Technologies

**PEDIATRICS:
CURRENT ISSUES**

*M.T. Kaplanova, A.M. Galaktionova, E.E. Baranova,
O.V. Sagaydak, M.S. Belenikin, A.G. Denisov*

Non-Invasive Prenatal Testing:
the International Experience of Medical
and Economic NIPT Efficiency Evaluation

**PHYSIOLOGY:
CURRENT ISSUES**

O.O. Yanushevich, I.V. Maev, E.A. Bazikyan, A.A. Chunikhin
Study of Generation of Singlet Oxygen
in Human Saliva *in vitro* Under the Action
of Nanosecond Pulsed Laser Radiation

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ**

*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. Яцышина, В.В. Петров, К.Ф. Хафизов,
Д.В. Дубоделов, Г.А. Гасанов, С.Х. Сванадзе,
А.С. Черкашина, Е.А. Синицын, 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. Сообщение 2

**EPIDEMIOLOGY:
CURRENT ISSUES**

*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. Siniitsyn, A.V. Rvacheva,
N.V. Sergeeva, T.A. Polosova, A.A. Zykova,
D.A. Zelenin, M.Iu. Gorbenco, I.S. Rodiukova,
N.I. Chaus, A.V. Snitsar*

COVID-19 in Russia:

291 Evolution of Views on the Pandemic. Report II

Г.Г. Кармазановский^{1, 2}, Е.В. Кондратьев¹, И.С. Груздев¹,
В.С. Тихонова¹, М.Ю. Шантаревич¹, К.А. Замятина¹,
В.И. Сташквив¹, А.Ш. Ревивили¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского,
Москва, Российская Федерация

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

Современная лучевая диагностика и интеллектуальные персонализированные технологии в гепатопанкреатологии

Своевременная инструментальная диагностика заболеваний гепатопанкреатодуоденальной области, особенно онкологического характера, является залогом успешного лечения, улучшения прогноза и повышения качества жизни пациентов. На данный момент возможности лучевой диагностики позволяют выявить и оценить характер кровоснабжения новообразования, его распространенность, клеточность, а в случае МР-исследования с гепатоспецифическими контрастными препаратами — также оценить и функциональную активность печеночных клеток. Тем не менее неуклонное развитие методов лечения онкологических пациентов, в частности химиотерапии, и персонализированного подхода к выбору тактики ведения пациента требует подробной оценки морфологических типов тех или иных новообразований. Необходимость динамического наблюдения результатов проведенного лечения, мониторинга роста количества выполняемых ежегодно в мире и в нашей стране КТ- и МРТ-исследований. Эти факторы послужили причиной применения текстурного анализа и алгоритмов машинного обучения. При этом такие методики, как рентгенография, УЗИ, КТ и МРТ с внеклеточным и тканеспецифическим контрастным усилением и МРТ-ДВИ, не утрачивают своего значения. Проводимые исследования позволяют ФГБУ НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России реализовать концепцию дооперационной неинвазивной диагностики и дифференциальной диагностики хирургических и онкологических заболеваний гепатопанкреатодуоденальной области и применять полученные знания в планировании оперативного лечения. Реализация проблемы постпроцессорной обработки данных лучевой диагностики хирургических и онкологических заболеваний гепатопанкреатодуоденальной области с применением технологий текстурного анализа и искусственного интеллекта важна и чрезвычайно актуальна для современной медицины.

Ключевые слова: КТ, МРТ, искусственный интеллект, текстурный анализ

Для цитирования: Кармазановский Г.Г., Кондратьев Е.В., Груздев И.С., Тихонова В.С., Шантаревич М.Ю., Замятина К.А., Сташквив В.И., Ревивили А.Ш. Современная лучевая диагностика и интеллектуальные персонализированные технологии в гепатопанкреатологии. *Вестник РАМН.* 2022;77(4):245–253. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2053>

245

Введение

Своевременная инструментальная диагностика заболеваний гепатопанкреатодуоденальной области, особенно онкологического характера, является залогом успешного лечения, улучшения прогноза и повышения качества жизни пациентов. Спектр заболеваний печени, поджелудочной железы, желчевыводящих протоков, желчного пузыря и двенадцатиперстной кишки, относящихся к данной области, крайне широк, и во многом этиология и патогенез их развития, клиническая картина течения имеют много общего. Последнее во многом объясняет трудности постановки диагноза по клиническим признакам и лабораторным данным, а также необходимость широкого использования методов медицинской визуализации.

Сейчас в арсенале врача — лучевого диагноста существуют три основные модальности: ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Каждая из них включает значительное количество методик, направленных на получение максимальной информации о макро- и микроструктуре, функции и физиологии изучаемых органов и тканей. И таких методик с каждым днем становится все больше. Кроме развития самих методов получения медицинских изображений — внедрения сверхчувствительных ультразвуковых датчиков, появле-

ния препаратов для внутривенного контрастирования при УЗИ, создания нового типа детекторов для регистрации рентгеновского излучения — в последние пять лет значительное внимание уделяется методам постобработки полученных томографических изображений. Происходит постепенный переход от оценки плотности ткани в единицах Хаунсфилда (при КТ) к использованию новых методов оценки изображений, в том числе путем получения текстурных показателей, содержащих большое количество информации, скрытой от невооруженного глаза. Текстурный анализ — это метод анализа медицинских изображений, позволяющий вычислять показатели распределения значений пикселей и вокселей и их взаимоотношения в изображении. К таким показателям относятся характеристика гистограммы, оценка наличия гомогенных зон для каждого уровня серого цвета и т.д. С помощью текстурного анализа можно оценивать любой тип изображений, любых модальностей, изображения с контрастным усилением и нативные изображения. Концепция радиомики впервые была предложена в 2012 г. [1].

На диагностическую ценность методов визуализации, применяемых для оценки состояния печени, выявление и дифференциальную диагностику патологических образований влияют не только тип применяемой аппаратуры, методик выполнения сканирования, контрастного усиления, но также специализация и опыт врача-рентгенолога. В идеальных условиях клинических исследований

чувствительность и специфичность выявления новообразований печени значительно варьируют. По данным мировой литературы, чувствительность и специфичность КТ составляют соответственно 66,1–82% и 73,5–92%, а МРТ — соответственно 82–93,1% и 87,3–91% [2, 3]. Данные показатели достижимы лишь при соблюдении всех условий подготовки пациента к исследованию, выполнении рекомендаций по проведению сканирования, болюсного контрастного усиления, проведении исследования в центрах, специализирующихся на лечении пациентов с такой патологией, а также при достаточном опыте врача-рентгенолога, оценивающего проведенное исследование.

КТ с контрастным усилением предоставляет важную информацию для дифференциальной диагностики образований печени и поджелудочной железы. Путем оценки контрастного усиления в артериальную и венозную фазу можно оценить васкуляризацию новообразования, по накоплению в отсроченную фазу — содержание фиброзной ткани в структуре образования. Опытный специалист при оценке КТ-изображений во все фазы сканирования может поставить диагноз с большой точностью большинству пациентов. К сожалению, оценка таких изображений, как правило, субъективна и подвержена влиянию многих факторов.

Наличие подобных проблем субъективного и объективного характера требует новых подходов, в том числе к обработке все более увеличивающегося информационного потока диагностической информации, позволяющей оптимизировать работу врача-рентгенолога и повысить точность диагностики онкологических заболеваний, снизить частоту как ложноотрицательных, так и ложноположительных результатов диагностики новообразований. Одним из решений данной проблемы может стать внедрение в процесс оценки медицинских изображений алгоритмов автоматической сегментации и дифференциальной диагностики.

Цели данной статьи — рассмотреть современные возможности лучевой диагностики и интеллектуальных персонализированных технологий в гепатопанкреатологии; на основе данных литературы и собственного опыта проанализировать развитие лучевой визуализации гепатобилиарной зоны — от применения внутривенных контрастных средств до первых результатов внедрения технологий искусственного интеллекта (ИИ), оценить их преимущества, недостатки, а также перспективы развития.

В данной работе ставилась задача оценить:

- результаты применения контрастного усиления в КТ и МРТ и предпосылки к разработке и применению тканеспецифических контрастных агентов;
- результаты применения тканеспецифических контрастных агентов и диффузионно-взвешенных изображений;
- возможности и результаты применения текстурного анализа в диагностике новообразований печени и поджелудочной железы;
- современные технологии анализа изображений с помощью алгоритмов ИИ.

Контрастное усиление в компьютерной и магнитно-резонансной томографии и предпосылки к разработке и применению тканеспецифических контрастных агентов

История применения контрастных средств при рентгенологических исследованиях насчитывает более 100 лет. За это время контрастные средства, применяемые в КТ и МРТ, претерпели ряд модификаций, которые обусловили улучшение их физико-химических и диагностических свойств. Последней генерацией йодсодержащих контрастных средств стали низкомолекулярные неионные йодсодержащие вещества. С началом применения этих

G.G. Karmazanovsky^{1,2}, E.V. Kondratyev¹, I.S. Gruzdev¹, V.S. Tikhonova¹, M.Yu. Shantarevich¹, K.A. Zamyatina¹, V.I. Stashkiv¹, A.Sh. Revishvili¹

¹ A.V. Vishnevsky Medical Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

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

Modern Radiation Diagnostics and Intelligent Personalized Technologies in Hepatopancreatology

Timely instrumental diagnosis of diseases of the hepatopancreatoduodenal region, especially of an oncological nature, is the key to successful treatment, improving prognosis and improving the quality of life of patients. At the moment, the possibilities of radiation diagnostics make it possible to identify and evaluate the nature of the blood supply to the neoplasm, its prevalence, cellularity, and in the case of MRI studies with hepatospecific contrast agents, also evaluate the functional activity of liver cells. Nevertheless, the steady development of methods for treating cancer patients, in particular, chemotherapy, and a personalized approach to the choice of patient management tactics require a detailed assessment of the morphological types of certain neoplasms. The need for dynamic monitoring of the results of treatment, monitoring of accidentally detected, potentially malignant neoplasms, and the development of screening programs determine the steady increase in the number of CT and MR examinations performed annually in the world and in our country. These factors have led to the application of texture analysis or radiomics and machine learning algorithms. At the same time, such techniques as radiography, ultrasound, CT and MRI with extracellular and tissue-specific contrast enhancement, and MRI-DWI do not lose their significance. The ongoing research allows the Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center of Surgery named after A.V. Vishnevsky of the Ministry of Health of Russia to implement the concept of preoperative non-invasive diagnosis and differential diagnosis of surgical and oncological diseases of the hepatopancreatoduodenal region and apply the knowledge gained in planning surgical treatment. Implementation of the problem of post-processor data processing of radiation diagnostics of surgical and oncological diseases of the hepatopancreatoduodenal region using radiomics and AI technologies is important and extremely relevant for modern medicine.

Keywords: CT, MRI, artificial intelligence, texture analysis

For citation: Karmazanovsky GG, Kondratyev EV, Gruzdev IS, Tikhonova VS, Shantarevich MYu, Zamyatina KA, Stashkiv VI, Revishvili ASH. Modern Radiation Diagnostics and Intelligent Personalized Technologies in Hepatopancreatology. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2022;77(4):245–253. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2053>

контрастных средств удалось в значительной степени снизить частоту нежелательных побочных явлений [4].

По данным литературы, при применении рентгеноконтрастных средств частота побочных реакций не превышает 0,54%, осложнения при введении гадолиний-содержащих контрастных средств встречаются с частотой не более 0,09% [5]. В настоящее время КТ-исследования без контрастного усиления занимают небольшую нишу, они применяются в случае повторных контрольных исследований в условиях стационара, при диагностике мочекаменной болезни, заболеваний легких и костно-суставной системы. Рентгеноконтрастные средства показывают высокую эффективность при диагностике различных патологических состояний, в том числе онкологического характера.

Помимо выявления и дифференциальной диагностики заболеваний гепатобилиарной зоны, благодаря высокому пространственному разрешению применение КТ с контрастным усилением на сегодняшний день является единственной методикой, позволяющей осуществлять предоперационную оценку состояния пациентов для определения дальнейшей тактики лечения. Путем оценки вовлечения стенок сосудов в опухолевый процесс и определения индивидуальной сосудистой анатомии новообразования характеризуют как резектабельное, погранично-резектабельное или нерезектабельное. Кроме того, при наблюдении пациентов в раннем послеоперационном периоде КТ с внутривенным контрастным усилением незаменима при выявлении различных осложнений, которые нередко сопряжены с обширными хирургическими вмешательствами на органах гепатобилиарной зоны, в частности несостоятельности сосудистых анастомозов и аррозийных кровотечений.

Современные возможности лучевой диагностики также направлены на предоперационную оценку вероятности развития тех или иных осложнений. В частности, в литературе описаны перспективные результаты применения КТ с контрастным усилением при оценке состояния паренхимы поджелудочной железы на дооперационном этапе при прогнозировании развития панкреатического свища. Риск развития панкреатического свища в 1,8 раза выше при плотности железы в нативную фазу > 35,5 HU (чувствительность — 62%, специфичность — 65%) и в 2,76 раза выше при значениях коэффициента накопления контрастного вещества паренхимой > 1 (чувствительность — 75%, специфичность — 73%) [6].

Применение тканеспецифических контрастных агентов и диффузионно-взвешенных изображений

Кроме новых методик получения изображений, их постпроцессорной обработки, перспективное направление — применение тканеспецифических контрастных агентов. На данный момент существуют два препарата для контрастирования при МРТ, молекулы которых в той или иной степени захватываются неизменными гепатоцитами. Это гадоксетовая и гадобеновая кислоты. Их применение позволяет не только находить, но и дифференцировать большинство новообразований печени с большой точностью [7, 8]. Фармакокинетика данных препаратов очень различается: так, до 50% введенной дозы гадоксетовой кислоты захватывается неизменными гепатоцитами, в то же время при контрастировании гадобеновой кислотой гепатоцитами захватывается только 4–5% внутривенно введенной дозы.

Накопление гепатоспецифических контрастных препаратов нормальными гепатоцитами, экспрессирующими мембранные белки-переносчики, позволяет верифицировать фокальную нодулярную гиперплазию печени, не прибегая к инвазивным вмешательствам. Кроме того, применение данного контрастного препарата улучшает визуализацию мелких очагов вторичного поражения на фоне интенсивного накопления контрастного вещества паренхимой печени. Несмотря на то что мы говорим о гепатоспецифических контрастных препаратах как о веществах, накапливающихся гепатоцитами, для данного контрастного препарата характерны те же свойства, что и для внеклеточных контрастных препаратов, а также так называемое парадоксальное накопление препарата во внеклеточном пространстве развитой фиброзной стромы в структуре холангиоцеллюлярного рака, некоторых метастазов или гемангиом крупных размеров, что может затруднить дифференциальную диагностику [9].

Кроме того, парадоксальное накопление контрастного препарата может отмечаться в высоко- и 5–12% умеренно-дифференцированных очагах гепатоцеллюлярного рака (ГЦР), а также в некоторых гепатоцеллюлярных аденомах (ГЦА), что может быть обусловлено как гиперэкспрессией мембранных переносчиков OATP1B1/B3, посредством которых гадоксетовая кислота попадает в клетку, так и снижением экспрессии MRP2, осуществляющих ее транспорт из клетки [10, 11]. При этом накопление гепатоспецифического контрастного препарата в гепатобилиарную фазу отмечается в 83% β-катенин-активированных ГЦА и 19% воспалительных аденом и не характерно для HNF-1α-инактивированных аденом [12]. Подобное накопление гадоксетовой кислоты позволяет дифференцировать аденомы с наибольшим потенциалом их злокачественной трансформации.

Отдельное место в абдоминальной визуализации занимают МРТ диффузионно-взвешенные изображения (МРТ-ДВИ), которые применяют для поиска новообразований с повышенной целлюлярностью (на МРТ-ДВИ с высоким b-фактором), что чаще всего наблюдается при злокачественных процессах. В дифференциальной диагностике новообразований печени размером менее 1 см чувствительность и специфичность МРТ-ДВИ составляют соответственно 90,8 и 89,9% [13]. Однако ограничение диффузии молекул воды в тканях таких образований, как абсцессы, а также в некоторых воспалительных процессах, которые сопровождаются повышенной целлюлярностью тканей, не позволяет ставить знак равенства между ограничением диффузии и степенью злокачественности процесса.

Применение МРТ-ДВИ позволяет оценить результаты проведенного лечения. Так, МРТ-ДВИ дает возможность уже в 1-е сут после криодеструкции злокачественных образований печени оценить полноту выполненной манипуляции и выделить группу пациентов с неполной деструкцией очага, для которых будет характерен повышенный риск рецидива опухоли. При последующих исследованиях в динамике было отмечено, что в таких очагах сохраняется или нарастает степень ограничения диффузии, а также отмечается увеличение размеров очагов [14].

При дифференциальной диагностике солидных образований печени измерение магнитно-резонансного сигнала на ИКД-карте уступает паттернам контрастирования на постконтрастных МРТ-изображениях с гепатоспецифическим контрастным препаратом. Таким образом, МРТ-ДВИ является дополнением к другим импульсным

последовательностям МРТ и не может заменить контрастное усиление [15].

Оценка томографических изображений и текстурный анализ

Вышеописанные методики визуализации на сегодняшний день плотно вошли в рутинную диагностическую практику. На данный момент возможности лучевой диагностики позволяют выявить и оценить характер кровоснабжения новообразования, его распространенность, целлюлярность, а в случае МР-исследования с гепатоспецифическими контрастными препаратами — также оценить и функциональную активность печеночных клеток.

Тем не менее неуклонное развитие методов лечения онкологических пациентов, в частности химиотерапии, и персонализированного подхода к выбору тактики ведения пациента бросает новый вызов и требует подробной оценки морфологических типов тех или иных новообразований. Необходимость оценки и динамического наблюдения результатов проведенного лечения, мониторинга случайно выявленных потенциально злокачественных новообразований, развитие скрининговых программ обуславливают неуклонный рост количества выполняемых ежегодно в мире и в нашей стране КТ- и МР-исследований. Эти факторы послужили причиной применения текстурного анализа и алгоритмов машинного обучения.

Текстурный анализ, позволяющий извлекать большое число количественных признаков из медицинских изображений, которые характеризуют структуру новообразования, состоит из нескольких этапов, включающих получение изображения, применение различных методов предварительной его обработки и сегментации, отбор информативных и воспроизводимых текстурных признаков с последующим построением диагностической модели для решения той или иной задачи.

Среди текстурных признаков выделяют показатели первого порядка, которые получают путем анализа гистограммы, построенной на основе значений плотности выделенной области интереса, и показатели второго порядка, извлекающиеся посредством анализа матрицы изображения с учетом пространственного распределения пикселей или вокселей, к примеру матрицы совместной встречаемости уровней серого и матрицы протяженности уровней серого. Путем применения различных методов фильтрации изображений получают текстурные показатели более высокого порядка [16].

Текстурный анализ в диагностике новообразований печени

Применение текстурного анализа демонстрирует более высокую диагностическую точность и специфичность по сравнению с визуальной оценкой КТ- и МР-изображений в дифференциальной диагностике новообразований печени. При этом в дифференциальной диагностике ГЦР с ГЦА и фокальной нодулярной гиперплазией (ФНГ) текстурный анализ как КТ-, так и МР-изображений продемонстрировал сопоставимые результаты: чувствительность и специфичность — соответственно 84 и 85% при КТ и 84,1 и 84,9% при МРТ [17, 18]. Помимо дифференциальной диагностики, перспективной задача — предоперационная оценка степени

дифференцировки ГЦР, поскольку низкая степень дифференцировки связана с более низкими показателями общей и безрецидивной выживаемости [19]. Так, диагностическая модель, полученная на основе признаков, выявленных при текстурном анализе КТ-изображений в венозную фазу, продемонстрировала высокую эффективность при определении степени дифференцировки ГЦР как в тренировочной (AUC — 0,904; чувствительность — 82,5%; специфичность — 92,7%), так и в тестируемой (AUC — 0,937; чувствительность — 88,0%; специфичность — 95,8%) группах [20].

Однако, несмотря на растущее количество публикаций, посвященных успешному применению текстурного анализа КТ- и МР-изображений в диагностике ГЦР, на сегодняшний день рутинное применение текстурного анализа в широкой клинической практике ограничено ввиду отсутствия стандартизованных методик его выполнения, что обуславливает низкую воспроизводимость полученных результатов. На воспроизводимость текстурных показателей влияют параметры получения изображений, а также методы предварительной обработки изображений и сегментации. Кроме того, опубликованные работы выполнены с применением различных МР-последовательностей и оценкой различных фаз контрастного усиления, а также различного программного обеспечения, что затрудняет сравнение полученных данных.

В работу, выполненную на базе НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, было включено 36 больных ГЦР с наличием данных предоперационных КТ органов брюшной полости, выполненных на различных компьютерных томографах четырех различных производителей, с различной толщиной среза — от 1,0 до 2,5 мм, которым в дальнейшем была выполнена хирургическая резекция печени. Критериями включения являлись наличие четырех фаз КТ-сканирования и данных морфологического исследования после резекции с указанием степени дифференцировки ГЦР. Критерий исключения — лечение локорегионального ГЦР в анамнезе.

Пациенты были разделены на две группы: в первую вошло 25 пациентов с высоко- и умереннодифференцированным ГЦР, во вторую — 11 пациентов с низкодифференцированным ГЦР. Всем пациентам вручную была выполнена трехмерная сегментация очагов ГЦР и проведен текстурный анализ неизмененных изображений в программном обеспечении LIFEX (версия v7.1.0; www.lifexsoft.org).

Кроме того, учитывая опыт предыдущих исследований, также применили параметры предварительной обработки изображения: заданный размер вокселя, фильтр Лапласа-Гаусса и ограничение по плотности для выделенной области интереса 0–300 HU. Для выявления предикторов дифференцировки использовался тест Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В общей сложности для каждой фазы сканирования каждого пациента было получено 455 текстурных показателей. Без предварительной обработки изображений были выявлены только два признака-предиктора степени дифференцировки 1-го порядка в венозную фазу — признаки гистограммы. Применение заданных параметров позволило получить дополнительно семь предикторов дифференцировки, среди которых также были признаки второго порядка, а также один признак более высокого порядка, полученный в результате фильтрации изображений. В диагностическую модель были отобраны три показателя: CONVENTIONAL_HUKurtosis, DISCRETIZED_

HUE_{ExcessKurtosis}, GLZLM_SIZE ($r_{xy} = 0,64$; $p = 0,008$), полученные в нативную и артериальную фазы сканирования. Чувствительность и специфичность модели с применением предварительной обработки составили соответственно 87,5 и 89,5%; AUC — $0,901 \pm 0,078$; 95%-й ДИ — 0,749–1,0.

Текстурный анализ в диагностике новообразований поджелудочной железы

Дифференциальная диагностика с различными типами хронического панкреатита и гиповаскулярными нейроэндокринными образованиями (НЭО), определение степени дифференцировки протоковой аденокарциномы (ПА) поджелудочной железы (ПЖ), изучение послеоперационных осложнений, оценка ответа опухоли на неоадьювантное лечение и прогнозирование выживаемости пациентов — основные направления использования текстурного анализа КТ-исследований ПЖ.

В мировой литературе опубликовано ограниченное количество исследований по применению текстурного анализа в диагностике заболеваний ПЖ, и, хотя текстурный анализ применяется по-разному, растущее число публикаций говорит о перспективности данного направления.

В вопросе предоперационного определения степени дифференцировки ПА ПЖ ввиду малого количества исследований существует ряд ограничений, таких как большой разброс отобранных показателей, изучение данных только одной фазы КТ-сканирования, а также разные текстурные показатели, полученные у разных авторов [21, 22]. Таким образом, необходима стандартизация полученных данных в зависимости от методики сканирования и выполнения текстурного анализа, что будет способствовать большей точности и лучшей воспроизводимости результатов. R. Yamashita et al. [23] обнаружили, что воспроизводимость текстурного анализа внутрипротоковой аденокарциномы ПЖ больше зависит от различий сканирования, чем от сегментации. В нашем исследовании было выявлено, что применение низкодозового протокола КТ не влияет на диагностическую точность показателей текстурного анализа в предоперационной оценке степени дифференцировки ПА ПЖ [24]. В опубликованных исследованиях сегментация опухоли для извлечения текстурных показателей производится с использованием только одной фазы контрастного усиления КТ-сканирования (артериальной или венозной) [25–29]. При оценке всех фаз КТ-сканирования нами были выявлены достоверные различия по 4, 16, 8 характеристикам текстуры из 62 соответственно для артериальной, венозной и отсроченной фаз исследования ($p < 0,1$). Однако после отбора в окончательную диагностическую модель в нее вошли только текстурные параметры, извлеченные из венозной и отсроченной фаз КТ-исследования, на основе которых была построена диагностическая модель с AUC для высоко- и умереннодифференцированных ПА ПЖ 0,75; AUC для низкодифференцированных ПА ПЖ — 0,66.

Опубликованы исследования по использованию текстурного анализа ПА при дифференциальной диагностике ПА ПЖ с различными типами хронического панкреатита [30–33]. С рентгенологической точки зрения семиотика КТ псевдотуморозного хронического панкреатита (ПХП) и ПА ПЖ в основном однотипна: наличие гиподенсного, гиповаскулярного участка ПЖ с размыты-

ми, нечеткими контурами, расширением протока и иногда кальцинатами [34]. В мультицентровом исследовании S. Ren et al. [35] при дифференциальной диагностике ПХП (30 пациентов) и ПА ПЖ (79 пациентов) использовались данные только нативной фазы КТ-сканирования. Полученная модель включала четыре текстурных показателя, при анализе перекрестной проверки данная модель показала высокие цифры чувствительности (82,6%), специфичности (80,8%) и точности (82,1%).

Несмотря на многообещающие результаты текстурного анализа в дифференциальной диагностике ПА ПЖ, высокая разнородность полученных данных и отсутствие какого-либо алгоритма внедрения в повседневную практику врача-рентгенолога требуют дальнейшего изучения этого вопроса. В нашем исследовании в разработанную комбинированную диагностическую модель вошли показатели нативной, артериальной и венозной фаз КТ-сканирования, а также показатель контрастирования для отсроченной фазы КТ-исследования. На их основании построена диагностическая модель, показавшая точность 81% в диагностике ПХП. Для более удобного использования данной модели в рутинной практике врача-рентгенолога впервые в мире был составлен калькулятор (доступен для открытого использования по ссылке: <https://ixv-mfp-texture-model.shinyapps.io/model/>).

Многообещающие результаты текстурного анализа ожидаются и в оценке ответа ПА ПЖ на неоадьювантное лечение (НЭЛ). Изменение текстурных параметров до и после лечения показало статистически значимую разницу, предполагая, что текстурный анализ может оценить изменения тканей и минимальное уменьшение размеров опухоли в случаях ПА ПЖ, где не отмечается существенного изменения размера опухоли после НЭЛ [36].

В противоположность ПА ПЖ, проявляющей себя как гиповаскулярное образование, большую группу неоплазий составляют гипervasкулярные образования ПЖ. Наиболее часто к ним относятся:

- нейроэндокринные опухоли ПЖ различной степени дифференцировки (НЭО): G1 — наименее агрессивные; G2, G3 — наиболее агрессивные;
- метастазы светлоклеточного рака почки;
- интрапанкреатические дольки селезенки.

Сложными вопросами лучевой диагностики остаются определение степени дифференцировки НЭО лучевыми методами исследования и дифференциальный диагноз между различными гипervasкулярными образованиями. Текстурный анализ открывает новые перспективы в решении данных задач. В то же время не изучена воспроизводимость текстурных показателей гипervasкулярных образований, поэтому мы исследовали влияние различных условий сканирования на результаты текстурного анализа и установили, что 3D-сегментация нейроэндокринных опухолей ПЖ практически не влияет на результаты [37]. По нашему мнению, это объясняется четкими контурами и небольшими размерами образования, в отличие от опухолей шеи и прямой кишки [38, 39]. Несмотря на различия в условиях сканирования, 2/3 текстурных показателей остаются воспроизводимыми. Все это позволяет использовать текстурные показатели в дифференциальной диагностике.

На следующем этапе мы изучили возможности текстурного анализа в прогнозировании степени дифференцировки НЭО ПЖ. В исследование было включено 82 гистологически и иммуногистохимически верифицированные НЭО у 81 пациента, разделенные по группам

на менее агрессивные — G1 (45 НЭО) и более агрессивные — G2/3 (37 НЭО). В ходе работы мы оценивали разницу в характеристиках контрастирования, размерах опухоли, которые уже показали свою эффективность в дифференциальной диагностике [40, 41]. После пошагового отбора и регрессионного анализа в итоговую диагностическую модель включены по одному текстурному показателю из артериальной и венозной фаз исследования и относительный коэффициент накопления НЭО в артериальную фазу исследования [42]. Точность разработанной модели в диагностике более агрессивных НЭО составила 84%, чувствительность и специфичность — соответственно 67,6 и 97,7%, что позволяет применять ее для поддержки решения о выборе тактики лечения.

Вопросы дифференциальной диагностики гиперваскулярных образований ПЖ разной морфологии остаются слабо изученными, поскольку они достаточно редки. На момент написания данной статьи опубликованы два исследования, посвященных дифференциальной диагностике НЭО с метастазами рака почки и интрапанкреатическими дольками селезенки. X. Lin et al. на малой выборке, состоящей из 34 больных, исследовали различия текстурных показателей маленьких НЭО G1/2 и интрапанкреатической селезенки [43]. Согласно их данным, неоднородность оказалась наилучшим дифференциально-диагностическим критерием, обладая наибольшей чувствительностью и специфичностью (соответственно 90%; 83,3%; AUC = 0,89), и превосходила возможности контрастирования (AUC = 0,73). C.V. van der Pol et al. использовали текстурный анализ для дифференциального диагноза метастазов светлоклеточного рака почки и гиперваскулярных панкреатических НЭО [44]. В сравнении с метастазами НЭО имели большие размеры, ассоциировались с обызвествлениями и расширением главного панкреатического протока и, по мнению рентгенологов, были более гетерогенными. В подтверждение их слов метастазы рака почки обладали меньшим значением энтропии, что свидетельствует об их большей гомогенности. Энтропия была единственным различающимся показателем с оптимальной чувствительностью/специфичностью 71,4/79,1% (AUC = 0,77).

Современные технологии анализа изображений с помощью алгоритмов искусственного интеллекта

МРТ и КТ — основные методы визуализации, которые используются для выявления и оценки большинства видов онкозаболеваний органов брюшной полости, но их диагностическая эффективность часто зависит от опыта радиолога. Кроме того, многие опухоли малого размера не всегда поддаются обнаружению с помощью КТ или МРТ, что подчеркивает острую потребность в новых методах, дополняющих интерпретацию данных рентгенологом. К тому же растущая рабочая нагрузка мешает врачам-рентгенологам поддерживать эффективность рабочего процесса — при анализе большого количества исследований одним врачом точность диагностики может снижаться.

В последние годы благодаря достижениям в области машинного обучения и вычислительных методов потенциал и необходимость разработки компьютеризированных методов в помощь рентгенологам при анализе изображений и диагностике были признаны важной об-

ластью исследований и разработок в сфере медицинской визуализации [45].

Успехи глубокого обучения во многих приложениях машинного обучения, таких как распознавание текста, речи и лиц, автономные транспортные средства, шахматы и т.д., в последние несколько лет дают большие надежды на то, что оно обеспечит прорыв в медицинской диагностике и широкое распространение глубокого обучения, или ИИ, для решения различных задач в процессе анализа медицинских изображений [46].

Что такое ИИ? Нейронная сеть — математическая модель, построенная по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей — сетей нервных клеток живого организма, и один из способов реализации ИИ. В разработке ИИ существует обширная область — машинное обучение. Она изучает методы построения алгоритмов, способных самостоятельно обучаться. Это необходимо, если не существует четкого решения какой-либо задачи. В этом случае проще не искать правильное решение, а создать механизм, который сам придумает метод для его поиска. Нейросеть моделирует работу человеческой нервной системы, особенностью которой является способность к самообучению с учетом предыдущего опыта. Таким образом, с каждым разом система совершает все меньше ошибок.

Как и наша нервная система, нейросеть состоит из отдельных вычислительных элементов — «нейронов», расположенных на нескольких слоях. Данные, поступающие на вход нейросети, проходят последовательную обработку на каждом слое сети. При этом каждый «нейрон» имеет определенные параметры, которые могут изменяться в зависимости от полученных результатов. Для примера предположим, что задача нейросети — отличать кошек от собак. Для настройки нейронной сети подается большой массив подписанных изображений этих животных. Нейросеть анализирует признаки (в том числе линии, формы, их размер и цвет) на картинках и строит распознавательную модель, которая минимизирует долю ошибок относительно эталонных результатов.

Существуют разные типы нейронных сетей: одни обучаются сами, т.е. без учителя, а есть те, которые обучаются преимущественно с учителем (экспериментатором), который вмешивается в процесс обучения — исправляет ошибки, указывает нужные признаки.

В нашем случае использовалась сверточная нейронная сеть (CNN), обучаемая с учителем. Поскольку сначала ошибок много, таким нейросетям на них нужно указывать, т.е. предоставлять больше исходных данных с уже указанными признаками (в нашем случае с разметкой), чтобы в итоге они анализировали изображения и исправляли их сами. В этом заключался алгоритм машинного обучения и состояла суть нашей работы.

В настоящее время глубокого обучения с помощью CNN показало большие перспективы в анализе медицинского изображения [47]. Построение нейронных сетей основано на сети нейронов, состоящих из функций активации и параметров для извлечения и интеграции характеристик из изображений, и создании модели, которая фиксирует сложные связи между изображениями и диагнозами. Имеются данные о достижении высокой точности анализа изображения CNN в диагностике различных состояний, включая образование в печени [47, 48].

В стенах НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского также проводятся подобные работы с использованием алгоритмов машинного обучения с помощью CNN, и уже есть впечатляющие результаты.

В первой работе по диагностике гиповаскулярных образований печени и ее сегментации для планирования хирургических вмешательств использовались изображения КТ-исследований у больных метастатическим поражением печени. В специальной программе на серии КТ-изображений пациента по паренхиме печени строились три прямые линии (устанавливались четыре точки — конец и начало, причем точка начала была общей у всех линий) приблизительно вдоль печеночных вен, делящих орган в вертикальной плоскости. В горизонтальной плоскости все сегменты делились срезом (единственная точка) на уровне места бифуркации портальной вены. Для I сегмента выделялась зона между нижней полой веной и левой долей печени (множество точек) через каждые семь срезов (между срезами алгоритм достраивал сам). Также нижняя полая вена отдельно выделялась замкнутым контуром на срезах, где хорошо контрастировалась (множество точек), чтобы ИИ не воспринимал ее как очаг и не сегментировал вместе с органом.

Программы по автоматическому разделению печени уже есть, а при поиске в PubMed похожих работ по обнаружению метастазов в печени очень мало. Но в феврале 2021 г. вышла статья в корейском журнале «Радиология» о проделанной крупной работе по оценке эффективности алгоритма обнаружения поражений на основе обучения ИИ на КТ с метастазами колоректального рака [49]. Тип нейросети YOLOv3 также относится к сверточному типу нейросетей. Всего для обучения было использовано 502 исследования больных колоректальным раком. А для когорты валидации (т.е. для сравнения с тремя врачами-радиологами и тремя ординаторами-радиологами) отобрали 85 исследований: 40 больных с метастатическим поражением печени и 45 — без. Были и доброкачественные поражения — кисты и гемангиомы, для них также был проведен тренинг. При сравнении, основанном на бинарной классификации поражений, чувствительность ИИ (81,82%) была сопоставима с чувствительностью выявления образований абдоминальных рентгенологов (80,81%; $p = 0,80$) и врачей-ординаторов (79,46%; $p = 0,57$) и несколько выше наших результатов. Однако работа еще не закончена, планируется найти еще исследования для обучения нашего ИИ и усовершенствовать разметку.

Вторая работа посвящена детекции гипер- и гиповаскулярных образований ПЖ с помощью ИИ и его алгоритмов в сравнении с рутинной работой врачей-рентгенологов. В дальнейшем на основе ИИ планируются оценка стадии опухоли, последующее наблюдение после лечения для оценки ответа и прогнозирование резектабельности опухоли ПЖ.

Заключение

Таким образом, современное развитие лучевой диагностики невозможно без применения компьютерных технологий, будь то текстовый анализ или алгоритмы машинного обучения. Тем не менее, несмотря на перспективные результаты работ, посвященных применению данных технологий, проведенных в том числе на базе НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского, на данный момент их широкое применение в клинической практике ограничено и требует дальнейшего изучения, что диктует новые требования к профессиональной подготовке современного врача-рентгенолога. При этом такие методики, как рентгенография, УЗИ, КТ и МРТ с внеклеточным и тканеспецифическим контрастным усилением и МРТ-ДВИ, не утрачивают своего значения.

Проводимые исследования, позволяют НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского реализовать концепцию дооперационной неинвазивной диагностики и дифференциальной диагностики хирургических и онкологических заболеваний гепатопанкреатодуоденальной области и применять полученные знания в планировании оперативного лечения.

Реализация проблемы постпроцессорной обработки данных лучевой диагностики хирургических и онкологических заболеваний гепатопанкреатодуоденальной области с применением технологий текстового анализа и ИИ чрезвычайно важна и актуальна для современной медицины.

251

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа проведена на бюджетные средства организаций по месту работы авторов.

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

Участие авторов. Г.Г. Кармазановский — идея, дизайн, корректура, утверждение окончательного варианта текста статьи; Е.В. Кондратьев — редактирование, утверждение окончательного варианта текста статьи; И.С. Груздев — анализ данных литературы, написание текста статьи; В.А. Тихонова — анализ данных литературы, написание текста статьи; М.Ю. Шантаревич — анализ данных литературы, написание текста статьи; К.А. Замятина — анализ данных литературы, написание текста статьи; В.И. Сташкив — анализ данных литературы, написание текста статьи; А.Ш. Ревшвили — редактирование, утверждение окончательного варианта текста статьи. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Kumar V, Gu Y, Basu S, et al. Radiomics: the process and the challenges. *Magn Reson Imaging*. 2012;30(9):1234–1248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mri.2012.06.010>
- Choi SH, Kim SY, Park SH, et al. Diagnostic performance of CT, gadopentate disodium-enhanced MRI, and PET/CT for the diagnosis of colorectal liver metastasis: Systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2018;47(5):1237–1250. doi: <https://doi.org/10.1002/jmri.25852>
- Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):401–421. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.29487>
- Andreucci M. Side effects of radiographic contrast media. *Biomed Res Int*. 2014;2014:872574. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/872574>
- Maeda T, Oda M, Kito S, et al. Can the lower rate of CT- or MRI-related adverse drug reactions to contrast media due to stricter limitations on patients undergoing contrast-enhanced CT or MRI? *Dentomaxillofac Radiol*. 2020;49(2):20190214. doi: <https://doi.org/10.1259/dmfr.20190214>
- Гальчина Ю.С., Кармазановский Г.Г., Калинин Д.В., и др. Критерии диагностики «мягкой» поджелудочной железы и их влияние на возникновение панкреатического свища после панкреатодуоденальной резекции // *Анналы хирургической*

- гепатологии. — 2020. — Т. 25. — № 2. — С. 113–123. [Galchyna YuS, Karmazanovsky GG, Kalinin DV, et al. Diagnostic criteria for a “soft” pancreas and their influence on the occurrence of pancreatic fistula after pancreatoduodenal. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2020;25(2):113–123. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.20202113-123>
7. Vreugdenburg TD, Ma N, Duncan JK, et al. Comparative diagnostic accuracy of hepatocyte-specific gadoteric acid (Gd-EOB-DTPA) enhanced MR imaging and contrast enhanced CT for the detection of liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2016;31(11):1739–1749. doi: <https://doi.org/10.1007/s00384-016-2664-9>
 8. McInnes MD, Hibbert RM, Inácio JR, et al. Focal Nodular Hyperplasia and Hepatocellular Adenoma: Accuracy of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging — A Systematic Review. *Radiology*. 2015;277(2):413–423. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142986>
 9. Vernuccio F, Gagliano DS, Cannella R, et al. Spectrum of liver lesions hyperintense on hepatobiliary phase: an approach by clinical setting. *Insights Imaging*. 2021;12(1):8. doi: <https://doi.org/10.1186/s13244-020-00928-w>
 10. Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. Liver Cancer Study Group of Japan. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer*. 2014;3(3–4):458–468. doi: <https://doi.org/10.1159/000343875>
 11. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. The uptake transporter OATP8 expression decreases during multistep hepatocarcinogenesis: correlation with gadoteric acid enhanced MR imaging. *Eur Radiol*. 2011;21(10):2056–2066. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2165-8>
 12. Ba-Ssalamah A, Antunes C, Feier D, et al. Morphologic and molecular features of hepatocellular adenoma with gadoteric acid-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2015;277(1):104–113. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2015142366>
 13. Holzapfel K, Bruegel M, Eiber M, et al. Characterization of small (<10 mm) focal liver lesions: value of respiratory-triggered echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur J Radiol*. 2010;76(1):89–95. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.05.014>
 14. Вдовенко В.С., Карельская Н.А., Кондратьев Е.В., и др. Криодеструкция злокачественных образований печени: предварительные результаты МРТ-мониторинга на этапах лечения // *Медицинская визуализация*. — 2019. — № 1. — С. 8–18. [Vdovenko VS, Karelskaya NA, Kondratyev EV, et al. Cryodestruction of m8lign8nt liver lesions: MRI monitoring of treatment, preliminsry results. *Medical Visualization*. 2019;1:8–18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2019-1-8-18>
 15. Ломовцева К.Х. Дифференциальная диагностика образований печени солидной структуры: роль диффузионно-взвешенных изображений и гепатоспецифичных контрастных средств: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2019. — 24 с. [Lomovceva KH. Differential'naya diagnostika obrazovaniy pecheni solidnoj struktury: rol' diffuzionno-vzveshennyh izobrazhenij i gepatospecificnyh kontrastnyh sredstv: avto ref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 2019. 24 s. (In Russ.)] Available from: <https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/49e/AVTOREFERAT-v-pechat.pdf>
 16. Jeong WK, Jamshidi N, Felker ER, et al. Radiomics and radiogenomics of primary liver cancers. *Clin Mol Hepatol*. 2019;25(1):21–29. doi: <https://doi.org/10.3350/cmh.2018.100>
 17. Raman SP, Schroeder JL, Huang P, et al. Preliminary data using computed tomography texture analysis for the classification of hypervascular liver lesions: generation of a predictive model on the basis of quantitative spatial frequency measurements — a work in progress. *J Comput Assist Tomogr*. 2015;39(3):383–395. doi: <https://doi.org/10.1097/RCT.0000000000000217>
 18. Stocker D, Marquez HP, Wagner MW, et al. MRI texture analysis for differentiation of malignant and benign hepatocellular tumors in the non-cirrhotic liver. *Heliyon*. 2018;4(11):e00987. doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e00987>
 19. Martins-Filho SN, Paiva C, Azevedo RS, et al. Histological Grading of Hepatocellular Carcinoma—A Systematic Review of Literature. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:193. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00193>
 20. Chen W, Zhang T, Xu L, et al. Radiomics Analysis of Contrast-Enhanced CT for Hepatocellular Carcinoma Grading. *Front Oncol*. 2021;11:660509. doi: <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.660509>
 21. Chang N, Cui L, Luo Y, et al. Development and multicenter validation of a CT-based radiomics signature for discriminating histological grades of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(3):692–702. doi: <https://doi.org/10.21037/qims.2020.02.21>
 22. Qiu W, Duan N, Chen X, et al. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Machine Learning-Based Quantitative Computed Tomography Texture Analysis For Prediction Of Histopathological Grade. *Cancer Manag Res*. 2019;11:9253–9264. doi: <https://doi.org/10.2147/CMAR.S218414>
 23. Yamashita R, Perrin T, Chakraborty J, et al. Radiomic feature reproducibility in contrast-enhanced CT of the pancreas is affected by variabilities in scan parameters and manual segmentation. *Eur Radiol*. 2020;30(1):195–205. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06381-8>
 24. Тихонова В.С., Кармазановский Г.Г., Кондратьев Е.В., и др. Влияние параметров низкодозового протокола сканирования на результаты текстурного анализа протоковой аденокарциномы поджелудочной железы // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2021. — Т. 26. — № 1. — С. 25–33. [Tikhonova VS, Karmazanovsky GG, Kondratyev EV, et al. Influence of the low-dose CE-MDCT scanning protocol parameters on the results of pancreatic ductal adenocarcinoma radiomic analysis. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2021;26(1):25–33. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.16931/1995-5464.2021125-33>
 25. Eilaghi A, Baig S, Zhang Y, et al. CT texture features are associated with overall survival in pancreatic ductal adenocarcinoma — a quantitative analysis. *BMC Med Imaging*. 2017;17(1):38. doi: <https://doi.org/10.1186/s12880-017-0209-5>
 26. Sandrasegaran K, Lin Y, Asare-Sawiri M, et al. CT texture analysis of pancreatic cancer. *Eur Radiol*. 2019;29(3):1067–1073. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5662-1>
 27. Kulkarni A, Carrion-Martinez I, Jiang NN, et al. Hypovascular pancreas head adenocarcinoma: CT texture analysis for assessment of resection margin status and high-risk features. *Eur Radiol*. 2020;30(5):2853–2860. doi: <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06583-0>
 28. Yun G, Kim YH, Lee YJ, et al. Tumor heterogeneity of pancreas head cancer assessed by CT texture analysis: association with survival outcomes after curative resection. *Sci Rep*. 2018;8(1):7226. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-25627-x>
 29. Fang WH, Li XD, Zhu H, et al. Resectable pancreatic ductal adenocarcinoma: association between preoperative CT texture features and metastatic nodal involvement. *Cancer Imaging*. 2020;20(1):17. doi: <https://doi.org/10.1186/s40644-020-0296-3>
 30. Park S, Chu LC, Hruban RH, et al. Differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma with CT radiomics features. *Diagn Interv Imaging*. 2020;101(9):555–564. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diii.2020.03.002>
 31. Zaheer A, Singh VK, Akshintala VS, et al. Differentiating autoimmune pancreatitis from pancreatic adenocarcinoma using dual-phase computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2014;38(1):146–152. doi: <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e3182a9a431>
 32. Zhang JJ, Li QZ, Wang JH, et al. Contrast-enhanced CT and texture analysis of mass-forming pancreatitis and cancer in the pancreatic head. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019;99(33):2575–2580. Chinese. doi: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.33.004>
 33. Ren S, Zhao R, Zhang J, et al. Diagnostic accuracy of unenhanced CT texture analysis to differentiate mass-forming pancreatitis from pan-

- creatic ductal adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(5):1524–1533. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02506-6>
34. Wolske KM, Ponnatur J, Kolokythas O, et al. Chronic Pancreatitis or Pancreatic Tumor? A Problem-solving Approach. *Radiographics*. 2019;39(7):1965–1982. doi: <https://doi.org/10.1148/rg.2019190011>
 35. Ren S, Zhao R, Zhang J, et al. Diagnostic accuracy of unenhanced CT texture analysis to differentiate mass-forming pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(5):1524–1533. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02506-6>
 36. Ciaravino V, Cardobi N, De Robertis R, et al. CT Texture Analysis of Ductal Adenocarcinoma Downstaged After Chemotherapy. *Anticancer Res*. 2018;38(8):4889–4895. doi: <https://doi.org/10.21873/anticancer.12803>
 37. Gruzdev IS, Zamyatina KA, Tikhonova VS, et al. Reproducibility of CT texture features of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Eur J Radiol*. 2020;133:109371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2020.109371>
 38. Zhao B, Tan Y, Tsai WY, et al. Reproducibility of radiomics for deciphering tumor phenotype with imaging. *Sci Rep*. 2016;6:23428. doi: <https://doi.org/10.1038/srep23428>
 39. Pavic M, Bogowicz M, Würms X, et al. Influence of inter-observer delineation variability on radiomics stability in different tumor sites. *Acta Oncol*. 2018;57(8):1070–1074. doi: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1445283>
 40. Белоусова Е.Л., Кармазановский Г.Г., Кубышкин В.А., и др. КТ-признаки, позволяющие определить оптимальную тактику лечения при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы // *Медицинская визуализация*. — 2015. — № 5. — С. 73–82. [Belousova EL, Karmazanovsky GG, Kubyshev VA, et al. CT Features Predict the Optimal Therapeutic Approach for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Medical Visualization*. 2015;5:73–82. (In Russ.)] Available from: <https://medvis.vidar.ru/jour/article/view/231>
 41. Belousova E, Karmazanovsky G, Kriger A, et al. Contrast-enhanced MDCT in patients with pancreatic neuroendocrine tumours: correlation with histological findings and diagnostic performance in differentiation between tumour grades. *Clin Radiol*. 2017;72(2):150–158. doi: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.10.021>
 42. Груздев И.С., Тихонова В.С., Замятина К.А., и др. Компьютерная томография в прогнозировании степени дифференцировки гиперваскулярных нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы: текстурный анализ и характеристики контрастирования // *REJR*. — 2021. — Т. 11. — № 4. — С. 105–114. [Gruzdev IS, Tikhonova VS, Zamyatina KA, et al. Computed tomography in prediction of hypervascular pancreatic neuroendocrine tumors grade: texture analysis and contrast enhancement features. *REJR*. 2021;11(4):105–114. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2021-11-4-105-114>
 43. Lin X, Xu L, Wu A, et al. Differentiation of intrapancreatic accessory spleen from small hypervascular neuroendocrine tumor of the pancreas: textural analysis on contrast-enhanced computed tomography. *Acta Radiol*. 2019;60(5):553–560. doi: <https://doi.org/10.1177/0284185118788895>
 44. Van der Pol CB, Lee S, Tsai S, et al. Differentiation of pancreatic neuroendocrine tumors from pancreas renal cell carcinoma metastases on CT using qualitative and quantitative features. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(3):992–999. doi: <https://doi.org/10.1007/s00261-018-01889-x>
 45. Liu KL, Wu T, Chen PT, et al. Deep learning to distinguish pancreatic cancer tissue from non-cancerous pancreatic tissue: a retrospective study with cross-racial external validation. *Lancet Digit Health*. 2020;2(6):e303–e313. doi: [https://doi.org/10.1016/S2589-7500\(20\)30078-9](https://doi.org/10.1016/S2589-7500(20)30078-9)
 46. Chan HP, Samala RK, Hadjiiski LM, et al. Deep Learning in Medical Image Analysis. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1213:3–21. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-33128-3_1
 47. Yasaka K, Abe O. Deep learning and artificial intelligence in radiology: Current applications and future directions. *PLoS Med*. 2018;15(11):e1002707. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002707>
 48. Yasaka K, Akai H, Abe O, et al. Deep Learning with Convolutional Neural Network for Differentiation of Liver Masses at Dynamic Contrast-enhanced CT: A Preliminary Study. *Radiology*. 2018;286(3):887–896. doi: <https://doi.org/10.1148/radiol.2017170706>
 49. Kim K, Kim S, Han K, et al. Diagnostic Performance of Deep Learning-Based Lesion Detection Algorithm in CT for Detecting Hepatic Metastasis from Colorectal Cancer. *Korean J Radiol*. 2021;22(6):912–921. doi: <https://doi.org/10.3348/kjr.2020.0447>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Кармазановский Григорий Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Grigory G. Karmazanovsky, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; адрес: 117997, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27 [address: 27, Bolshaya Serpukhovskaya str., 117997, Moscow, Russia]; e-mail: karmazanovsky@ixv.ru, SPIN-код: 5964-2369, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9357-0998>

Кондратьев Евгений Валерьевич, к.м.н. [Evgeny V. Kondratyev, MD, PhD]; e-mail: evgenykondratyev@gmail.com, SPIN-код: 2702-6526, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7070-3391>

Груздев Иван Сергеевич, аспирант [Ivan S. Gruzdev, PhD Student]; e-mail: gruzdev_van@mail.ru, SPIN-код: 3350-0832, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0781-9898>

Тихонова Валерия Сергеевна, аспирант [Valeriya S. Tikhonova, PhD Student]; e-mail: vdovenkobc28@mail.ru, SPIN-код: 6252-5706, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9782-7335>

Шантаревич Мария Юрьевна, аспирант [Maria Yu. Shantarevich, PhD Student]; e-mail: shantarevichm@list.ru, SPIN-код: 5652-5053, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4518-4451>

Замятина Ксения Андреевна, аспирант [Kseniia A. Zamyatina, PhD Student]; e-mail: catos-zama@mail.ru, SPIN-код: 8672-4101, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1643-6613>

Сташкив Владислава Ивановна, аспирант [Vladislava I. Stashkiv, PhD Student]; e-mail: vladastashkiv@gmail.com, SPIN-код: 8672-4101, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7349-1192>

Ревишвили Амиран Шотаевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Amiran Sh. Revishvili, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: amirevi@mail.ru, SPIN-код: 8672-4101, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1791-9163>

В.Г. Акимкин¹, Т.А. Семенов², С.В. Углева¹,
 Д.В. Дубоделов¹, С.Н. Кузин¹, С.Б. Яцышина¹,
 К.Ф. Хафизов¹, В.В. Петров¹, А.С. Черкашина¹, Г.А. Гасанов¹, С.Х. Сванадзе¹

¹Центральный НИИ эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

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

COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг

Обоснование. Пандемия COVID-19 выявила проблемы здравоохранения, но в то же время стала мощным импульсом для развития новых научных исследований в области эпидемиологии, клиники инфекционных болезней, диагностики, биоинформатики и цифровых методов. На базе ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (ЦНИИ эпидемиологии) разработаны новые уникальные тест-системы для обнаружения РНК SARS-CoV-2 на основе ПЦР в режиме реального времени с использованием технологии петлевой изотермической амплификации (ИТ), которая позволяет исследовать образцы быстрее в 3–4 раза, чем разработанные ранее методы. В ЦНИИ эпидемиологии разработана и введена в действие российская платформа агрегации информации о геномах вирусов — VGARus, которая содержит информацию о нуклеотидных последовательностях вирусов SARS-CoV-2 и их мутациях, а также создана интеграционная платформа SOLAR для быстрой передачи результатов ПЦР-исследований всем заинтересованным гражданам Российской Федерации. **Цель исследования** — изучение проявлений эпидемического процесса COVID-19 и распространенности геновариантов вируса SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации. **Методы.** Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости COVID-19 с 30 марта 2020 по 17 мая 2022 г. на территории Российской Федерации. Использована база данных, сформированная на основе материалов формы отчета Роспотребнадзора № 970 «Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию», использованы данные ВОЗ, отечественного информационного портала Стопкоронавирус.рф и сервиса визуализации и анализа данных Yandex DataLens, информация по геновариантам SARS-CoV-2 базы данных VGARus. **Результаты.** При анализе проявлений эпидемического процесса COVID-19 на территории Российской Федерации за 2020–2022 гг. выделены два этапа. Первый характеризовался быстрым распространением вируса SARS-CoV-2 из мегаполисов в другие субъекты РФ и применением мер неспецифической профилактики. Начало второго этапа было обусловлено эволюцией вируса SARS-CoV-2 и изменением его биологических свойств, с последующей сменой преобладающих геновариантов на территории России. **Заключение.** В результате исследования установлено, что с каждым последующим ростом заболеваемости COVID-19 происходило снижение тяжести течения и доли пневмоний в структуре клинических форм заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, эпидемический процесс, SARS-CoV-2, секвенирование, база данных VGARus, тест-системы

Для цитирования: Акимкин В.Г., Семенов Т.А., Углева С.В., Дубоделов Д.В., Кузин С.Н., Яцышина С.Б., Хафизов К.Ф., Петров В.В., Черкашина А.С., Гасанов Г.А., Сванадзе С.Х. COVID-19 в России: эпидемиология и молекулярно-генетический мониторинг. Вестник РАМН. 2022;77(4):254–260. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2121>

Обоснование

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), захватившая все страны мира и длившаяся в течение двух лет, выявила все проблемы здравоохранения и в то же время стала мощным катализатором научного прогресса во многих областях медицинской и биологической науки. Эпидемия COVID-19 в Российской Федерации (РФ) заставила усилить санитарно-эпидемиологическую службу, ее лабораторную базу, развернуть новые научные исследования, усовершенствовать молекулярно-генетический мониторинг и эпидемиологический анализ ситуации, внедрить новые подходы к организации профилактической и противоэпидемической работы [1–9].

Цель исследования — изучение проявлений эпидемического процесса COVID-19 и распространенности геновариантов вируса SARS-CoV-2 на территории РФ.

Методы

Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости COVID-19 за период с 30 марта 2020 по 17 мая 2022 г. на территории РФ. Данные о динамике заболевания COVID-19 взяты с отечественного информационного портала Стопкоронавирус.рф и сервиса визуализации и анализа данных Yandex DataLens.

Информация о пациентах (возраст, пол, форма заболевания, дата заболевания) извлечена из базы данных, сформированной на основе информации из формы отчета Роспотребнадзора № 970 «Информация о случаях инфекционных заболеваний у лиц с подозрением на новую коронавирусную инфекцию» (за период с 30 марта 2020 по 1 мая 2022 г. в связи с отменой данной формы). Для анализа геновариантов SARS-CoV-2 на различных этапах пандемии использованы данные о секвенировании, представленные на платформе агрегации информации о геномах вирусов VGARus.

Для статистической обработки использованы стандартные методы описательной статистики Microsoft Excel и Statistica 12.0 (StatSoft), 95%-й доверительный интервал (ДИ) рассчитывали по методу Клоппера–Пирсона (точный метод).

Результаты

Изучение проявлений эпидемического процесса COVID-19 за 2020–2022 гг. позволило выделить два этапа развития эпидемиологической ситуации на территории РФ, каждый из которых имеет свои особенности. Для первого этапа (март–январь 2021 г.) характерно

быстрое распространение вируса SARS-CoV-2 в период «завоза» возбудителя (2–30 марта 2020 г.) из мегаполисов за счет социальной активности населения, пересечения внутренних и международных транспортных потоков с последующим постепенным вовлечением в эпидемический процесс населения других регионов РФ с запада на восток. Первый этап характеризовался гетерогенностью взаимодействующих популяций возбудителя и человека и был связан с введением режимно-ограничительных мероприятий по всей стране, основанных на неспецифической профилактике. На первом этапе эпидемии COVID-19 на территории РФ были зафиксированы два подъема уровня заболеваемости населения, регулируемые социальными и природными факторами.

1. Начало второго этапа (январь 2021 г. — по настоящее время) было обусловлено изменением биологических свойств вируса SARS-CoV-2 с последующей сменой преобладающих геновариантов (Alpha, Delta и Omicron) и введением массовой вакцинопрофилактики против новой коронавирусной инфекции. На втором этапе подъема заболеваемости COVID-19 (третий, четвертый и пятый) происходили на фоне массовой вакцинации и связаны с эволюцией вируса и становлением его эпидемического варианта (фазовое развитие эпидемического процесса в соответствии с теорией саморегуляции академика В.Д. Белякова) [10, 11].

2. За весь период наблюдения (с 30 марта 2020 по 17 мая 2022 г.) на территории РФ всего зарегистрировано 18 268 958 случаев заболевания, из них 377 869 (2,06%) закончилось летальным исходом. Среднее значение уровня заболеваемости COVID-19 в РФ за 2021–2022 гг. состави-

ло 112,5 на 100 тыс. населения. Максимальное значение показателя заболеваемости, зафиксированное в пятый период подъема уровня заболеваемости (с 10 января 2021 по 27 февраля 2022 г.), составило 905,37 на 100 тыс. населения (рис. 1).

При сравнительной оценке эпидемического процесса на различных территориях РФ установлено, что начало эпидемического роста в мегаполисах происходило раньше, чем в других регионах. Например, в г. Москве начало роста заболеваемости было зарегистрировано на 14-й нед 2020 г. (30 марта — 5 апреля) с пиком заболеваемости на 19-й нед 2020 г. (4–10 мая) — 325,04 на 100 тыс. населения, а в остальных субъектах РФ — на 17-й нед 2020 г. (20–26 апреля) с максимальным уровнем заболеваемости на 24-й нед 2020 г. (8–14 июня) — 37,75 на 100 тыс. населения. Эта тенденция сохранялась на протяжении последующих четырех подъемов заболеваемости COVID-19 в РФ.

Проведенный эпидемиологический анализ данных за 2020–2022 гг. позволил установить в гендерно-возрастной структуре заболевших COVID-19 доминирование женщин и мужчин в возрасте 50–64 лет (24,2 и 21,8% соответственно) и 65+ лет (20,8 и 15,7% соответственно). Важно заметить, что в общей структуре заболевших отмечается увеличение доли детей в возрасте от 0 до 17 лет — от 10% в 2020 г. до 18% в 2022-м [9].

При анализе клинических проявлений заболеваемости COVID-19 на территории РФ на протяжении пяти периодов роста заболеваемости COVID-19 выявлено, что удельный вес тяжелых случаев снижался, составив в общей структуре клинических форм течения болез-

V.G. Akimkin¹, T.A. Semenenko², S.V. Ugleva¹, D.V. Dubodelov¹, S.N. Kuzin¹, S.B. Yacyshina¹,
K.F. Khafizov¹, V.V. Petrov¹, A.S. Cherkashina¹, G.A. Gasanov¹, S.Kh. Svanadze¹

¹ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russian Federation

² National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya, Moscow, Russian Federation

COVID-19 in Russia: Epidemiology and Molecular Genetic Monitoring

Background. The COVID-19 pandemic has exposed health problems, but at the same time has become a powerful impetus for the development of new scientific research in the field of epidemiology, clinic of infectious diseases, diagnostics, bioinformatics and digital methods. On the basis of the Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, new unique test systems for the detection of SARS-CoV-2 RNA based on real-time PCR based on loop isothermal amplification (IT) technology have been developed, which allows you to examine samples 3–4 times faster than those developed previously. The Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor has developed and put into operation the Russian Platform for Aggregation of Information on Virus Genomes (VGARus). The VGARus database contains information about the nucleotide sequences of the SARS-CoV-2 viruses and their mutations, and the SOLAR Integration Platform has been created to quickly transfer the results of PCR studies to all interested citizens of the Russian Federation. **Aims** — to study the manifestations of the epidemic process of COVID-19 and the prevalence of genovariants of the SARS-CoV-2 virus in the Russian Federation. **Methods.** A retrospective epidemiological analysis of the incidence of COVID-19 was carried out from March 30, 2020 to May 17, 2022 in the Russian Federation. The database was formed on the basis of the materials of the Rospotrebnadzor report form No. 970 “Information on cases of infectious diseases in persons with suspected new coronavirus infection”, data from the WHO, the domestic information portal Stopkoronavirus.rf and the Yandex DataLens data visualization and analysis service were used, information on SARS-CoV-2 genovariants in the VGARus database. **Results.** When analyzing the manifestations of the COVID-19 epidemic process in the Russian Federation for 2020–2022. Two stages have been identified. The first stage was characterized by the rapid spread of the SARS-CoV-2 virus from megacities to other regions of the country and the use of non-specific prevention measures. The beginning of the second was due to the evolution of the SARS-CoV-2 virus and a change in its biological properties, followed by a change in the prevailing genovariants on the territory of the Russian Federation. **Conclusion.** As a result of the study, it was found that with each subsequent increase in the incidence of COVID-19, there was a decrease in the severity of the course and the proportion of pneumonia in the structure of the clinical forms of the disease.

Keywords: COVID-19, epidemic process, SARS-CoV-2, sequencing, VGARus database, test systems

For citation: Akimkin VG, Semenenko TA, Ugleva SV, Dubodelov DV, Kuzin SN, Yacyshina SB, Khafizov KF, Petrov VV, Cherkashina AS, Gasanov GA, Svanadze SKh. COVID-19 in Russia: Epidemiology and Molecular Genetic Monitoring. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(4):254–260. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2121>

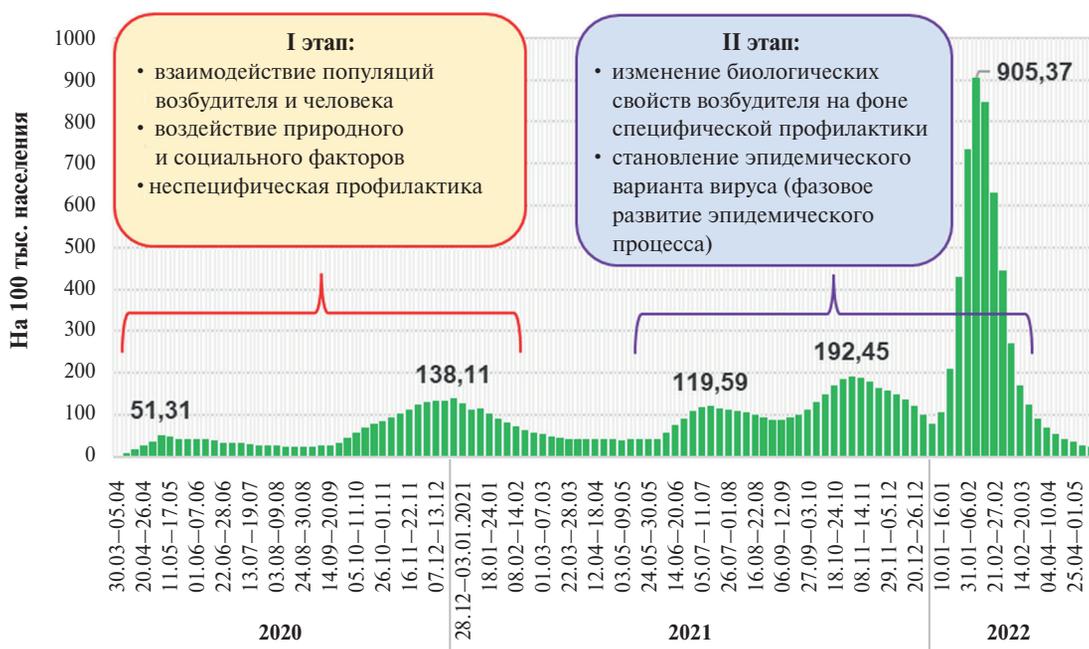


Рис. 1. Динамика заболеваемости COVID-19 в Российской Федерации, 2020–2022 гг., на 100 тыс. населения

256

ни, %: в первый период 4,5; во второй — 3,1; в третий — 2,6; в четвертый — 2,2; в пятый период — 0,4. При анализе клинических форм COVID-19 на территории РФ по периодам подъема заболеваемости установлено, что на протяжении четырех периодов роста преобладал диагноз пневмонии — в $83,7 \pm 5,8\%$ случаев, диагноз ОРВИ встречался в $16,3 \pm 6,1\%$ случаев, а в пятый период подъема заболеваемости произошло смещение в структуре клинических форм: ОРВИ — 71,0%, пневмонии — 29%. Можно предположить, что данная тенденция связана с совершенствованием тактики лечения и диагностики больных коронавирусной инфекцией, а также с ослаблением патогенных свойств вируса.

Поскольку лечение COVID-19 в основном симптоматическое, а программа массовой вакцинации в мире далека от завершения, оперативное обнаружение SARS-CoV-2 — один из ключевых факторов в борьбе с пандемией. Поэтому возникает острая необходимость в чувствительных и недорогих методах диагностики COVID-19 для массового скрининга.

В связи с этим специалистами ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (ЦНИИ эпидемиологии) были разработаны следующие тест-системы.

1. Создана тест-система 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. С помощью данной тест-системы можно проводить диагностику на SARS, MERS, SARS-CoV-2.

2. 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. Особенность технологии — 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.

3. Разработано и налажено производство набора реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом ОТ-ИТ «АмплиСенс® SARS-CoV-2-ИТ» (№ РЗН 2021/13357 от 03.02.2021). Прогрессивная технология петлевой изотермической амплификации (ИТ) позволяет исследовать образцы быстрее, чем в ПЦР. Однако ни в РФ, ни в мире ИТ, 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. Один из ключевых компонентов в наборе реагентов для создания тест-систем на основе метода ИТ нуклеиновых кислот является Bst-полимераза, поэтому важнейшей задачей было получение фермента отечественного производства, не уступающего по качеству зарубежным аналогам. Меньше чем за 4 мес (2020–2021 гг.) в ЦНИИ эпидемиологии было налажено серийное промышленное производство этого фермента. Отечественная технология производства Bst-полимеразы позволяет получать фермент, обладающий межсерийной воспроизводимостью качественных и количественных характеристик. Создание на базе ЦНИИ эпидемиологии 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 значимо и то, что разработка набора реагентов «АмплиСенс® SARS-CoV-2-ИТ» заложила фундамент нового научно-практического направления — создание и производство наборов реагентов на основе метода ИТ.

4. Разработана 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. В начале 2021 г. после появления штамма Alpha вируса SARS-CoV-2 Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов

и медикаментов США предупредило, что новый вариант SARS-CoV-2 способен «уходить» от детекции рядом тест-систем. 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, все они выявляются данной панелью.

5. Разработан и зарегистрирован набор реагентов AmpliSens® SC2-IT. Набор предназначен для качественного определения РНК SARS-CoV-2 в биологическом материале (мазках 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.

Важная задача для осуществления эпидемиологического надзора — оценка динамики циркулирующих известных и новых геновариантов SARS-CoV-2 на территории РФ. 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, которая содержит информацию о нуклеотидных последовательностях вируса SARS-CoV-2 и их мутациях, распространенных в тех или иных регионах РФ, и может быть использована для хранения, систематизации и выборки данных для выявления мутаций, определения штаммов вирусов и проведения оперативного мониторинга мутационной изменчивости вируса SARS-CoV-2. Молекулярно-генетические исследования выступают 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 [12–14].

Молекулярно-генетический мониторинг мутационной изменчивости коронавирусов, выявленных на терри-

тории РФ, осуществляется с декабря 2020 г. при обнаружении первого случая «завоза» (28 декабря) геноварианта Alpha (B.1.1.7).

Всего в национальной базе данных VGARus зарегистрировано 133 925 геномных последовательностей вируса SARS-CoV-2 (данные на 17 мая 2022 г.), полученных в результате полногеномного и фрагментного секвенирования, из них 67 209 (50,2%) полногеномных, 66 209 (49,8%) фрагментных сиквенсов. Среди загруженных полногеномных последовательностей 112 344 (86,2%) относится по классификации ВОЗ (согласно пересмотру от 11 апреля 2022 г.) к вариантам VOCs и VOIs, из них: к варианту Alpha — 746 (1,1%) последовательностей; Beta — 54 (0,1%); Gamma — 28 (< 0,1%); Delta — 33 707 (50,2%); к варианту Omicron — 23 237 (34,6%). 9437 (14,2%) загруженных последовательностей не относится к вариантам VOCs и VOIs.

Геновариант Alpha был распространен на территории РФ 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. Геновариант Omicron обнаружен в стране в декабре 2021 г. и с января 2022 г. является доминирующим на территории РФ. Динамика циркуляции геновариантов вируса SARS-CoV-2 представлена на рис. 2.

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%) образцов классифицированы как геновариант B.1.1.523; 1330 (1,98%) — как B.1.1.317; 3907 (5,81%) — как B.1.1; 746 (1,11%) — как Alpha (B.1.1.7); 3560 (5,30%) — как другие геноварианты; 23 237 (34,57%) — Omicron (B.1.1.529 + BA*); 33707 (50,15%) образцов — Delta (B.1.617.2 + AY*) (рис. 3).

Генетический вариант Delta (B.1.617.2 + AY*) с мая по декабрь 2021 г. превалировал на территории РФ — его доля среди всех выявленных вариантов составляла до 100%. Доминирующим во все месяцы наблюдения

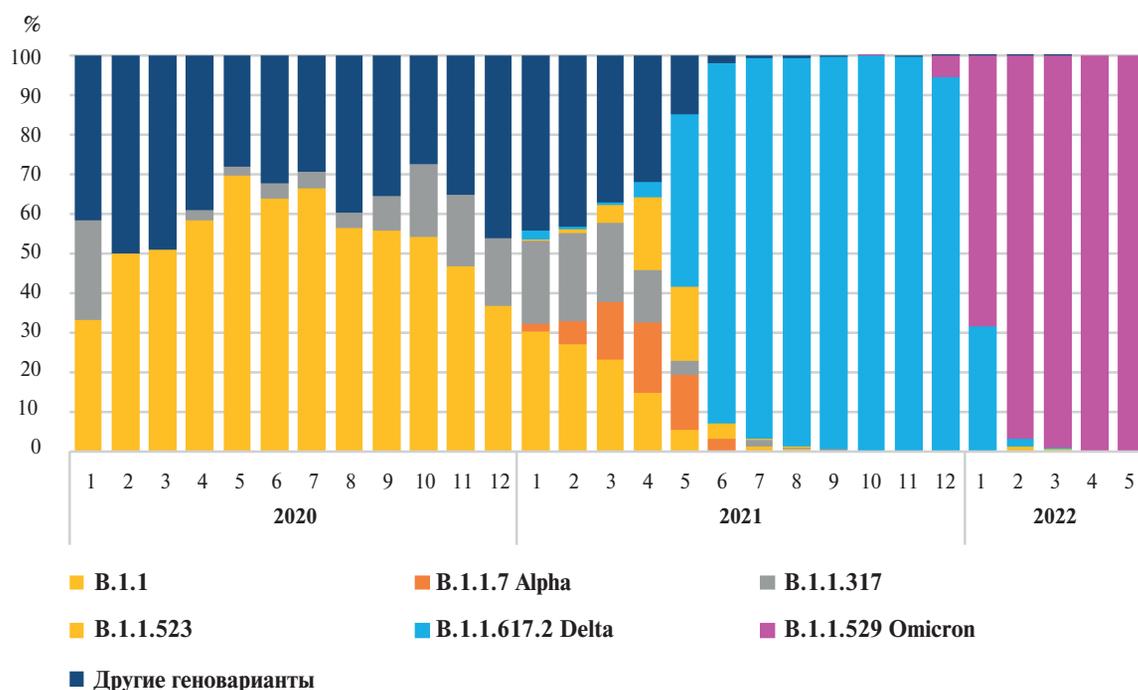


Рис. 2. Динамика геновариантов SARS-CoV-2 на территории Российской Федерации, 2020–2022 гг.

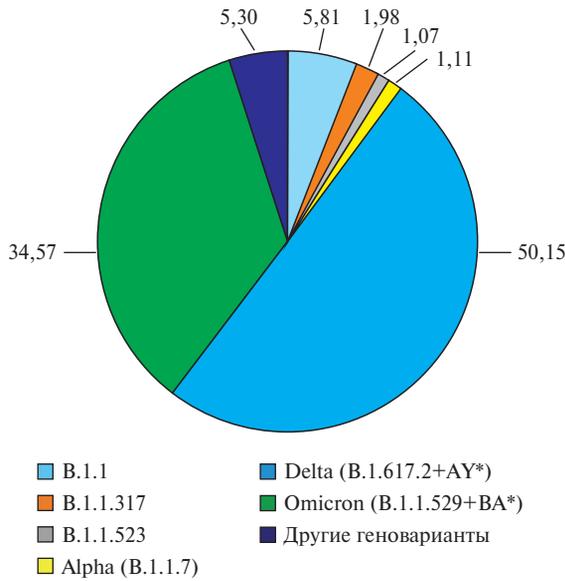


Рис. 3. Структура геновариантов в образцах биоматериала на территории Российской Федерации, по данным платформы VGARus, дата забора — с 28 декабря 2020 по 17 мая 2022 г., %

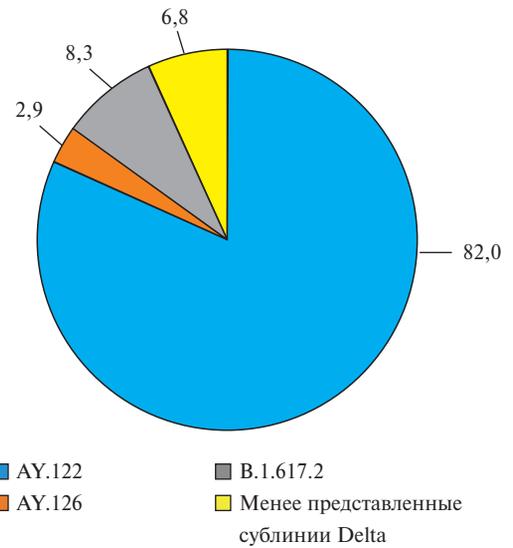


Рис. 4. Структура субвариантов линии Delta (B.1.617.2 + AY*), выделенных в Российской Федерации, по данным платформы VGARus, %

258

с момента начала регистрации геноварианта Delta являлся вариант, которому с 26 ноября 2021 г. классификатор Pangolin присвоил название AY.122 (82,0%).

Помимо AY.122 наиболее часто встречались такие субварианты Delta, как «материнский» B.1.617.2 (8,3%), AY.126 (2,9%) и др. Прочие субварианты представлены единичными образцами и составляли суммарно 6,8% от всех последовательностей Delta. Всего на территории РФ выделено 117 (без «материнской» линии) сублиний геноварианта Delta (рис. 4).

Вариант Omicron начал стремительное распространение с декабря 2021 г., и в настоящее время он полностью доминирует на территории РФ (100% всех исследованных образцов).

Анализ данных национальной базы VGARus позволил выявить диссоциацию генетической линии Omicron на территории РФ 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, на сегодняшний день составляя 0,8% в общей структуре популяции Omicron. На долю других менее значимых субвариантов генетической линии Omicron приходится 8,2%. Следует отметить, что в структуре линии Omicron (B.1.1.529 + BA*) с 1 марта 2022 г. начал преобладать субвариант BA.2, что по времени совпало со снижением уровня заболеваемости COVID-19. В общей структуре на сегодняшний день он занимает свыше 80% (рис. 5).

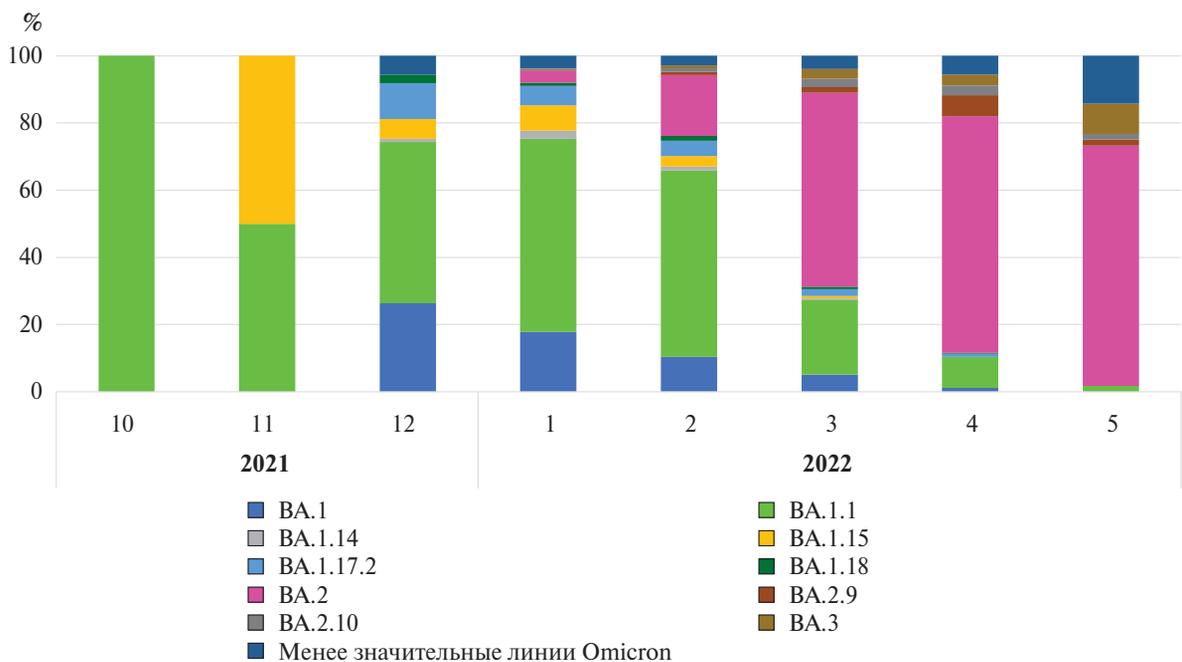


Рис. 5. Динамика субвариантов линии Omicron (B.1.1.529 + BA*), выделенных в Российской Федерации, по данным национальной базы VGARus, %

Еще одна особенность реагирования на пандемию COVID-19 — широкое использование цифровых методов для выявления контактных лиц, передачи и контроля тестирования граждан, формирования кодов здоровья и QR-кодов вакцинации. Специалистами ЦНИИ эпидемиологии в рамках постановления Правительства РФ от 27.03.2021 № 452, распоряжения Правительства РФ от 16.03.2020 № 635-р (в ред. от 10.12.2021) создана интеграционная платформа SOLAR для быстрой передачи результатов ПЦР-исследований всем заинтересованным гражданам РФ. Время передачи составляет менее 60 мин с момента выгрузки информации в базу данных. В настоящий момент к этой платформе подключено более 1 тыс. 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 приложение выгружено более 50 тыс. результатов.

Обсуждение

Развитие коронавирусной инфекции COVID-19 в очередной раз подтвердило правильность теории академика В.Д. Белякова, согласно которой основу развития эпидемического процесса составляет фазовое изменение гетерогенности биологических свойств взаимодействующих популяций возбудителя и человека, основанное на обратных отрицательных связях в процессе саморегуляции, при этом важное значение играет роль социальных и природных факторов. В соответствии с теорией саморегуляции паразитарных систем изменения связаны не только с генетической вариабельностью, но и с другими характеристиками возбудителя: при появлении новых геновариантов вирус SARS-CoV-2 стал менее патогенным для человека, но более контагиозным. Это обстоя-

тельство является важным не только для теоретической, но и для практической эпидемиологии, так как дает возможность прогнозировать возможные направления развития эпидемической ситуации.

Заключение

Пандемия COVID-19 дала огромный импульс научным исследованиям в области эпидемиологии, клиники, молекулярно-генетических методов диагностики, биоинформатики и цифровых технологий, что позволяет с большей точностью и оперативно отслеживать ситуацию на территории РФ и своевременно принимать эффективные управленческие решения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена за счет бюджетных средств организации по месту работы авторов.

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

Участие авторов. В.Г. Акимкин — разработка концепции исследования; Т.А. Семененко — редактирование текста статьи; С.В. Углева — разработка концепции исследования, написание текста, редактирование статьи на этапе подготовки к публикации; Д.В. Дубоделов — подбор методик; С.Н. Кузин — разработка концепции исследования; С.Б. Яцышина — подбор методик; К.Ф. Хафизов — подбор методик; В.В. Петров — подбор методик; А.С. Черкашина — подбор методик; Г.А. Гасанов — статистическая обработка материала; С.Х. Сванадзе — статистическая обработка материала. Все авторы внесли значимый вклад и одобрили рукопись перед публикацией.

259

ЛИТЕРАТУРА

1. COVID-19: научно-практические аспекты борьбы с пандемией в Российской Федерации / под ред. д-ра мед. наук, проф. А.Ю. Поповой. — Саратов: Амрит, 2021. — 608 с. [COVID-19: nauchno-prakticheskie aspekty bor'by s pandemiej v Rossijskoj Federacii / pod red. d-ra med. nauk, prof. A.Yu. Popovoj. Saratov: Amirit; 2021. 608 s. (In Russ.)]
2. Акимкин В.Г., Кузин С.Н., Семененко 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. *Infekc. Bolezni (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. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii (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 иммунобиологии*. — 2021. — № 5. — С. 497–511. [Akimkin VG, Kuzin SN, Kolosovskaya EN, et al. Assessment of the COVID-19 epidemiological situation in St. Petersburg. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology = Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 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. [Zadoroshnyi 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. 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. — Т. 19. — № 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. *Infekts. Bolezni (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. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii (Problems of Particularly Dangerous Infections)*. 2020;3:27–35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-27-35>
 10. Беляков В.Д. Внутренняя регуляция эпидемического процесса (ответы на замечания и вопросы, поднятые при обсуждении теории) // *Журнал микробиологии*. — 1987. — № 10. — С. 78–89. [Belyakov VD. Vnutrennyaya regulyaciya epidemicheskogo processa (otvety na zamechaniya i voprosy, podnyaty pri obsuzhdenii teorii). *Zhurnal Mikrobiologii*. 1987;10:78–89. (In Russ.)]
 11. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., и др. Само-регуляция паразитарных систем. — Ленинград: Медицина, 1987. [Belyakov VD, Golubev DB, Kaminskij GD, i dr. *Samo-regulyaciya parazitarnyh sistem*. Leningrad: Medicina; 1987. (In Russ.)]
 12. Kapteleva VV, Bukharina AY, Shipulina OY, et al. Case report: change of dominant strain during dual SARS-CoV-2 infection. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):959. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06664-w>
 13. 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. — Т. 66. — № 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 (Voprosy Virusologii)*. 2021;66(4):269–278. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-72>
 14. Проект VGARus (Virus Genome Aggregator of Russia) — российской платформы агрегации информации о геномах вирусов. Available from: <https://genome.crie.ru/app/index> (accessed: 28.05.2022).

260

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Углева Светлана Викторовна, д.м.н., доцент [Svetlana V. Ugleva, MD, PhD, Associate Professor]; **адрес:** 11123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а [address: 3a, Novogireevskaya str., 11123, Moscow, Russia]; **e-mail:** uglevas@bk.ru, **SPIN-код:** 8840-5814, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1322-0155>

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

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

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

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>

Яцьшина 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>

Хафизов Камиль 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>

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

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>

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

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

В.В. Быков^{1, 2}, А.И. Венгеровский², В.В. Удут³¹ ООО «Инновационные фармакологические разработки»,
Томск, Российская Федерация² Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Российская Федерация³ Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Томск, Российская Федерация

Взаимосвязь воспаления и нарушений гемостаза при сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваниях

Тромбоз и воспаление взаимно активируются при воспалительных, сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваниях. Тромбоз сопровождается развитием воспаления и изменениями иммунного ответа, при воспалении активируется гемостаз и формируются внутрисосудистые тромбы. При совместном применении противовоспалительных и антитромботических средств нередко возникают побочные эффекты, например, нестероидные противовоспалительные средства вызывают образование язв в желудке, осложненных кровотечением. В патогенезе тромбоза и воспаления большое значение имеет дисфункция сосудистого эндотелия, и разработка лекарственных средств, улучшающих функции эндотелия, представляется перспективным подходом для предотвращения тромботических событий, являющихся следствием воспаления или инфекционного заболевания.

Ключевые слова: артериальный и венозный тромбоз, воспаление, сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Быков В.В., Венгеровский А.И., Удут В.В. Взаимосвязь воспаления и нарушений гемостаза при сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваниях. *Вестник РАМН.* 2022;77(4):261–266. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2124>

261

Введение

Активация системы гемостаза при воспалении (иммунотромбоз) обусловлена взаимодействием иммунных клеток с нейтрофилами, макрофагами, тромбоцитами и эндотелием сосудов и направлена на ограничение распространения воспалительного фактора в организме. Иммунотромбоз при сердечно-сосудистых заболеваниях может сопровождаться разрывом атеросклеротических бляшек, тромбоэмболией легочной артерии, инфарктом миокарда и ишемическим инсультом. При инфекционной патологии тромбоциты презентуют антигены бактерий нейтрофилам и дендритным клеткам, которые активируют все звенья гемостаза. Вирусы стимулируют

образование тромбина. Применяемые в настоящее время антитромботические средства недостаточно эффективно препятствуют развитию иммунотромбоза [1–4]. Более перспективно применение средств с противовоспалительной и антитромботической активностью, оказывающих эндотелийпротективное действие.

Тромбоз, вызванный воспалением

Образование тромбов при воспалении сопровождается нарушением кровотока, эндотелиальной дисфункцией и полиорганной недостаточностью. Известно несколько механизмов развития иммунотромбоза.

V.V. Bykov^{1, 2}, A.I. Vengerovskii², V.V. Udut³¹ Innovative Pharmacological Research LLC, Tomsk, Russian Federation² Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation³ Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

The Relationship between Inflammation and Hemostasis Disorders in Cardiovascular and Infectious Diseases

Thrombosis and inflammation develop concomitantly during inflammatory, cardiovascular and infectious diseases. Thrombosis induces inflammation and immune system disruption, while inflammation leads to increased hemostasis a vascular thrombosis. Combined use of anti-inflammatory and antithrombotic drugs often leads to adverse effects, for example, nonsteroidal anti-inflammatory drugs induce gastric ulcers, aggravated by bleeding. Vascular endothelial dysfunction plays an important role in the development of thrombosis and inflammation, therefore, research and development of drugs improving endothelial function is a promising approach to preventing thrombotic events arising from inflammation or infectious disease.

Keywords: thromboinflammation, venous thrombosis, inflammation, cardiovascular diseases

For citation: Bykov VV, Vengerovskii AI, Udut VV. The Relationship between Inflammation and Hemostasis Disorders in Cardiovascular and Infectious Diseases. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(4):261–266. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2124>

Нейтрофилы и тромбоциты взаимодействуют с бактериями при участии Toll-подобных, Nod-подобных и лектиновых рецепторов типа C [5]. Тромбоциты фиксируют антигены на мембране и презентуют их нейтрофилам [6]. Нейтрофилы активируются и для уничтожения бактерий образуют нейтрофильную внеклеточную ловушку — фибриллярную структуру, содержащую хроматин, — ядерную ДНК и гистоны. Хроматин связывает миелопероксидазу и эластазу гранул нейтрофилов [7]. Нейтрофильные ловушки активируют фактор Виллебранда, участвующий в адгезии и агрегации тромбоцитов. Для стабилизации тромбоцитарного тромба необходимы гистоны [8]. Эластаза нейтрофилов катализирует протеолиз ингибитора тканевого тромбопластина и усиливает образование тромбина [9]. На отрицательно заряженных молекулах ДНК нейтрофильных ловушек активируется фактор Хагемана [10]. Тромбоциты презентуют антигены дендритным клеткам, которые вызывают опосредованный Т-лимфоцитами адаптивный иммунный ответ [11].

Другой механизм иммунотромбоза заключается в экспрессии гликопротеинового рецептора на мембране нейтрофилов в зоне воспаления. Этот рецептор связывается с Р-селективным тромбоцитом. Такое взаимодействие приводит к взаимной активации нейтрофилов и тромбоцитов [12]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в крови определяется высокий уровень растворимого Р-селектина, его количество прямо коррелирует с риском инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смерти [13].

Помимо прямых межклеточных контактов тромбоциты и нейтрофилы взаимодействуют с помощью растворимых молекул. Активированные нейтрофилы высвобождают везикулы, содержащие арахидоновую кислоту. Тромбоциты поглощают везикулы и синтезируют из арахидоновой кислоты фактор агрегации — тромбоксан А2 [14].

Важным механизмом взаимодействия воспаления и тромбоза является система комплемента [15]. Белки системы комплемента (С1q, С3, С3а, С5а) активируются на мембране тромбоцитов [16].

Макрофаги, разрушенные каспазой-1 (пироптоз), выделяют интерлейкины (ИЛ) — ИЛ-1β и ИЛ-18 и тканевый фактор активации тромбоцитов [17]. Далее тканевый фактор активируется каспазой-11, газодермином, протеин-дисульфид-изомеразой тромбоцитов и поврежденных эндотелиальных клеток [18].

Тромбоциты и нейтрофилы взаимодействуют по принципу обратной связи. Нейтрофилы выделяют антимикробные пептиды кателицидины. Они стимулируют дегрануляцию тромбоцитов и высвобождение провоспалительных медиаторов, таких как амфотерин и ИЛ-1β [19]. Кроме того, кателицидины нейтрофилов активируют моноциты, рецепторы формилпептида-2 эндотелия артерий и вызывают атеросклероз [20].

Таким образом, при воспалении активируются все звенья свертывающей системы крови — тромбоциты, внешний и внутренний пути коагуляционного гемостаза.

Воспаление, вызванное тромбозом

Тромбин активирует ИЛ-1α. Этот цитокин является фактором врожденного иммунитета и выделяется тромбоцитами, макрофагами и кератиноцитами. В костном мозге он усиливает тромбоцитопоэз [21]. Тромбоциты, погибающие при воспалении, быстро, в течение нескольких часов, заменяются на новые клетки. Классический путь

продукции тромбоцитов, стимулируемой тромбопоэтином, требует нескольких дней. При воспалении в костном мозге активируются гемопоэтические стволовые клетки, ускоряется их дифференцировка в миелоидные клетки и мегакариоциты [22].

Иммунотромбоз препятствует распространению не только бактерий, но и вирусов [23]. При вирусных заболеваниях повышается выход тромбоцитов и нейтрофилов в микроциркуляторное русло [24]. Тромбоциты активируются после присоединения низкоаффинного рецептора FcγRIIA иммунного комплекса, состоящего из вирусных антигенов и иммуноглобулина G, что становится стимулом к образованию тромбина [25]. При воспалении тромбоциты активируют нейтрофилы с помощью интегринов αIIb и αM, хемокинов CCL5, CXCL4, CXCL5, MIF и серотонина [26]. Активированные нейтрофилы задерживаются в местах тромбоза, количество нейтрофилов увеличено в артериальных и венозных тромбах у пациентов, перенесших инфаркт миокарда или ишемический инсульт [27].

Венозный иммунотромбоз

Венозный иммунотромбоз обусловлен уменьшением скорости кровотока, напряжения сдвига и гиперкоагуляцией [28]. Образование тромба в венах усиливается при воспалении [29]. В зоне воспаления ядерный фактор κB повышает секрецию провоспалительных цитокинов и взаимодействие молекул клеточной адгезии с лейкоцитами [30].

При снижении скорости венозного кровотока и стазе крови усиливаются иммунные реакции вследствие развивающейся гипоксии. В условиях гипоксии активируется фактор 1α, увеличивающий экспрессию Nod-подобного белка инфламмосом NLRP3 в эндотелиальных клетках и секрецию ИЛ-1β [31]. Гистамин тучных клеток стимулирует выделение из эндотелия телец Вейбеля–Паладе, содержащих фактор Виллебранда и Р-селектин [32]. Эти молекулы адгезии вызывают хемотаксис тромбоцитов, нейтрофилов и моноцитов [33]. При низкой скорости кровотока нейтрофилы при участии гликопротеинового лиганда Р-селектина-1 (PSGL1) и хемокинового рецептора CXCR2 формируют нейтрофильную ловушку [34]. Для ее образования необходим также ядерный негистоновый белок амфотерин. Он взаимодействует с рецепторами расширенного гликозилирования RAGE и Toll-подобными рецепторами типа 2 и 4 и повышает экспрессию моноцитарного тканевого фактора [29]. Амфотерин активирует внешний и внутренний пути коагуляционного гемостаза и вызывает образование стабильного фибринового тромба. Нейтрофильные ловушки разрушаются ДНКазой I типа [35]. Для предотвращения венозных тромбозов перспективно создание лекарственных средств, разрушающих нейтрофильные ловушки и амфотерин.

Таким образом, установлено множество взаимных связей между воспалением и тромбозом, которые ограничивают распространение бактерий и вирусов или способствуют их скорейшей элиминации из организма [36].

Связь воспаления и тромбоза при сердечно-сосудистых заболеваниях

Связь между воспалением и тромбозом подтверждается клиническими данными о высокой частоте развития

инфаркта миокарда и ишемического инсульта при системных инфекциях независимо от типа инфицирующего агента [37]. Повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний на фоне инфекций обусловлен активацией иммунитета [38]. Некоторые вирусы могут непосредственно активировать гемостаз [39].

При воспалении белки системы комплемента C3 и C5 активируют тканевый тромбопластин и внешний путь коагуляционного гемостаза [40]. У пациентов с высоким содержанием комплемента C3 в плазме возрастает риск развития тромбозов [41].

Помимо нейтрофилов в развитии иммунотромбоза участвуют эозинофилы. В клинических исследованиях установлено, что при росте количества эозинофилов увеличивается риск тромбоза. Частота тромбозов значительно повышается при синдроме Чарга–Стросса (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом) и идиопатическом гиперэозинофильном синдроме [42]. Большое количество эозинофилов находится в тромбах коронарных артерий у пациентов с инфарктом миокарда. Риск тромбоза, вызванного разрушением эндотелия у мышей линии C57BL/6J, снижается при дефиците эозинофилов в крови [43]. Эозинофилы являются источником активированного тканевого тромбопластина и поддерживают агрегацию тромбоцитов с помощью внеклеточных эозинофильных ловушек [43]. При участии арахидонат-12,15-липоксигеназы эозинофилы образуют фосфолипидную поверхность, на которой активируется тромбин. Во взаимной активации эозинофилов и нейтрофилов участвует P-селектин [43].

Связь воспаления и тромбоза при атеросклерозе

В патогенезе атеросклероза участвуют нейтрофилы и эозинофилы. Нейтрофилы поступают в атеросклеротическую бляшку с помощью гликопротеина Iba и интегрина α IIb β 3, тромбоциты, нейтрофилы и эозинофилы — при участии комплексов GPIIb/IIIa — фактор Виллебранда и GPVI—коллаген [26]. Лиганд CD40 тромбоцитов, активируя клетки эндотелия, вызывает адгезию моноцитов и нейтрофилов. Ее поддерживают тромбоцитарные хемокины CCL5—CXCL4 [44].

При ишемической болезни сердца содержание катионного белка эозинофилов в плазме положительно коррелирует с выраженностью атеросклероза [45]. У мышей с дефицитом эозинофилов замедляется рост атеросклеротических бляшек и ослабляется адгезия тромбоцитов к эндотелию [43]. Тромбы коронарных артерий и сосудов головного мозга содержат много эозинофилов [46]. В атеросклеротических бляшках повышена экспрессия эозинофильного хемокина эотаксина (CCL11) [47].

Препарат рекомбинантных моноклональных антител к P-селектину инклакумаб снижает повреждение сердца при инфаркте миокарда без подъема сегмента ST [46].

Большую роль в атеротромбозе играет интегрин α 9 β 1 нейтрофилов, при его дефиците ослабляются стимулированное тромбоцитами образование нейтрофильных ловушек, агрегация тромбоцитов, выделение ими катепсина G и частота артериальных тромбозов [49]. Катепсин G поддерживает активацию тромбоцитов и адгезию миелоидных клеток к эндотелию артерий [50]. Кроме того, противомикробный кателицидин LL37/CRAMP нейтрофилов активирует тромбоциты с помощью гликопротеина VI [19]. Активированные тромбоциты при участии

амфотерина и иммуноглобулинов RAGE повышают формирование нейтрофильных ловушек [29]. Амфотерин также активирует рецепторы TLR4—MyD88 тромбоцитов, что увеличивает их агрегацию. Ингибирование амфотерина препятствует образованию артериальных тромбов [51].

В дестабилизацию атеросклеротической бляшки вносит вклад дезаминаза аргинина типа 4 нейтрофилов и эозинофилов [52]. Этот фермент стимулирует образование нейтрофильных ловушек. При ингибировании дезаминазы аргинина типа 4 частота атеротромбоза снижается [52]. Нейтрофильные ловушки активируют компоненты системы комплемента, повреждающие эндотелий и активирующие тромбоциты [53]. Соответственно, дефицит комплемента C3 сопровождается уменьшением содержания фактора системы RAS белка RAP1B, что тормозит активацию тромбоцитов [54].

Таким образом, иммунотромбоз является защитным механизмом для сдерживания вторжения и распространения патогенных факторов. Чрезмерная активация иммунотромбоза значительно повышает риск тромботических событий, особенно при сердечно-сосудистых заболеваниях. По этой причине иммунотромбоз является серьезной клинической проблемой, ее решение видится в применении лекарственных средств со сбалансированным противовоспалительным и антитромботическим действием, не вызывающих иммуносупрессию и кровотечения. Некоторые антитромботические средства оказывают противовоспалительное действие [55], в свою очередь, известны противовоспалительные средства с антитромботическими свойствами [56].

В эксперименте на мышцах с дефицитом апополипротеина E антикоагулянт ривароксабан снижал прогрессирование атеросклероза. На модели ишемии-реперфузии миокарда ривароксабан как ингибитор фактора X свертывания крови уменьшал экспрессию провоспалительных ИЛ-1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α [55]. В клинических испытаниях также установлены противовоспалительный и противоатеросклеротический эффекты ривароксабана. У пациентов с суправентрикулярной аритмией ривароксабан снижал концентрацию ИЛ-6 и C-реактивного белка в плазме [57].

В механизмах тромбоза и воспаления участвуют рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PAR). Они локализованы в тромбоцитах, лейкоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках и функционируют после протеолитического расщепления сериновыми протеазами — фактором X и тромбином. При активации рецепторов PAR1 и PAR2 возрастает продукция ИЛ-6 и ИЛ-8, хемокина CCL2 и молекул адгезии в эндотелиальных клетках, что способствует агрегации тромбоцитов, развитию воспаления и образованию атеросклеротических бляшек [58]. У мышей линии Rep-TG с высоким уровнем ренина в плазме ривароксабан уменьшал экспрессию рецепторов PAR2, активированных фактором X, и в результате препятствовал повышению артериального давления [59].

Антиагреганты группы антагонистов пуриновых рецепторов P2Y12 обладают противовоспалительной активностью [60]. Тикагрелор снижал концентрацию ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α в плазме пациентов с сахарным диабетом, перенесших инфаркт миокарда без подъема сегмента ST [61]. Ацетилсалициловая кислота в дозах 75–125 мг/сут ингибирует циклооксигеназу-1 тромбоцитов и снижает синтез провоспалительных простагландинов и тромбоксана A2, уменьшает накопление лейкоцитов в очаге воспаления [62].

У больных в постинфарктном периоде активируются зависимые от ИЛ-1 β мобилизация костномозгового кроветворения и дифференцировка в селезенке клеток-предшественников в моноциты [63]. Применение противовоспалительных средств может предотвращать развитие ишемии миокарда [56]. У пациентов с перенесенным инфарктом миокарда и повышенной концентрацией С-реактивного белка в плазме препарат моноклональных антител против ИЛ-1 β канакиумаб в комбинации с антиагрегантными и антигипертензивными средствами значительно снижал риск повторного инфаркта. При применении колхицина сразу после развития инфаркта миокарда значительно уменьшался риск повторного инфаркта и мозгового инсульта. Колхицин тормозит образование внеклеточных нейтрофильных ловушек и активацию нейтрофилов, что предотвращает активацию каспазы 1 и синтез ИЛ-1 β и ИЛ-18 [64]. Применение колхицина у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе сопровождалось уменьшением концентрации цитозольного Nod-подобного рецептора, ИЛ-18 и активности миелопероксидазы нейтрофилов. У этих больных также становился меньше уровень тромбоцитарного гликопротеина VI, усиливающего вызванную коллагеном активацию и агрегацию тромбоцитов.

Результаты клинических испытаний подтверждают концепцию, что применение противовоспалительных средств может предотвращать развитие инфаркта миокарда и ишемического инсульта.

Многообещающе выглядит коррекция эндотелиальной дисфункции при иммунотромбозе и воспалении. Новый антиагрегант стимулятор растворимой гуанилатциклазы, производное индолинона (шифр — GRS), устранял дисфункцию эндотелия у крыс после экспериментального инфаркта миокарда и ишемического ин-

сульта [65, 66]. Соединение GRS не оказывает прямого противовоспалительного действия, но способно уменьшать последствия воспаления — дисфункцию эндотелия и агрегацию тромбоцитов.

Заключение

В патогенезе сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний участвуют иммунотромбоз и воспаление на фоне тромбоза. Для терапии этих заболеваний перспективно применение лекарственных средств с противовоспалительным и антитромботическим действием. Эти средства не должны вызывать иммуносупрессию и кровотечения. Более безопасным выглядит применение соединений, способных оказывать антиагрегантное действие и снижать эндотелиальную дисфункцию.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа проведена на бюджетные средства организаций по месту работы авторов.

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

Участие авторов. В.В. Быков — анализ источников литературы, формулирование заключения, написание статьи; А.И. Венгеровский — редактирование текста, формулирование заключения, написание статьи; В.В. Удут — проверка и редактирование текста. Все авторы внесли значимый вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию текста перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

- Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, et al. Acute Cor Pulmonale in Critically Ill Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2020;382(21):e70. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010459>
- Cui S, Chen S, Li X, et al. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421–1424. doi: <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
- Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thromb Res.* 2020;191:148–150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>
- Poissy J, Goutay J, Caplan M, et al. Pulmonary Embolism in Patients with COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184–186. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430>
- Hottz ED, Lopes JF, Freitas C, et al. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation. *Blood.* 2013;122(20):3405–3414. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-504449>
- Nicolai L, Schiefelbein K, Lipsky S, et al. Vascular surveillance by haplotactic blood platelets in inflammation and infection. *Nat Commun.* 2020;11(1):5778. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19515-0>
- von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med.* 2012;209(4):819–835. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20112322>
- Semeraro F, Ammolto CT, Morrissey JH, et al. Extracellular histones promote thrombin generation through platelet-dependent mechanisms: involvement of platelet TLR2 and TLR4. *Blood.* 2011;118(7):1952–1961. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2011-03-343061>
- Massberg S, Grahl L, von Bruehl ML, et al. Reciprocal coupling of coagulation and innate immunity via neutrophil serine proteases. *Nat Med.* 2010;16(8):887–896. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2184>
- Noubouossie DF, Reeves BN, Strahl BD, et al. Neutrophils: back in the thrombosis spotlight. *Blood.* 2019;133(20):2186–2197. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-862243>
- Verschoor A, Neuenhahn M, Navarini AA, et al. A platelet-mediated system for shuttling blood-borne bacteria to CD8 α ⁺ dendritic cells depends on glycoprotein GPIb and complement C3. *Nat Immunol.* 2011;12(12):1194–1201. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2140>
- Sreeramkumar V, Adrover JM, Ballesteros I, et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science.* 2014;346(6214):1234–1238. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1256478>
- Blann AD, Nadar SK, Lip GY. The adhesion molecule P-selectin and cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2003;24(24):2166–2179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.08.021>
- Rossaint J, Kühne K, Skupski J, et al. Directed transport of neutrophil-derived extracellular vesicles enables platelet-mediated innate immune response. *Nat Commun.* 2016;7:13464. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms13464>
- Schmidt CQ, Verschoor A. Complement and coagulation: so close, yet so far. *Blood.* 2017;130(24):2581–2582. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-10-811943>
- Peerschke EI, Yin W, Ghebrehiwet B. Complement activation on platelets: implications for vascular inflamma-

- tion and thrombosis. *Mol Immunol.* 2010;47(13):2170–2175. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2010.05.009>
17. Wu C, Lu W, Zhang Y, et al. Inflammasome Activation Triggers Blood Clotting and Host Death through Pyroptosis. *Immunity.* 2019;50(6):1401–1411.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.003>
 18. Yang X, Cheng X, Tang Y, et al. Bacterial Endotoxin Activates the Coagulation Cascade through Gasdermin D-Dependent Phosphatidylserine Exposure. *Immunity.* 2019;51(6):983–996.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.11.005>
 19. Pircher J, Czermak T, Ehrlich A, et al. Cathelicidins prime platelets to mediate arterial thrombosis and tissue inflammation. *Nat Commun.* 2018;9(1):1523. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03925-2>
 20. Döring Y, Drechsler M, Wantha S, et al. Lack of neutrophil-derived CRAMP reduces atherosclerosis in mice. *Circ Res.* 2012;110(8):1052–1056. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.112.265868>
 21. Burzynski LC, Humphry M, Pyriklou K, et al. The Coagulation and Immune Systems Are Directly Linked through the Activation of Interleukin-1 α by Thrombin. *Immunity.* 2019;50(4):1033–1042.e6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.03.003>
 22. Pietras EM. Inflammation: a key regulator of hematopoietic stem cell fate in health and disease. *Blood.* 2017;130(15):1693–1698. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-780882>
 23. Schönrich G, Raftery MJ. Neutrophil Extracellular Traps Go Viral. *Front Immunol.* 2016;7:366. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00366>
 24. Jenne CN, Wong CH, Zemp FJ, et al. Neutrophils recruited to sites of infection protect from virus challenge by releasing neutrophil extracellular traps. *Cell Host Microbe.* 2013;13(2):169–180. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.01.005>
 25. Boilard E, Paré G, Rousseau M, et al. Influenza virus H1N1 activates platelets through Fc γ R1IA signaling and thrombin generation. *Blood.* 2014;123(18):2854–2863. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-515536>
 26. Wang Y, Gao H, Shi C, et al. Leukocyte integrin Mac-1 regulates thrombosis via interaction with platelet GPIIb. *Nat Commun.* 2017;8:15559. doi: <https://doi.org/10.1038/ncomms15559>
 27. Riegger J, Byrne RA, Joner M, et al. Histopathological evaluation of thrombus in patients presenting with stent thrombosis. A multicenter European study: a report of the prevention of late stent thrombosis by an interdisciplinary global European effort consortium. *Eur Heart J.* 2016;37(19):1538–1549. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv419>
 28. Mackman N. New insights into the mechanisms of venous thrombosis. *J Clin Invest.* 2012;122(7):2331–2336. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI60229>
 29. Stark K, Philippi V, Stockhausen S, et al. Disulfide HMGB1 derived from platelets coordinates venous thrombosis in mice. *Blood.* 2016;128(20):2435–2449. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-710632>
 30. Chiu JJ, Chien S. Effects of disturbed flow on vascular endothelium: pathophysiological basis and clinical perspectives. *Physiol Rev.* 2011;91(1):327–387. doi: <https://doi.org/10.1152/physrev.00047.2009>
 31. Gupta N, Sahu A, Prabhakar A, et al. Activation of NLRP3 inflammasome complex potentiates venous thrombosis in response to hypoxia. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(18):4763–4768. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1620458114>
 32. Ponomaryov T, Payne H, Fabritz L, et al. Mast Cells Granular Contents Are Crucial for Deep Vein Thrombosis in Mice. *Circ Res.* 2017;121(8):941–950. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311185>
 33. Subramaniam S, Jurk K, Hobohm L, et al. Distinct contributions of complement factors to platelet activation and fibrin formation in venous thrombus development. *Blood.* 2017;129(16):2291–2302. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-749879>
 34. Yago T, Liu Z, Ahamed J, McEver RP. Cooperative PSGL-1 and CXCR2 signaling in neutrophils promotes deep vein thrombosis in mice. *Blood.* 2018;132(13):1426–1437. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-850859>
 35. Brill A, Fuchs TA, Savchenko AS, Thomas GM, et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J Thromb Haemost.* 2012;10(1):136–144. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x>
 36. Yipp BG, Petri B, Salina D, et al. Infection-induced NETosis is a dynamic process involving neutrophil multitasking in vivo. *Nat Med.* 2012;18(9):1386–1393. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2847>
 37. Beristain-Covarrubias N, Perez-Toledo M, Thomas MR, et al. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models. *Front Immunol.* 2019;10:2569. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02569>
 38. Dalager-Pedersen M, Sogaard M, Schönheyder HC, et al. Risk for myocardial infarction and stroke after community-acquired bacteremia: a 20-year population-based cohort study. *Circulation.* 2014;129(13):1387–1396. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006699>
 39. Loo J, Spittle DA, Newnham M. COVID-19, immunothrombosis and venous thromboembolism: biological mechanisms. *Thorax.* 2021;76(4):412–420. doi: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216243>
 40. Landsem A, Fure H, Christiansen D, et al. The key roles of complement and tissue factor in Escherichia coli-induced coagulation in human whole blood. *Clin Exp Immunol.* 2015;182(1):81–89. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12663>
 41. Nørgaard I, Nielsen SF, Nordestgaard BG. Complement C3 and High Risk of Venous Thromboembolism: 80517 Individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem.* 2016;62(3):525–534. doi: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.251314>
 42. Gao SJ, Wei W, Chen JT, et al. Hyper eosinophilic syndrome presenting with multiple organ infiltration and deep venous thrombosis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(35):e4658. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004658>
 43. Marx C, Novotny J, Salbeck D, et al. Eosinophil-platelet interactions promote atherosclerosis and stabilize thrombosis with eosinophil extracellular traps. *Blood.* 2019;134(21):1859–1872. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019000518>
 44. Silvestre-Roig C, Braster Q, Wichapong K, et al. Externalized histone H4 orchestrates chronic inflammation by inducing lytic cell death. *Nature.* 2019;569(7755):236–240. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1167-6>
 45. Xia GL, Wang YK, Huang ZQ. The Correlation of Serum Myeloid-Related Protein-8/14 and Eosinophil Cationic Protein in Patients with Coronary Artery Disease. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4980251. doi: <https://doi.org/10.1155/2016/4980251>
 46. Novotny J, Oberdieck P, Titova A, et al. Thrombus NET content is associated with clinical outcome in stroke and myocardial infarction. *Neurology.* 2020;94(22):e2346–e2360. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009532>
 47. Pertiwi KR, de Boer OJ, Mackaaij C, et al. Extracellular traps derived from macrophages, mast cells, eosinophils and neutrophils are generated in a time-dependent manner during atherothrombosis. *J Pathol.* 2019;247(4):505–512. doi: <https://doi.org/10.1002/path.5212>
 48. Tardif JC, Tanguay JF, Wright SR, et al. Effects of the P-selectin antagonist inlacumab on myocardial damage after percutaneous coronary intervention for non-ST-segment elevation myocardial infarction: results of the SELECT-ACS trial. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(20):2048–2055. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.003>
 49. Dhanesha N, Nayak MK, Doddapattar P, et al. Targeting myeloid-cell specific integrin α 9 β 1 inhibits arterial thrombosis in mice. *Blood.* 2020;135(11):857–861. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2019002846>
 50. Ortega-Gomez A, Salvermoser M, Rossaint J, et al. Cathepsin G Controls Arterial But Not Venular Myeloid Cell Recruitment. *CIRCULATION.* 2016;134(16):1176–1188. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024790>
 51. Vogel S, Bodenstern R, Chen Q, et al. Platelet-derived HMGB1 is a critical mediator of thrombosis. *J Clin Invest.* 2015;125(12):4638–4654. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI81660>
 52. Franck G, Mawson TL, Folco EJ, et al. Roles of PAD4 and NETosis in Experimental Atherosclerosis and Arterial Injury:

- Implications for Superficial Erosion. *Circ Res.* 2018;123(1):33–42. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.312494>
53. Schreiber A, Rousselle A, Becker JU, et al. Necroptosis controls NET generation and mediates complement activation, endothelial damage, and autoimmune vasculitis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017;114(45):E9618–E9625. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1708247114>
 54. Sauter RJ, Sauter M, Reis ES, Emschermann FN, et al. Functional Relevance of the Anaphylatoxin Receptor C3aR for Platelet Function and Arterial Thrombus Formation Marks an Intersection Point Between Innate Immunity and Thrombosis. *Circulation.* 2018;138(16):1720–1735. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034600>
 55. Gadi I, Fatima S, Elwakiel A, et al. Different DOACs Control Inflammation in Cardiac Ischemia-Reperfusion Differently. *Circ Res.* 2021;128(4):513–529. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317219>
 56. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1838–1847. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021372>
 57. Kirchhof P, Ezekowitz MD, Purmah Y, et al. Effects of Rivaroxaban on Biomarkers of Coagulation and Inflammation: A Post Hoc Analysis of the X-VerT Trial. *TH Open.* 2020;4(1):e20–e32. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0040-1701206>
 58. Busch G, Seitz I, Steppich B, et al. Coagulation factor Xa stimulates interleukin-8 release in endothelial cells and mononuclear leukocytes: implications in acute myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(2):461–466. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000151279.35780.2d>
 59. Ichikawa H, Shimada M, Narita M, et al. Rivaroxaban, a Direct Factor Xa Inhibitor, Ameliorates Hypertensive Renal Damage Through Inhibition of the Inflammatory Response Mediated by Protease-Activated Receptor Pathway. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(8):e012195. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012195>
 60. Mansour A, Bachelot-Loza C, Nessler N, et al. P2Y₁₂ Inhibition beyond Thrombosis: Effects on Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4):1391. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21041391>
 61. Jeong HS, Hong SJ, Cho SA, et al. Comparison of Ticagrelor Versus Prasugrel for Inflammation, Vascular Function, and Circulating Endothelial Progenitor Cells in Diabetic Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Requiring Coronary Stenting: A Prospective, Randomized, Cross-over Trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(16):1646–1658. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2017.05.064>
 62. Morris T, Stables M, Hobbs A, et al. Effects of low-dose aspirin on acute inflammatory responses in humans. *J Immunol.* 2009;183(3):2089–2096. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0900477>
 63. Sager HB, Heidt T, Hulsmans M, et al. Targeting Interleukin-1β Reduces Leukocyte Production After Acute Myocardial Infarction. *Circulation.* 2015;132(20):1880–1890. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016160>
 64. Opstal TSJ, Hoogeveen RM, Fiolet ATL, et al. Colchicine Attenuates Inflammation Beyond the Inflammasome in Chronic Coronary Artery Disease: A LoDoCo2 Proteomic Substudy. *Circulation.* 2020;142(20):1996–1998. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.05056>
 65. Bykov VV, Smol'yakova VI, Chernysheva GA, et al. Effects of a New Antithrombotic Drug GRS, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Endothelial Dysfunction in Rats with Myocardial Infarction. *Bull Exp Biol Med.* 2022;172(6):709–712. doi: <https://doi.org/10.1007/s10517-022-05461-y>
 66. Быков В.В., Чернышева Г.А., Смольякова В.И., и др. Антиагрегантная активность нового производного индолинона // *Экспериментальная и клиническая фармакология.* — 2019. — Т. 82. — № 7. — С. 10–13. [Bykov VV, Chernysheva GA, Smolyakova VI, et al. Antiplatelet activity of a new indolinone derivative. *Experimental and Clinical Pharmacology.* 2019;82(7):10–13. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2019-82-7-10-13>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Быков Владимир Валерьевич, к.м.н. [*Vladimir V. Bykov*, MD, PhD]; адрес: 634021, Томск, ул. Елизаровых, д. 79/4 [address: 79/4, Elizarovikh str., 634021, Tomsk, Russia]; e-mail: vladimir.b.1989@gmail.com, SPIN-код: 1202-3719, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5145-2184>

Венгеровский Александр Исаакович, д.м.н., профессор [*Aleksandr I. Vengerovskii*, MD, PhD, Professor]; e-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru, SPIN-код: 8818-0543, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5094-3742>

Удут Владимир Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Vladimir V. Uduv*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; e-mail: udutv@mail.ru, SPIN-код: 8645-9815, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3829-7132>

Д.Ю. Усачев, А.Н. Коновалов, **А.А. Потапов**,
И.Н. Пронин, Н.А. Коновалов, А.В. Голанов,
Г.В. Данилов, Г.Л. Кобяков, А.Н. Шкарубо

Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко,
Москва, Российская Федерация

Современная нейрохирургия: междисциплинарная интеграция компетенций и технологий

Современная нейрохирургия базируется на комплексной интеграции достижений фундаментальных и прикладных нейронаук и технологий. Значительное количество разных диагностических и лечебных подходов применяется с целью продлить жизнь пациента и максимально сохранить ее качество. При этом нейрохирургия — единственная клиническая дисциплина, в рамках которой возможно прямое наблюдение работы живого мозга человека. Большие объемы информации о состоянии нервной системы и о ее патологии, рутинно порождаемые в нейрохирургии, привлекают специалистов смежных медицинских и биологических наук для проведения комплексных исследований. Такое тесное сотрудничество врачей, биологов, химиков, физиков, математиков, инженеров и других специалистов обеспечивает быстрое и непрерывное совершенствование методов хирургического лечения патологии нервной системы. Настоящая статья знакомит со спектром технологий в современной нейрохирургии, исследовательских задач, стоящих перед врачами этой специальности, а также кратко освещает деятельность Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко — головного нейрохирургического учреждения Российской Федерации — в приоритетных клинических и научных направлениях.

Ключевые слова: Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко, нейрохирургия, исследования, образование

Для цитирования: Усачев Д.Ю., Коновалов А.Н., **Потапов А.А.**, Пронин И.Н., Коновалов Н.А., Голанов А.В., Данилов Г.В., Кобяков Г.Л., Шкарубо А.Н. Современная нейрохирургия: междисциплинарная интеграция компетенций и технологий. *Вестник РАМН.* 2022;77(4):267–275. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2178>

267

Введение

Современная нейрохирургия базируется на комплексной интеграции достижений фундаментальных и прикладных нейронаук, привлекая большой арсенал высоких медицинских технологий [1]. Фундаментальные медицинские науки, такие как нейроанатомия, нейроморфология, патофизиология, молекулярная и клеточная нейрогенетика, нейрорадиобиология и др., создают фундамент знаний, на которых строится диагностическая и лечебная

тактика. Смежные с нейрохирургией прикладные клинические дисциплины — неврология, нейропсихология, нейропсихиатрия, нейроэндокринология, нейрорадиология, нейроанестезиология, нейрореаниматология, нейрореабилитология и т.д. — обеспечивают комплексный, междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи. Высокие медицинские технологии (нейровизуализация, микронейрохирургия, эндоскопия, эндоваскулярная, функциональная нейрохирургия, реконструктивные вмешательства, стереотаксическая радиохирургия,

D.Y. Usachev, A.N. Konovalov, A.A. Potapov, I.N. Pronin, N.A. Konovalov, A.V. Golanov,
G.V. Danilov, G.L. Kobayakov, A.N. Shkarubo

National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko,
Moscow, Russian Federation

Modern Neurosurgery — the Multidisciplinary Integration of Competences and Technologies

Modern neurosurgery is based on the complex integration of basic and applied neurosciences and technologies. A significant number of different diagnostic and therapeutic approaches are used to prolong a patient's life and preserve its quality to the maximum. At the same time, neurosurgery is the only clinical discipline providing direct access to the living human brain. A large body of information on the nervous system state and pathology, routinely generated in neurosurgery, attract specialists from the related medical and biological sciences. Such close cooperation of physicians, biologists, chemists, physicists, mathematicians, engineers, and other specialists ensures rapid and continuous improvement of neurosurgical treatment. This article highlights the spectrum of technologies in modern neurosurgery, the research tasks facing this specialty, and briefly the activities of the National Medical Research Center for Neurosurgery named after academician N.N. Burdenko — the leading neurosurgical institution of the Russian Federation — in priority clinical and scientific areas.

Keywords: National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, neurosurgery, research, education

For citation: Usachev DY, Konovalov AN, **Potapov AA**, Pronin IN, Konovalov NA, Golanov AV, Danilov GV, Kobayakov GL, Shkarubo AN. Modern Neurosurgery — the Multidisciplinary Integration of Competences and Technologies. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(4):267–275. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2178>

компьютерное моделирование и аддитивные технологии, робототехника, навигационные системы, метаболическая навигация, биоинформатический анализ, методы искусственного интеллекта и пр.) обуславливают эффективность лечения при минимизации его рисков. Значительное количество разных диагностических и лечебных подходов применяется с целью продлить жизнь пациента и максимально сохранить ее качество [2]. При этом нейрохирургия — единственная клиническая дисциплина, в рамках которой возможно непосредственное наблюдение работы живого мозга человека. Большие объемы информации о состоянии нервной системы и ее патологии, рутинно порождаемые в нейрохирургии, привлекают специалистов смежных медицинских и биологических наук для проведения комплексных исследований. Такое тесное сотрудничество врачей, биологов, химиков, физиков, математиков, инженеров и других специалистов обеспечивает быстрое и непрерывное совершенствование методов хирургического лечения патологии нервной системы.

Настоящая статья тезисно знакомит с основными технологиями и приоритетными направлениями исследований в современной нейрохирургии, а также с реализацией этих технологий и направлений в Национальном медицинском исследовательском центре нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко (НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко) — головном нейрохирургическом учреждении Российской Федерации.

Комплексная нейровизуализация

Технологии нейровизуализации играют ключевую роль в современной нейрохирургии. Спектр методов лучевой диагностики сегодня широк и включает магнитно-резонансную томографию (МРТ) в разных модальностях (перфузионные, диффузионно-взвешенные, диффузионно-тензорные, диффузионно-куртозисные режимы, контрастное усиление, спектроскопию и др.), компьютерную томографию (КТ), в том числе в режиме перфузии, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с разными радиофармпрепаратами и пр. Эти технологии позволяют неинвазивно оценивать макро- и микроструктуру, траекторию проводящих путей, кровотоков, метаболизм и функциональное состояние нервной системы, идентифицировать границы и дифференцировать тканевые характеристики патологического субстрата, определять степень злокачественности опухоли [3, 4]. Комплексная нейровизуализация помогает изучить взаимоотношения патологических образований с критически важными структурами и спланировать оптимальные доступ и объем хирургического вмешательства. Проведение лучевых исследований в динамике дает возможность оценить эффективность выполненных вмешательств, определить тактику последующего лечения или наблюдения, выявить признаки прогрессии или регресса заболевания.

Важное научное направление — разработка новых алгоритмов проведения и постобработки функциональной МРТ (фМРТ) головного мозга, которая позволяет неинвазивно картировать функционально значимые зоны коры головного мозга [5]. Данная методика незаменима в хирургии образований, расположенных вблизи функциональных зон речи и движений. Для задач нейроонкологии разрабатываются новые радиофармпрепараты, позволяющие добиться максимальной чувствительности и специфичности в дифференциальной диагностике зло-

качественных глиом и первичных лимфом центральной нервной системы с помощью ПЭТ-КТ [6, 7].

Микронейрохирургия

Внедрение принципов микрохирургии радикально изменило качество оказания нейрохирургической помощи по поводу органической патологии нервной системы, включая патологию экстракраниальных сосудов, повысило ее эффективность и безопасность [8]. Глубокое знание микронейроанатомии и увеличительная техника позволяют с минимальной агрессией проводить манипуляции на здоровых и патологических образованиях нервной системы, уменьшая травматичность операций [9, 10]. Микрохирургическая техника нейрохирургов достигла высокого уровня. Появились минимально инвазивные подходы и новые технологические решения [11]. Значительный вклад в развитие микронейрохирургии в Российской Федерации внес академик А.Н. Коновалов [12, 13]. Особого внимания заслуживают разработки профессора Д.И. Пицхелаури, в том числе устройство управления операционным микроскопом без участия рук хирурга, которое в последние годы позволило значительно усовершенствовать технику минимально инвазивной нейрохирургии (подходы «key-hole») с возможностью уменьшения трепанационного окна в специальных условиях до 14 мм (подход «bug hole») [14–16]. Новым словом в микрохирургии стало появление экзоскопа — стереоскопического устройства визуализации высокого разрешения, переносимого увеличенное изображение хирургической раны на внешний монитор.

Принципы микронейрохирургии обеспечивают высокое качество пособий на сосудах головного мозга при операциях по поводу аневризм и артериовенозных мальформаций, реваскуляризирующих и других вмешательствах [17–20].

Нейронавигация, интраоперационная диагностика и нейрофизиологический мониторинг

Сегодня высокоточные рамные и безрамные нейронавигационные технологии в совокупности с широкими возможностями нейровизуализации позволяют планировать оптимальную траекторию доступа к мишеням внутри черепа. Безрамные навигационные системы, в частности, активно применяются в трансназальной эндоскопической хирургии образований основания черепа. Сегодня в Российской Федерации разрабатываются отечественные системы нейронавигации. Современным направлением в нейрохирургии является использование интраоперационной визуализации — МРТ и КТ. В настоящее время в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко действует гибридная операционная с интраоперационным МРТ высокого поля, позволяющая выполнять исследования в процессе нейрохирургической операции. При этом применение интраоперационного КТ в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в последние годы стало рутинной процедурой [21].

В хирургии опухолей нервной системы применяется так называемая метаболическая навигация, или флюоресцентная диагностика, — интраоперационная визуализация опухолевой ткани с помощью препарата 5-аминолевуленовой кислоты, обладающей индуцируемым

флуоресцентным эффектом. Использование метаболической навигации позволяет идентифицировать и удалить участки опухоли, невидимые через микроскоп при естественном освещении [22].

Операции на нервной системе немислимы без контроля ее витальных и других критически важных функций [23, 24]. Для обеспечения мониторинга функциональной сохранности структур мозга применяют методы нейрофизиологического контроля, а именно отведение электрических потенциалов от нервных структур. Такой подход важен при манипуляциях в области двигательных и речевых центров, рядом с нервами. С помощью нейрофизиологического оборудования сегодня стало возможным исследование проводящих путей, например анализ кортико-кортикальных вызванных потенциалов в проекции центров речи. Современное анестезиологическое обеспечение также позволяет проводить нейрохирургические вмешательства в условиях пробуждения пациента для оценки сохранности его речевых функций [25].

Применение систем интраоперационной идентификации функционально значимых структур нервной системы позволяет максимально сохранять важные образования. Это направление активно развивается в современной нейрохирургии. Так, одна из последних разработок заслуженного изобретателя России профессора А.Н. Шкарубо — оптико-хирургическое устройство для обнаружения и распознавания нейроваскулярных структур в объеме биологической ткани — включена в список 10 лучших изобретений России в 2021 г. по версии Роспатента.

Эндоскопическая, эндоваскулярная, функциональная и реконструктивная нейрохирургия

Нейроэндоскопия является стандартом в современной трансназальной трансфеноидальной хирургии основания черепа, применяется для коррекции ликвороциркуляции, удаления нетравматических внутримозговых гематом, в реконструктивной нейрохирургии у детей, а также по другим показаниям. Современная эндоскопическая техника расширяет возможности интраоперационной визуализации раны и преодолевает ограничения стандартной оптики микроскопа [26].

Успехи внутрисосудистой, или эндоваскулярной, нейрохирургии, зародившейся в стенах НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в 1970-х годах благодаря трудам профессора Ф.А. Сербиненко, сегодня привели к становлению большого хирургического направления [27, 28]. Эндоваскулярные методы применяют для окклюзии артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций, выключения артерио-венозных соустьев, эмболизации сосудистой стро-мы богато васкуляризированных опухолей [29–31].

С помощью рамного стереотаксиса возможна прицельная, точечная биопсия новообразований, имплантация электродов для стимуляции или деструкции структур мозга. Функциональная нейрохирургия — одно из самых динамично развивающихся направлений хирургии нервной системы, которое открывает возможности модуляции функций нервной системы, связанных с регуляцией мышечного тонуса и движений, восприятием боли, психической сферой [32–34].

Современная реконструктивная нейрохирургия вышла на качественно новый уровень благодаря появлению в арсенале нейрохирурга цифровых и аддитивных технологий, которые помогают планировать вмешательства

в сложно устроенных анатомических областях, а также проводить восстановление целостности структур черепа и мягких тканей произвольной конфигурации [35, 36].

Все перечисленные достижения нейрохирургии последних десятилетий позволяют не только обеспечивать радикальность и другие целевые эффекты хирургических вмешательств, но и сохранять качество жизни больных в течение долгих лет послеоперационного периода [37, 38].

Лучевое лечение

В настоящее время методы стереотаксической радиохимики и радиотерапии стали важнейшей частью комплексного лечения различной патологии нервной системы [39]. Они эффективно дополняют хирургическое лечение, а в ряде случаев, например при отягощенном соматическом состоянии и/или невозможности проведения радикальной операции, являются альтернативой нейрохирургическому вмешательству. Стереотаксическая радиотерапия и радиохимики применяются при различных первичных и вторичных (метастатических) опухолях нервной системы, сосудистых мальформациях, функциональных заболеваниях (тригеминальной невралгии, определенных видах эпилепсии, некоторых двигательных и психических расстройствах).

Лучевая терапия различных заболеваний нервной системы имеет ряд особенностей, связанных с относительно небольшим объемом облучения, близостью функционально важных структур, повреждение которых может привести к появлению серьезных неврологических симптомов, вплоть до угрозы жизни пациента. Современное оборудование позволяет применять наряду со стандартными режимами фракционирования гиподифракционирование, а также радиохимики (лечение за один сеанс облучения). Эти методики используют для лечения патологии хиазмально-селлярной области, множественных опухолей, некоторых функциональных заболеваний, артериовенозных мальформаций, рецидивов злокачественных глиом, спинальных поражений и др.

Современная лучевая терапия заболеваний нервной системы является источником новых знаний о нейрорадиобиологии и позволяет проводить фундаментальные и прикладные исследования, в том числе на животных моделях и культурах клеток. В этой сфере, как и в области нейровизуализации, активно исследуют возможности применения технологий искусственного интеллекта (в частности, искусственных нейронных сетей и машинного обучения) для сбора данных, извлечения информации, совмещения изображений различной модальности, автоматического околнуривания структур, анализа, поддержки принятия врачебных решений и прогнозирования [40].

В Российской Федерации самым крупным центром лучевого лечения патологии нервной системы является отделение радиотерапии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, на базе которого ежегодно выполняют лучевое лечение около 3 тыс. пациентов, а также проводят крупные научные исследования. В частности, в отделении радиотерапии выполняют уникальные экспериментальные работы по моделированию злокачественных глиом *in vivo* и *in vitro* для поиска оптимальных доз и методик облучения при первичных глиобластомах и при их рецидивах с целью поиска наиболее эффективных методик облучения, в том числе для улучшения результатов повторного облучения. Выполняют исследования по оценке влияния ионизирующего излучения на когни-

тивные функции пациентов. Развитая инструментальная база отделения, большой опыт лучевого лечения разной патологии, уникальный архив клинических наблюдений и высокая квалификация сотрудников определяют лидирующие позиции этого отделения в мировом масштабе.

Химиотерапия

Подходы к комплексному лечению опухолей центральной нервной системы (ЦНС) с применением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) разрабатываются и исследуются в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 1990-х годов. За этот период центр при участии Ассоциации нейрохирургов России и Ассоциации онкологов России удалось изучить и внедрить в практику повседневного лечения больных с опухолями ЦНС основные режимы химиотерапии. Были созданы первые клинические рекомендации по лечению глиом (2005 г.), клинические рекомендации Минздрава России по лечению первичных опухолей и метастатического поражения ЦНС (в редакциях 2018, 2020 гг.), на основании которых в Российской Федерации осуществляется комплексное лечение таких пациентов. Регулярно обновляются практические рекомендации Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) по лечению первичных и метастатических опухолей ЦНС [41].

В лечении глиом головного мозга сегодня применяют препараты — производные нитрозомочевины, темозоломид, во второй линии лечения — бевацизумаб в комбинации с иринотеканом или карбоплатином. Для лечения первичных герминогенных опухолей ЦНС, медуллобластом, пинеобластом и опухолей пинеальной области с промежуточной дифференцировкой актуальны режимы химиотерапии с использованием препаратов — производных платины. В 2008 г. совместно с врачами — детскими онкологами был разработан оригинальный протокол лечения больных с первичной герминомой ЦНС — комбинация химио- и лучевой терапии с облучением всей желудочковой системы головного мозга, применение которого в 90% случаев приводит к полному контролю опухолевого роста. Высокие показатели выживаемости достигнуты в группе пациентов с медуллобластомами. В большинстве случаев это пациенты детского возраста.

К лучевой и химиотерапии также высокочувствительна первичная лимфома головного мозга. В НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 2005 г. внедрена интервенционная технология лечения первичной лимфомы ЦНС — интраартериальная химиотерапия с временным открытием гематоэнцефалического барьера. В последние годы были продемонстрированы успехи таргетной терапии в лечении первичных и метастатических опухолей ЦНС. Новое направление — также противоопухолевая иммунотерапия. В клинических исследованиях III фазы для ряда солидных опухолей (меланомы, рака легкого, молочной железы, мочевого пузыря, печени и др.) была доказана эффективность нового класса противоопухолевых лекарственных препаратов — ингибиторов ключевых точек (check-point inhibitors).

В настоящее время проводится большое количество доклинических и клинических исследований различных лекарственных подходов к лечению опухолей ЦНС. Некоторые из таких подходов изучают в клинических исследованиях III фазы, и в ближайшем будущем они могут появиться в арсенале противоопухолевого лечения.

Существенную роль в выборе тактики комбинированного лечения опухолей ЦНС сегодня играют гистологические и молекулярно-генетические исследования. В Российской Федерации созданы референсные центры, в которых проводится такая специализированная молекулярная и генетическая диагностика. Наиболее крупным из них является референсный центр на базе НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко [42, 43].

Приоритеты развития современной нейрохирургии: фундаментальные и прикладные исследования

В Российской Федерации проводятся комплексные исследования на стыке нейрохирургии и других клинических и фундаментальных нейронаук, позволяющие улучшить представления о патологии нервной системы и оптимальных вариантах лечебной помощи. Безусловно, совершенствование нейрохирургической помощи пациентам невозможно без значительных успехов в смежных специальностях — неврологии, анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, нейроофтальмологии, нейропсихологии, психиатрии и других дисциплинах, которые нельзя описать в одной статье [44–48].

Так, в 2018–2020 гг. была реализована комплексная научно-исследовательская программа Российского фонда фундаментальных исследований (РФФИ) «Изучение глиом мозга человека с использованием нейровизуализационных, молекулярно-биологических, оптико-физических и цифровых технологий для оптимизации персонализированных алгоритмов диагностики, лечения и прогноза», основным инициатором которой вместе с РФФИ выступал НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко во главе с академиком РАН А.А. Потаповым. В проекте приняли участие 26 научных коллективов, компетентных в области фундаментальной медицины, неврологии и нейрохирургии, нейроонкологии, молекулярной биологии, химии, физики, информатики и других дисциплин. В 2019 г. при активном участии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко была инициирована еще одна крупная программа фундаментальных исследований РФФИ — «Информационные технологии для анализа больших массивов данных в задачах превентивной и персонализированной медицины».

В настоящее время в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко создана лаборатория молекулярно-клеточной нейрогенетики для проведения фундаментальных исследований в области клеточной и молекулярной нейроонкологии, на базе которой выполняется ряд новых работ, поддержанных грантами научных фондов. В частности, НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко реализует крупные проекты, такие как «Создание платформы апототераностики для диагностики и лечения глиом мозга человека» и «Развитие биоресурсной коллекции опухолей нервной системы человека с молекулярно-генетической паспортизацией для персонализированного лечения пациентов с нейроонкологическими заболеваниями», поддержанные Министерством науки и высшего образования Российской Федерации.

Приоритеты современных исследований в нейрохирургии связаны с обширным спектром патологии нервной системы и технологическими возможностями этой специальности. Так, к приоритетам исследований относят изучение микроструктурных, диффузионных, перфузионных и метаболических особенностей мозга человека в норме

и при патологии с помощью современных модальностей нейровизуализации (КТ, МРТ и ПЭТ-КТ). Важны изучение молекулярных биомаркеров в плазме крови и ликворе, молекулярно-генетический анализ патологического субстрата и разработка диагностических и прогностических критериев при повреждениях и заболеваниях нервной системы с использованием молекулярно-генетических методов и масс-спектрометрии. Проводится разработка персонализированных методов хирургического и лучевого лечения, химио- и иммунотерапии опухолей мозга человека с учетом гистологических, молекулярно-генетических данных и анатомо-томографических соотношений с функционально важными структурами мозга. Ведутся исследования в области разработки экспресс-методов интраоперационной идентификации здоровых и патологических тканей на основе лазерной биоспектроскопии, сверхбыстрой масс-спектрометрии, флуоресцентной диагностики, оптической когерентной томографии и др. Значимым является создание биоресурсных коллекций, например биобанка клеточных культур опухолей мозга человека, с формированием цифрового архива интегрированных клинических, нейровизуализационных, гистологических и молекулярно-генетических данных.

Уникальные инструментальные возможности нейрохирургии открывают пути для исследования патофизиологии мозгового кровообращения и заболеваний сосудов головного мозга с целью повышения эффективности микрохирургических, эндоваскулярных и реконструктивных операций. Разрабатываются методы нейромодуляции и протезирования функций мозга с использованием технологий функциональной нейрохирургии, роботизированной техники. Создаются методы нейропротекции с помощью современных технологий нейрохирургии, нейроанестезиологии и нейрореаниматологии при тяжелых поражениях мозга травматического, сосудистого и опухолевого генеза.

Прогрессивные научные направления — компьютерное мультимодальное моделирование патологических процессов и образований нервной системы, идентификация рисков, прогнозирование осложнений и результатов лечения с учетом клинических, нейровизуализационных, гистологических, молекулярно-генетических, микробиологических и других данных на основе методов интеллектуального анализа данных и искусственного интеллекта. В области реконструктивной нейрохирургии разрабатываются 3D-компьютерные модели, применяются аддитивные технологии.

Традиционным для нейрохирургии стало изучение структурных, метаболических, нейромедиаторных и нейрофизиологических механизмов пластичности мозга при патологии нервной системы, а также после хирургических, радиационных и химиотерапевтических воздействий. С вопросами нейропластичности также связаны работы по изучению патологии сознания при органическом поражении мозга и механизмов его восстановления в результате лечебных и реабилитационных воздействий.

**Национальный медицинский исследовательский
центр нейрохирургии
имени академика Н.Н. Бурденко —
лидер отечественной нейрохирургии**

В настоящей статье в качестве иллюстрации современных трендов развития нейрохирургии приведены исследования сотрудников НМИЦ нейрохирургии им. ак.

Н.Н. Бурденко — головного нейрохирургического учреждения Российской Федерации, миссия которого — развитие фундаментальных и прикладных основ этой специальности. НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко осуществляет свою научную деятельность в рамках приоритетных направлений исследований в нейронауках. В его исследовательских работах используются технологии комплексного инвазивного и неинвазивного прижизненного изучения нервной системы человека в норме и при патологии, что на сегодняшний день возможно только в условиях высокотехнологичной нейрохирургической клиники. Комплексные исследования в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко проводятся с помощью современных технологий нейровизуализации для изучения анатомии мозга, структуры проводящих путей, взаимосвязи кровообращения, метаболизма и функций мозга в норме и при патологии. Публикуются новые данные о функциональной анатомии мозга, индивидуальных особенностях корковых и подкорковых взаимосвязей при проведении операций с пробуждением и использовании методов нейрофизиологического картирования корковых структур и проводящих путей, метаболической навигации, биоспектроскопии. Изучаются нейровизуализационные, нейромедиаторные, нейрофизиологические биомаркеры качественных и количественных расстройств сознания при очаговых и диффузных поражениях мозга. Определяется роль проекционных, комиссуральных и ассоциативных элементов коннектома мозга человека в поддержании сознания, высших психических функций, многовариантности представительства речевых функций, памяти, сенсомоторных актов. Исследуются структурные, метаболические, нейромедиаторные и нейрофизиологические механизмы пластичности мозга после хирургических, радиационных и химиотерапевтических воздействий, а также генетические основы сосудистой патологии нервной системы.

В НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко выполняются современные молекулярно-генетические исследования в области нейроонкологии с использованием роботизированных устройств для высокоточной дистанционной радиохирургии и радиотерапии. Изучаются нейроэндокринные, нейромедиаторные, нейрофизиологические расстройства у взрослых и детей при опухолевых и сосудистых заболеваниях мозга, его травматическом повреждении, а также механизмы пластичности нервной системы после хирургических, радиохирургических и радиотерапевтических вмешательств. Разрабатываются современные технологии нейропротекции в нейрореанимации и интенсивной терапии, формируется цифровой архив интегрированных клинических, нейровизуализационных, гистологических и молекулярно-генетических данных в процессе биобанкирования клеточных культур опухолей мозга человека, а также методы анализа больших массивов клинических, нейровизуализационных, гистологических, молекулярно-генетических и других данных на основе методов искусственного интеллекта. Развиваются нейрокогнитивные технологии, в частности «интерфейс—мозг—компьютер». Традиционно многие крупные исследовательские проекты реализуются при тесном сотрудничестве с ведущими научными организациями — партнерами в области фундаментальных нейронаук. Мультидисциплинарный подход в изучении нервной системы — основной и неизменный принцип, заложенный в работу НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко со времен его основания более 90 лет назад.

В 2022 г. НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко располагает 300 койками, в его структуру входят 4 онкологических, 2 сосудистых, 2 детских отделения, а также отделения нейротравмы и позвоночно-спинномозговой патологии. Имеется нейрореанимационный блок на 40 коек. Функционирует 22 операционные, в том числе оснащенные интраоперационными МРТ, КТ и ангиографическими установками. В НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко ежегодно выполняется почти 10 тыс. оперативных вмешательств при самом широком спектре заболеваний и травматических поражений нервной системы с показателем послеоперационной летальности 0,31%, проводится радиохирургическое, радио- и химиотерапевтическое, восстановительное лечение.

НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко сохраняет традиции академического учреждения и является лидером в научных исследованиях, обладая приоритетами в мировой и отечественной нейрохирургии: здесь работают 3 академика РАН, 3 члена-корреспондента РАН, 16 профессоров, 2 профессора РАН, 5 доцентов, 54 доктора наук и 128 кандидатов наук. Ежегодно сотрудники публикуют более 200 статей в отечественных и зарубежных рецензируемых изданиях, из них более трети — в международных журналах с высоким рейтингом.

Статус НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко определяет роль учреждения в развитии нейрохирургической отрасли в стране по всем ключевым направлениям ее деятельности: лечебной (в том числе консультативной и телемедицинской), научной, образовательной и организационной. Нейрохирургическая специализация, структура изучаемой патологии, огромный объем данных, порождаемый клинической работой, а также высококомпетентный коллектив исследователей обеспечивают уникальные в мировом масштабе условия для проведения прижизненных исследований мозга человека.

Заключение

Современная нейрохирургия — это интеграция достижений фундаментальных и прикладных нейронаук и технологий. Ключевыми принципами современной нейрохирургии являются: персонализированный подход к выбору методов хирургического вмешательства, интраоперационного сопровождения и послеоперационных этапов лечения; разумное сочетание микрохирургических, эндоваскулярных, эндоскопических и прочих методов в нейрохирургии; мультидисциплинарный и поликомпетентный подход к решению проблем пациентов; наличие профессионального сплоченного коллектива; применение высоких медицинских технологий; развитие фундаментальных и прикладных основ нейрохирургии в мультидисциплинарных научных исследованиях высокого методического качества.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Работа проведена на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Д.Ю. Усачев — руководство работой коллектива НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, выполнение нейрохирургических вмешательств, проведение исследований, обобщение результатов деятельности центра, подготовка композиции статьи, редакция и согласование текста; А.Н. Коновалов — руководство работой коллектива НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, выполнение нейрохирургических вмешательств, проведение исследований, обобщение результатов лечебной, научной, образовательной и организационной работы; А.А. Потапов — руководство работой коллектива НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, выполнение нейрохирургических вмешательств, проведение исследований, обобщение результатов лечебной, научной, образовательной и организационной работы; И.Н. Пронин — руководство научной работой коллектива НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, проведение исследований в области нейровизуализации, обобщение результатов научной деятельности; Н.А. Коновалов — руководство научной, образовательной и организационной работой коллектива НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, проведение исследований, обобщение результатов научной деятельности; А.В. Голанов — организация работы радиотерапевтической службы, проведение лучевой терапии, выполнение исследований в области лучевой терапии и радиохирургии, обобщение результатов клинической работы и научных исследований; Г.В. Данилов — проведение исследований, администрирование научных проектов, поддержка информационно-аналитической деятельности, подготовка рукописи статьи; Г.Л. Кобяков — организация работы химиотерапевтической службы, проведение химиотерапии, выполнение исследований в области химиотерапии и адъювантного лечения, обобщение результатов клинической работы и научных исследований; А.Н. Шкарубо — проведение нейрохирургических вмешательств, инновационная деятельность, выполнение исследований в области хирургии основания черепа, обобщение результатов клинической работы и научных исследований.

Выражение признательности. Авторы выражают признательность коллективу ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России за постоянную активную и результативную клиническую, научную, образовательную, организационную и другую деятельность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Потапов А.А., Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., и др. Современные технологии и фундаментальные исследования в нейрохирургии // *Вестник Российской академии наук.* — 2015. — Т. 85. — № 4. — С. 299–306. [Potapov AA, Kononov AN, Kornienko VN, et al. Sovremennye tekhnologii i fundamental'nye issledovaniya v nejrohirurgii. *Vestnik Rossijskoj Akademii Nauk.* 2015;85(4):299–309. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.7868/S086958731504009X>
2. Усачев Д.Ю., Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., и др. Обучение нейрохирурга: актуальные проблемы и современные подходы // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2022. — Т. 86. — № 1. — С. 5–16. [Usachev DYu, Kononov AN, Likhтерman LB, et al. Neurosurgeon training: current problems and modern approaches. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2022;86(1):5–16. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro2022860115>

3. Беляев А.Ю., Усачев Д.Ю., Пронин И.Н., и др. Феномен “несоответствия” режимов T2 и T2-FLAIR как нейровизуализационный биомаркер генетического профиля анапластических астроцитом // *Медицинская визуализация*. — 2021. — Т. 25. — № 1. — С. 147–158. [Belyaev AY, Usachev DY, Pronin IN, et al. T2/T2-FLAIR mismatch sign as a predictive biomarker for anaplastic astrocytoma genetic profile. *Medical Visualization*. 2021;25(1):147–158. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24835/1607-0763-959>
4. Захарова Н.Е., Пронин И.Н., Баталов А.И., и др. Современные стандарты МРТ-диагностики опухолевых поражений головного мозга // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. — 2020. — Т. 84. — № 3. — С. 102–112. [Zakharova NE, Pronin IN, Batalov AI, et al. Modern standards for magnetic resonance imaging of the brain tumors. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2020;84(3):102–112. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro202084031102>
5. Sharaev M, Melnikova-Pitskhelauri T, Smirnov A, et al. Brain Cognitive Architectures Mapping for Neurosurgery: Resting-State fMRI and Intraoperative Validation. *Advances in Intelligent Systems and Computing*. 2021;1310:466–471. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-65596-9_55
6. Postnov A, Vikhrova N, Kalaeva D, et al. Influence of 11C-MET PET acquisition time for differential diagnosis of human brain gliomas. *Journal of Physics: Conference Series*. 2021;2058(1):012038. doi: <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2058/1/012038>
7. Pronin IN, Khokhlova EV, Konakova TA, et al. Use of PET-CT with 11C-Methionine in the Primary Diagnosis of Gliomas. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. 2021;51(4):438–443. doi: <https://doi.org/10.1007/s11055-021-01089-z>
8. Усачев Д.Ю., Лукшин В.А., Яковлев С.Б., и др. Двадцатилетний опыт хирургического лечения стенозирующей и окклюзирующей патологии брахиоцефальных артерий в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. — 2020. — Т. 84. — № 3. — С. 6–20. [Usachev DIU, Lukshin VA, Yakovlev SB, et al. A 20-year experience in surgical treatment of steno-occlusive lesion of cranio-cervical arteries at the Burdenko Neurosurgical Center. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2020;84(3):6–20. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro2020840316>
9. Черкаев В.А., Гольбин Д.А., Белов А.И., и др. Орбитозигматические доступы к основанию черепа // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. — 2015. — Т. 79. — № 4. — С. 95–101. [Cherekaev VA, Gol'bin DA, Belov AI, et al. Orbitozygomatic approaches to the skull base. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2015;79(4):95–101. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201579495-101>
10. Шиманский В.Н., Карнаухова В.В., Галкин М.В., и др. Лечение петрокливалльных менингиом: современное состояние проблемы // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. — 2019. — Т. 83. — № 6. — С. 78–89. [Shimanskii VN, Karnaukhov VV, Galkin MV, et al. Treatment of petroclival meningiomas: current state of the problem. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2019;83(6):78–89. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20198306178>
11. Горельшев С.К., Медведева О.А. Хирургические доступы к III желудочку головного мозга у детей // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. — 2021. — Т. 11. — № 1. — С. 47–54. [Gorelyshev SK, Medvedeva OA. Surgical approaches to the third ventricle of the brain in children. *Russian Journal of Pediatric Surgery, Anesthesia and Intensive Care*. 2021;11(1):47–54. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/psaic726>
12. Konovalov A, Maryashev S, Pitskhelauri D, et al. The last decade's experience of management of central neurocytomas: Treatment strategies and new options. *Surg Neurol Int*. 2021;12:336. doi: https://doi.org/10.25259/SNI_764_2020
13. Konovalov AN, Pitskhelauri DI, Shkarubo M, et al. Microsurgical Treatment of Colloid Cysts of the Third Ventricle. *World Neurosurg*. 2017;105:678–688. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.06.012>
14. Pitskhelauri D, Konovalov A, Kudieva E, et al. Burr Hole Microsurgery for Intracranial Tumors and Mesial Temporal Lobe Epilepsy: Results of 200 Consecutive Operations. *World Neurosurg*. 2019;126:e1257–e1267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.239>
15. Pitskhelauri DI, Konovalov AN, Shekutev GA, et al. A novel device for hands-free positioning and adjustment of the surgical microscope. *J Neurosurg*. 2014;121(1):161–164. doi: <https://doi.org/10.3171/2014.3.JNS12578>
16. Пицхелаури Д.И., Грачев Н.С., Чернов И.В., и др. «Burr hole» микрохирургия вестибулярных шванном // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. — 2022. — Т. 86. — № 2. — С. 5–14. [Pitskhelauri DI, Grachev NS, Chernov IV, et al. “Burr hole” microsurgery for vestibular schwannoma. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2022;86(2):5–14. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro2022860215>
17. Usachev D, Sharipov O, Abdali A, et al. Internal Carotid Artery Injury in Transsphenoidal Surgery: Tenets for Its Avoidance and Refit — A Clinical Study. *Brain Sci*. 2021;11(1):99. doi: <https://doi.org/10.3390/brainsci11010099>
18. Лукашин В.А., Шульгина А.А., Усачев Д.Ю., и др. Ишемические осложнения хирургического лечения пациентов с болезнью мойя-мойя: факторы риска и методы профилактики // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. — 2021. — Т. 85. — № 6. — С. 26–35. [Lukshin VA, Shulgina AA, Usachev DYU, et al. Ischemic complications following surgical treatment of moyamoya disease: risk factors and prevention. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2021;85(6):26–35. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20218506126>
19. Шульгина А.А., Лукшин В.А., Усачев Д.Ю., и др. Комбинированная реваскуляризация головного мозга в лечении болезни мойя-мойя // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. — 2021. — Т. 85. — № 2. — С. 47–59. [Shulgina AA, Lukshin VA, Usachev DYU, et al. Combined cerebral revascularization for moyamoya disease. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2021;85(2):47–59. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20218502147>
20. Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б., Пилипенко Ю.В., и др. Неразорвавшиеся бессимптомные аневризмы артериальных сосудов головного мозга: современные подходы к выбору хирургического метода и результаты лечения пациентов // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. — 2021. — Т. 85. — № 6. — С. 6–13. [Eliava ShSh, Yakovlev SB, Pilipenko YuV, et al. Unruptured asymptomatic brain aneurysms: modern approaches to the choice of surgical method and treatment outcomes. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2021;85(6):6–13. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro2021850616>
21. Конавалов Н.А., Назаренко А.Г., Бринюк Е.С., и др. Опыт применения интраоперационного спирального компьютерного томографа и современной системы навигации в хирургическом лечении заболеваний позвоночника и спинного мозга // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко*. — 2021. — Т. 85. — № 3. — С. 15–28. [Konovalov NA, Nazarenko AG, Brinyuk ES, et al. Intraoperative computed tomography and modern navigation in surgical treatment of spine and spinal cord diseases. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko*. 2021;85(3):15–28. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20218503115>
22. Потапов А.А., Горайнов С.А., Охлопков В.А., и др. Клинические рекомендации по использованию интраоперационной флуоресцентной диагностики в хирур-

- гии опухолей головного мозга // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2015. — Т. 79. — № 5. — С. 91–101. [Potapov AA, Goriaïnov SA, Okhlopov VA, et al. Clinical guidelines for the use of intraoperative fluorescence diagnosis in brain tumor surgery. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2015;79(5):91–101. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201579591-101>
23. Лубнин А.Ю. Современные тенденции развития нейроанестезиологии // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2019. — Т. 83. — № 5. — С. 83–91. [Lubnin AYU. Current trends in the development of neuroanesthesiology. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2019;83(5):83–91. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20198305183>
 24. Меликян А.Г., Козлова А.Б., Власов П.А., и др. Уроки 101 гемисферотомии у детей с полушарной симптоматической эпилепсией. Часть I. Исходы лечения приступов // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2021. — Т. 85. — № 5. — С. 15–22. [Melikyan AG, Kozlova AB, Vlasov PA, et al. Lessons learnt from 101 hemispherotomies in children with symptomatic epilepsy. Part I: seizure outcome. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2021;85(5):15–21. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20218505115>
 25. Кобяков Г.Л., Лубнин А.Ю., Куликов А.С., и др. Краниотомия в сознании // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2016. — Т. 80. — № 1. — С. 107–116. [Kobiakov GL, Lubnin AYU, Kulikov AS, et al. Awake craniotomy. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2016;80(1):107–116. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro2016801107-116>
 26. Kalinin P, Sharipov O, Kutin M, et al. Amygdalohippocampotomy via the Lateral Extended Transsphenoidal Endoscopic Approach Through the Pterygopalatine Fossa: An Anatomic Study // *World Neurosurg.* 2017;103:457–464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.04.052>
 27. Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg.* 1974;41(2):125–145. doi: <https://doi.org/10.3171/jns.1974.41.2.0125>
 28. Лихтерман Б.Л., Лихтерман Л.Б., Смирнов Н.А., и др. Создатель эндовазальной нейрохирургии: к 90-летию со дня рождения Ф.А. Сербиненко (1928–2002) // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* — 2018. — Т. 118. — № 7. — С. 82–83. [Likhтерman BL, Likhтерman LB, Smirnov NA, et al. Founder of endovascular neurosurgery: 90th anniversary of F. Serbinenko (1928–2002). *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(7):82–83. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/jnevro20181187182>
 29. Mikeladze KG, Okishev DN, Belousova OV, et al. Intra-arterial administration of Verapamil for the Prevention and Treatment of Cerebral Angiospasm. *Acta Neurochir. Suppl.* 2020;127:179–183. doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-04615-6_28
 30. Тиссен Т.П., Виноградов Е.В., Микеладзе К.Г., и др. Эндовазальная хирургия дуральных артериовенозных фистул спинного мозга // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2018. — Т. 82. — № 4. — С. 15–22. [Tissen TP, Vinogradov EV, Mikeladze KG, et al. Endovascular surgery of spinal dural arteriovenous fistulas. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2018;82(4):15–22. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201882415>
 31. Яковлев С.Б., Арустамян С.Р., Дорохов П.С., и др. Эндовазальное лечение крупных и гигантских интракраниальных аневризм с использованием потокоперенаправляющих стентов // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2015. — Т. 79. — № 4. — С. 19–27. [Yakovlev SB, Arustamian SR, Dorokhov PS, et al. Endovascular treatment of large and giant intracranial aneurysms using flow-diverting stents. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2015;79(4):19–27. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201579419-27>
 32. Асриянц С.В., Томский А.А., Гамалея А.А., и др. Двусторонняя стимуляция субталамического ядра в условиях общей и местной анестезии // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2022. — Т. 16. — № 1. — С. 46–52. [Asriyants SV, Tomskiy AA, Gamaley AA, et al. Bilateral stimulation of the subthalamic nucleus under local and general anaesthesia]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2022;16(1):46–52.] doi: <https://doi.org/10.54101/acen.2022.1.6>
 33. Isagulyan ED, Makashova ES, Myasnikova LK, et al. Psychogenic (nociceptive) pain: Current state of diagnosis, treatment options, and potentials of neurosurgical management. *Prog Brain Res.* 2022;272(1):105–123. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2022.03.008>
 34. Томский А.А., Бриль Е.В., Гамалея А.А., и др. Функциональная нейрохирургия при болезни Паркинсона в России // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* — 2019. — Т. 13. — № 4. — С. 10–15. [Tomskiy AA, Bril' EV, Gamaley AA, et al. Functional neurosurgery in Parkinson's disease in Russia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2019;13(4):10–15. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.4.2>
 35. Кравчук А.Д., Потапов А.А., Панченко В.Я., и др. Аддитивные технологии в нейрохирургии // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2018. — Т. 82. — № 6. — С. 97–104. [Kravchuk AD, Potapov AA, Panchenko VYa, et al. Additive technologies in neurosurgery. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2018;82(6):97–104. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20188206197>
 36. Окишев Д.Н., Чербыло С.А., Коновалов Ан.Н., и др. Особенности моделирования, изготовления и установки полимерных имплантатов для закрытия дефекта черепа после декомпрессивной трепанации омпрессивной краниотомии // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2022. — Т. 86. — № 1. — С. 17–27. [Okishev DN, Cherebylo SA, Konovalov AnN, et al. Features of modeling a polymer implant for closing a defect after decompressive craniotomy. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2022;86(1):17–27. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro2022860117>
 37. Назаренко А.Г., Иванов И.В., Шесюль А.Г., и др. Мониторинг триггеров неблагоприятных событий как инструмент управления качеством медицинской помощи в нейрохирургической клинике. Приглашение к дискуссии // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2019. — Т. 83. — № 6. — С. 35–43. [Nazarenko AG, Ivanov IV, Shcheshul' AG, et al. Monitoring of adverse event triggers as a tool for managing the medical care quality at a neurosurgical clinic. Invitation to the discussion. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2019;83(6):35–43. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20198306135>
 38. Усачев Д.Ю., Назаренко А.Г., Шиманский В.Н., и др. Мониторинг послеоперационных осложнений в нейрохирургической практике // *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* — 2020. — № 1. — С. 40–45. [Usachev DYU, Nazarenko AG, Shimansky VN, et al. Monitoring of postoperative complications in a neurosurgical clinic. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin.* 2020;1:40–45. (In Russ.)]
 39. Голанов А.В., Антипина Н.А., Костюченко В.В., и др. Изменение парадигмы лечения нейрохирургических пациентов в эпоху стереотаксического облучения. К 15-летию нейрорадиохирургии в России // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2021. — Т. 85. — № 5. — С. 48–56. [Golanov AV, Antipina NA, Kostjuchenko VV, et al. Changes in treatment paradigm for neurosurgical patients in the era of stereotactic irradiation. By the 15th anniversary of the Neurosurgery in Russia. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2021;85(5):48–54. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20218505148>

40. Danilov GV, Shifrin MA, Kotik KV, et al. Artificial INTELLIGENCE in neurosurgery: a Systematic Review Using Topic Modeling. Part I: Major research areas. *Sovrem Tehnologii Med.* 2021;12(5):106–112. doi: <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.12>
41. Кобяков Г.Л., Абсалимова О.В., Поддубский А.А., и др. Классификация ВОЗ первичных опухолей центральной нервной системы 2016 г.: взгляд клинициста // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2018. — Т. 82. — № 3. — С. 88–96. [Kobiakov GL, Absaliyeva OV, Poddubskiy AA, et al. The 2016 WHO classification of primary central nervous system tumors: a clinician's view. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2018;82(3):88–96. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201882388>
42. Матуев К.Б., Горельшев С.К., Шишкина Л.В., и др. Биологические особенности и отдаленные результаты комплексного лечения опухолей головного мозга у детей грудного возраста // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2014. — Т. 78. — № 2. — С. 46–56. [Matuev KB, Gorelyshev SK, Shishkina LV, et al. Biological features and long-term results of comprehensive treatment of brain tumors in infants. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2014;78(2):46–56. (In Russ., In Engl.)]
43. Рыжова М.В., Тельшева Е.Н., Шайхаев Е.Г., и др. Современные диагностические возможности молекулярного исследования опухолей мозга в Центре нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2021. — Т. 85. — № 6. — С. 98–101. [Ryzhova MV, Telysheva EN, Shaikhaev EG, et al. Current diagnostic methods in molecular classification of brain tumors at the Burdenko Neurosurgical Center. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2021;85(6):98–101. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20218506198>
44. Savin I, Ershova K, Kurdyumova N, et al. Healthcare-associated ventriculitis and meningitis in a neuro-ICU: Incidence and risk factors selected by machine learning approach. *J Crit Care.* 2018;45:95–104. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.022>
45. Zaitsev OS, Poddubskaya AA, Tomskiy AA, et al. Patients selection for psychiatric neurosurgery: pitfalls and considerations. *Prog Brain Res.* 2022;272(1):173–183. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2022.03.011>
46. Акулов М.А., Танышин С.В., Шиманский В.Н., и др. Эффективность ботулинотерапии в лечении отсроченной нейрпатии лицевого нерва после удаления невриномы слухового нерва // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2018. — Т. 82. — № 5. — С. 81–87. [Akulov MA, Taniashin SV, Shimanskiy VN, et al. The efficacy of botulinum therapy in treatment of delayed facial palsy after resection of vestibular schwannoma. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2018;82(5):81–87. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20188205181>
47. Корсакова М.Б., Козлова А.Б., Архипова Н.А., и др. Особенности икctalной и интерикctalной электрической активности в оценке эпилептогенной зоны у детей с фокальными кортикальными дисплазиями // *Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко.* — 2019. — Т. 83. — № 1. — С. 90–97. [Korsakova MB, Kozlova AB, Arkhipova NA, et al. Features of ictal and interictal electrical activity in assessment of the epileptogenic zone in children with focal cortical dysplasias. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2019;83(1):90–97. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro20198301190>
48. Серова Н.К., Бутенко Е.И., Коновалов А.Н., и др. Офтальмологическая симптоматика у больных с объемными образованиями среднего мозга и пинеальной области до и после хирургического лечения Серова // *Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко.* — 2018. — Т. 82. — № 3. — С. 42–47. [Serova NK, Butenko EI, Kononov AN, et al. Preoperative and postoperative ophthalmic symptoms in patients with space-occupying lesions of the mid-brain and pineal region. *Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2018;82(3):42–47. (In Russ., In Engl.)] doi: <https://doi.org/10.17116/neiro201882342>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Усачев Дмитрий Юрьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Dmitry Y. Usachev, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **адрес:** 125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16 [address: 16, 4th Tverskaya-Yamskaya str., 125047, Moscow, Russia]; **e-mail:** DUsachev@nsi.ru, **SPIN-код:** 6618-0420, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9811-9442>

Коновалов Александр Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Alexander N. Kononov, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** AKononov@nsi.ru, **SPIN-код:** 1462-1783, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-5048-0298>

Пронин Игорь Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Igor N. Pronin, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; **e-mail:** Pronin@nsi.ru, **SPIN-код:** 9223-9217, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0326-7942>

Коновалов Николай Александрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Nikolay A. Kononov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** NAKononov@nsi.ru, **SPIN-код:** 9436-3719, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9976-948X>

Голанов Андрей Владимирович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Andrey V. Golanov, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **e-mail:** Golanov@nsi.ru, **SPIN-код:** 1100-9829, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>

Данилов Глеб Валерьевич, к.м.н. [Gleb V. Danilov, MD, PhD]; **e-mail:** gdanilov@nsi.ru, **SPIN-код:** 4140-8998, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1442-5993>

Кобяков Григорий Львович, д.м.н. [Grigoriy L. Kobayakov, MD, PhD]; **e-mail:** GKobiakov@nsi.ru, **SPIN-код:** 6138-9206, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7651-4214>

Шкарубо Алексей Николаевич, д.м.н., профессор [Aleksey N. Shkarubo, MD, PhD, Professor]; **e-mail:** ASHkarubo@nsi.ru, **SPIN-код:** 3420-3394, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-3445-3115>

М.Т. Капланова¹, А.М. Галактионова¹, Е.Е. Баранова^{1, 2},
О.В. Сагайдак¹, М.С. Беленикин¹, А.Г. Денисов^{3, 4}

¹ ООО «Эвоген», Москва, Российская Федерация

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

³ Департамент здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа, Салехард, Российская Федерация

⁴ Салехардская окружная клиническая больница, Салехард, Российская Федерация

Оценка медико-экономической эффективности внедрения неинвазивного пренатального теста: международный опыт

Неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ) — это молекулярно-генетическое исследование, основанное на анализе внеклеточной фетоплацентарной ДНК в крови матери и позволяющее оценить риск хромосомных аномалий плода. В настоящее время НИПТ достаточно широко распространено во всем мире, неоднократно доказана его клиническая эффективность — высокая чувствительность и специфичность. Вместе с тем для принятия решения о включении НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики, проводимой за счет государственных средств, важна его экономическая эффективность, которую необходимо оценивать отдельно для каждой страны или территории ввиду различной стоимости и различных моделей включения. В данной статье представлены подходы некоторых стран к оценке медико-экономической эффективности проведения НИПТ.

Ключевые слова: неинвазивное пренатальное тестирование, пренатальная диагностика, инвазивная пренатальная диагностика, хромосомные аномалии, экономическая эффективность

Для цитирования: Капланова М.Т., Галактионова А.М., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В., Беленикин М.С., Денисов А.Г. Оценка медико-экономической эффективности внедрения неинвазивного пренатального теста: международный опыт. *Вестник РАМН.* 2022;77(4):276–284. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2006>

276

Введение

В настоящее время традиционным алгоритмом пренатальной диагностики хромосомных аномалий (ХА) плода во многих странах является ультразвуковое исследование первого и второго триместров беременности в сочетании с измерением концентрации материнских сывороточных маркеров и дальнейшим программным расчетом комбинированного риска хромосомной патологии у плода [1]. В традиционном скрининге для расчета риска ХА плода используются косвенные показатели, что приводит к большому количеству (5% случаев) ложноположительных результатов (ЛПР) и подвергает беременную женщину и плод необоснованному риску, связанному

с необходимостью проведения инвазивной пренатальной диагностики (ИПД). В 1–2% случаев ИПД осложняется прерыванием беременности [2]. Кроме того, возможно получение ложноотрицательных результатов — недиагностированных случаев ХА плода.

С 2011 г. в пренатальной диагностике с целью определения риска хромосомной патологии плода помимо традиционного скрининга стал применяться еще один метод — неинвазивное пренатальное тестирование (НИПТ). НИПТ — высокоточный скрининговый метод, основанный на выделении внеклеточной фетоплацентарной ДНК (вфДНК) из крови матери. Преимуществами НИПТ по сравнению с традиционным скринингом являются не только его более высокая чувствительность и специ-

М.Т. Kaplanova¹, А.М. Galaktionova¹, Е.Е. Baranova^{1, 2}, О.В. Sagaydak¹, М.С. Belenikin¹, А.Г. Denisov^{3, 4}

¹ LLC “Evogen”, Moscow, Russian Federation

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

³ Health Department of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug, Salekhard, Russian Federation

⁴ Salekhard District Clinical Hospital, Salekhard, Russian Federation

Non-Invasive Prenatal Testing: the International Experience of Medical and Economic NIPT Efficiency Evaluation

Non-invasive prenatal testing (NIPT) is a molecular genetic method of cell-free fetal DNA fetal chromosomal abnormalities risks assessing. Currently, NIPT is quite widespread throughout the world, and its clinical efficacy — high sensitivity and specificity — has been repeatedly proven. At the same time, the decision to include NIPT in the algorithm of prenatal diagnostics carried out with public funds depends on its cost-effectiveness, which should be assessed separately for each country or territory due to different costs and different models of inclusion. This article presents the different countries approaches to the assessment of the medical and economic efficiency of NIPT.

Keywords: noninvasive prenatal testing, prenatal diagnosis, invasive prenatal diagnosis, chromosomal abnormalities, cost effectiveness analysis

For citation: Kaplanova MT, Galaktionova AM, Baranova EE, Sagaydak OV, Belenikin MS, Denisov AG. Non-Invasive Prenatal Testing: the International Experience of Medical and Economic NIPT Efficiency Evaluation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(4):276–284. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2006>

фичность, но и возможность определять риск анеуплоидий половых и других хромосом, а также некоторых микрохромосомных нарушений [3, 4]. Несмотря на высокую точность, НИПТ — скрининговый тест, и существует вероятность как ложноположительных, так и ложноотрицательных результатов. При выявлении высокого риска ХА плода по результатам исследования требуется подтверждение посредством цитогенетического и молекулярно-цитогенетического методов анализа материала, полученного в результате инвазивной пренатальной диагностики. Подтверждение ХА плода по результатам цитогенетического и молекулярно-цитогенетического исследований является основанием для проведения прели перинатального консилиума и принятия семьей репродуктивного решения.

В настоящее время активно обсуждается вопрос о наиболее эффективной модели внедрения НИПТ в структуру пренатальной диагностики как с клинической, так и с экономической точек зрения.

Мировой опыт внедрения НИПТ и оценка экономической эффективности используемых моделей

В настоящее время НИПТ широко распространен и используется в мировой пренатальной клинической практике. В одних странах (Бельгия, Нидерланды) НИПТ уже включен в алгоритм пренатальной диагностики и финансируется за счет средств государства [5], в других (Германия, Австрия, Польша) тестирование проводится на коммерческой основе за счет собственных средств женщины. Есть также страны (Италия, Испания), где НИПТ частично финансируется государством, а частично оплачивается самими обследуемыми.

Экономическая эффективность внедренных моделей в настоящее время опубликована по данным Австралии, Италии, Бельгии, Канады, Нидерландов, Китая и России.

Австралия

В Австралии для оценки экономической и социальной эффективности внедрения НИПТ А.С. Ayres et al. [6] провели сравнение традиционного пренатального скрининга и следующих моделей внедрения НИПТ:

1) проведение НИПТ в качестве теста первой линии (вместо комбинированного пренатального скрининга I триместра) всем беременным женщинам вне зависимости от возраста и/или группы риска по результатам пренатального скрининга;

2) проведение НИПТ в качестве теста второй линии беременным женщинам группы высокого риска (1:300 и выше) по результатам пренатального скрининга и выполнение ИПД в случае высокого риска ХА по НИПТ;

3) проведение НИПТ в качестве теста первой линии (вместо комбинированного пренатального скрининга I триместра) беременным женщинам от 35 до 39 лет либо старше 40 лет.

Сравнение проводилось с традиционным алгоритмом пренатальной диагностики в стране, в рамках которого всем женщинам, у которых по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра (анализ данных УЗИ, биохимический анализ крови, возраст и анамнестические данные) определен риск 1:300 и выше, проводилась ИПД.

В рамках оценки экономической эффективности учитывалось определение риска наличия только трисомии 21-й хромосомы (синдром Дауна), рассматривались исключительно одноплодные беременности и учитывались только прямые затраты. Итоговая стоимость каждой стратегии для государства, а также число выявленных случаев трисомии 21-й хромосомы и потерь, связанных с проведенной ИПД, представлены в табл. 1.

Проанализировав экономические затраты на каждую из разработанных стратегий, исследователи пришли к следующим выводам:

- применение НИПТ в качестве теста первой линии наиболее экономически выгодно в группе беременных женщин старше 40 лет, чем в группе от 35 до 39 лет;
- применение НИПТ в качестве теста второй линии экономически выгоднее традиционного пренатального скрининга, однако менее эффективно для выявления трисомии 21-й хромосомы (на 0,6%, или на 3 случая, меньше выявленных трисомий 21-й хромосомы);
- при оценке всех рассматриваемых моделей внедрения НИПТ наибольшую экономическую эффективность исходя из прямых затрат демонстрирует применение НИПТ в качестве теста второй линии у беременных женщин группы высокого риска (1:300 и выше);

Таблица 1. Показатели медико-экономической эффективности в исследовании А.С. Ayres et al. [6] для различных моделей пренатальной диагностики (Австралия, 2014)

Модель пренатальной диагностики	Число выявленных случаев трисомии 21-й хромосомы	Число случаев прерывания беременности в результате ИПД	Стоимость выявленного случая ХА (трисомия 21-й хромосомы), тыс. долл.	Итоговая стоимость, млн долл.
1. НИПТ — тест первой линии	657	11	263,9	173,4
2. НИПТ — тест второй линии в группе высокого риска (1:300 и выше)	531	5	71,2	37,8
3. НИПТ — тест первой линии для беременных женщин от 35 до 39 лет	610	7	113,0	68,9
4. НИПТ — тест первой линии для беременных женщин старше 40 лет	590	6	73,4	43,3
5. Традиционный пренатальный скрининг	534	101	72,5	38,7

- внедрение НИПТ в качестве теста первой линии, т.е. замещение традиционного пренатального скрининга, авторы считают целесообразным не для всей популяции, а для беременных женщин от 35 до 39 лет и/или 40 лет и старше.

На данный момент стоимость НИПТ в Австралии слишком высока, и это одна из причин, по которым не представляется возможным заменить стандартный пренатальный скрининг. Однако в разрезе диагностики синдрома Дауна НИПТ может быть достаточно эффективным в определенной когорте беременных женщин. В настоящее время, согласно рекомендациям The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG), беременные женщины могут пройти НИПТ за собственные средства начиная с 10-й нед беременности [6].

Италия

Национальная служба здравоохранения Италии (The Italian national health service, NHS) для оценки медико-экономической эффективности внедрения НИПТ сравнивала проведение НИПТ беременным женщинам из группы риска 1:1000 и выше, включая группу высокого риска, по результатам пренатального скрининга (в качестве теста второй линии) с традиционным алгоритмом пренатального скрининга в стране — проведение УЗИ и биохимического анализа крови в I–II триместрах беременности, по результатам которого в случае риска 1:300 и выше в I триместре и 1:250 и выше во II триместре проводится ИПД.

В рамках оценки экономической эффективности учитывались определение высокого риска трисомии 21-, 18-, 13-й хромосом (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау соответственно) и прямые затраты.

В ходе исследования специалисты установили, что применение НИПТ в качестве теста второй линии приводит:

- к снижению частоты ЛПР диагностики ХА плода и уменьшению количества ИПД на 72% (с 102 354 до 28 928 исследований);
- сокращению количества случаев самопроизвольного прерывания беременности вследствие ИПД в 3 раза (с 519 до 152);
- увеличению частоты детекции хромосомных патологий на 2,6%.

Внедрение НИПТ для беременных женщин группы риска 1:1000 и выше, включая группу высокого риска, по результатам пренатального скрининга является экономически выгодным для NHS — общие краткосрочные затраты на обследование возможно сократить на 19 млн евро, дополнительная экономия в каждом случае составит 40,49 евро [7].

В настоящее время НИПТ за счет средств государства доступен женщинам только в четырех регионах Италии:

в Тоскане и Базиликато возможно частичное возмещение стоимости НИПТ, а в Больцано и Эмилии-Романье НИПТ полностью оплачивается государством [8].

Бельгия

В июле 2017 г. НИПТ был внедрен в систему пренатальной диагностики Бельгии в качестве теста первой линии, стоимость исследования полностью возмещается государством. E. Kostenko et al. [9] в своем исследовании провели анализ экономической эффективности внедрения НИПТ в Бельгии с целью выявления рисков трисомий 21-, 18- и 13-й хромосом для экстраполирования полученных результатов на общую популяцию. Исследование включало сравнение модели внедрения НИПТ в качестве теста первой линии, в рамках которой ИПД проводилось при выявлении высокого риска ХА по НИПТ, с традиционным пренатальным скринингом (комбинированный пренатальный скрининг I триместра и скрининг II триместра) с проведением ИПД беременным женщинам с индивидуальным риском развития ХА плода 1:300 и выше.

В рамках оценки экономической эффективности учитывались определение риска наличия трисомии 21-, 18-, 13-й хромосом (синдромы Дауна, Эдвардса, Патау соответственно) и прямые затраты. Затраты на один выявленный случай для каждой рассматриваемой модели представлены в табл. 2.

Таким образом, затраты на один выявленный случай ХА при проведении НИПТ в качестве теста первой линии и традиционного пренатального скрининга практически одинаковы. При этом клинически НИПТ значительно более эффективен.

Модель с замещением традиционного пренатального скрининга НИПТ продемонстрировала:

- сокращение числа ИПД на 92,8%;
- уменьшение числа пропущенных случаев трисомий на 93,5% (с 77 до 5 случаев);
- увеличение частоты выявляемости ХА плода на 18% (с 81 до 99%);
- снижение риска осложнений, ассоциированных с ИПД, на 90,8%.

Авторы исследования оценивали прямые затраты на пренатальный скрининг и диагностику ХА плода без оценки косвенных затрат, связанных с рождением ребенка с ХА. Предполагается, что включение в оценку косвенных затрат повысит экономическую эффективность внедрения НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики в качестве теста первой линии.

В данном исследовании стоимость НИПТ составила 260 евро (фактическая стоимость для Национальной службы здравоохранения Бельгии), что дешевле, чем в других опубликованных исследованиях [9]. Учитывая сопоставимые прямые затраты обеих моделей пренатальной диагностики, а также более высокую клиническую

Таблица 2. Показатели экономической эффективности в исследовании E. Kostenko et al. [9] для различных моделей пренатальной диагностики (Бельгия, 2019)

Модель пренатальной диагностики	Стоимость выявленного случая трисомии, тыс. евро	
	21-й хромосомы	21-, 18-, 13-й хромосом
1. Традиционный пренатальный скрининг	90,8	63,0
2. НИПТ — тест первой линии	93,4	66,6
3. Разница стоимости между сравниваемыми моделями скрининга	2,6	3,6

эффективность НИПТ, в Бельгии НИПТ внедрен в алгоритм пренатальной диагностики в качестве теста первой линии.

Канада

В трех провинциях Канады — Онтарио, Британской Колумбии и Квебеке — рассматриваются разные стратегии внедрения НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики и подходы к оценке экономической эффективности.

Онтарио. В Онтарио НИПТ внедрен в алгоритм пренатальной диагностики и финансируется за счет средств государства с 2016 г. Беременным женщинам старше 40 лет и/или имеющим в анамнезе беременности с ХА плода предлагается проведение НИПТ в качестве теста первой линии, вместо традиционного пренатального скрининга для остальных беременных женщин НИПТ предлагается в качестве теста второй линии, если получен высокий риск ХА плода по результатам традиционного пренатального скрининга (1:350 и выше по результатам скрининга I триместра и 1:200 и выше по результатам скрининга II триместра) или если выявлены врожденные пороки плода при ультразвуковом исследовании [10].

Целью исследования X. Xie et al. [11] являлась оценка экономической целесообразности внедрения НИПТ в качестве теста первой линии для беременных женщин моложе 40 лет, не имеющих в анамнезе беременностей с ХА плода. Авторы рассматривали возможность расширения существующей программы НИПТ за счет государства.

В рамках оценки экономической эффективности учитывалось определение риска трисомий 21-, 18- и 13-й хромосом, дополнительно рассматривались анеуплоидии половых хромосом и микроделеционные синдромы (в частности, синдром делеции 22q11.2 — синдром Ди Джорджи) и учитывались только прямые затраты.

В исследовании анализировались следующие модели внедрения НИПТ:

- проведение НИПТ в качестве теста второй линии беременным женщинам группы риска 1:300 и выше по результатам традиционного алгоритма пренатального скрининга;
- проведение НИПТ в качестве теста первой линии вне зависимости от возраста и/или группы риска по результатам пренатального скрининга (принимали участие беременные женщины моложе 40 лет, не имеющие в анамнезе беременностей с ХА плода).

Сравнение проводилось с традиционным алгоритмом пренатальной диагностики в стране, в рамках которого всем беременным женщинам, у которых по результатам пренатального скрининга I триместра определен риск

1:350 и выше и по результатам скрининга II триместра определен риск 1:200 и выше, проводилась ИПД.

Сравнение числа выявленных ХА плода и суммарные затраты на каждую проанализированную стратегию представлены в табл. 3.

Таким образом, при анализе эффективности внедрения НИПТ в Онтарио авторы исследования пришли к следующим выводам:

- применение НИПТ в качестве теста первой линии достаточно дорого и не одобрено в странах с высоким уровнем дохода, в том числе в Канаде, несмотря на высокий уровень выявляемости ХА плода;
- применение НИПТ в качестве теста второй линии — наиболее эффективный алгоритм по сравнению с традиционным пренатальным скринингом за счет увеличения числа выявленных ХА и сокращения числа ИПД, а также наиболее экономически выгодный алгоритм из всех моделей;
- применение НИПТ с целью определения риска анеуплоидий половых хромосом и микрохромосомных нарушений, в частности синдром делеции 22q11.2, на данный момент недостаточно изучено, поэтому получаемые в ходе исследования результаты должны подвергаться более детальному анализу [11].

Британская Колумбия. С 2016 г. финансирование НИПТ одобрено Министерством здравоохранения Британской Колумбии для женщин, которые получили риск ХА плода 1:200 и выше или риск трисомии 21-й хромосомы 1:300 и выше по результатам традиционного пренатального скрининга или в анамнезе которых была беременность с диагнозом трисомии 21-, 18- или 13-й хромосом. Возмещаются расходы только для анализа риска трисомий 21-, 18-, 13-й хромосом и анеуплоидий половых хромосом, исследование других ХА женщина может проводить за собственные средства.

В рамках оценки экономической эффективности W. Zhang et al. [12] учитывали определение риска трисомии 21-й хромосомы, рассматривались только одноплодные беременности, прямые и косвенные затраты.

Авторы сравнивали традиционный пренатальный скрининг с внедрением НИПТ в качестве теста первой линии вместо пренатального скрининга I триместра или с внедрением НИПТ в качестве теста второй линии после определения высокого риска трисомии 21-й хромосомы по результатам традиционного пренатального скрининга.

В табл. 4 представлены количество выявленных случаев трисомии 21-й хромосомы в результате каждой стратегии пренатального скрининга, а также затраты государства на каждый случай ХА плода и косвенные затраты.

В результате проведенного анализа авторы установили, что при текущей цене на НИПТ (в среднем 490 долл.)

Таблица 3. Показатели медико-экономической эффективности в исследовании X. Xie et al. [11] для различных моделей пренатальной диагностики в Онтарио (Канада, 2020)

Модель пренатальной диагностики	Число выявленных				Стоимость	
	трисомий 21	трисомий 18	трисомий 13	всех ХА плода	одного выявленного случая ХА, тыс. канад. долл.	стратегии, млн канад. долл.
1. Традиционный пренатальный скрининг	122	34	13	158	174,4	27,6
2. НИПТ — тест первой линии	191	62	15	269	222,0	59,7
3. НИПТ — тест второй линии	147	41	0	188	142,0	26,7

Таблица 4. Показатели медико-экономической эффективности в исследовании W. Zhang et al. [12] для различных моделей пренатальной диагностики в Британской Колумбии (Канада, 2019)

Модель пренатальной диагностики	Число выявленных трисомий 21-й хромосомы	Стоимость одного выявленного случая трисомии 21-й хромосомы, тыс. долл.	Косвенные затраты, млн долл.
1. Традиционный пренатальный скрининг	74	67,4	16,6
2. НИПТ — тест первой линии	117	124,1	23,1
3. НИПТ — тест второй линии	108	47,2	14,3

в Британской Колумбии наиболее экономически эффективно внедрение НИПТ в качестве теста второй линии; НИПТ в качестве теста первой линии может быть экономически эффективным, только когда стоимость исследования достигнет уровня 200 долл. США или ниже [12].

Квебек. Министерство здравоохранения и социальных служб Квебека сопоставило эффективность существующего алгоритма пренатальной диагностики синдрома Дауна и алгоритма с внедрением НИПТ в качестве теста второй линии для беременных женщин, попавших в группу риска 1:300 и выше по результатам традиционного пренатального скрининга. В рамках оценки экономической эффективности рассматривались только одноплодные беременности, учитывались определение риска трисомии 21-й хромосомы и прямые затраты.

Внедрение НИПТ в качестве теста второй линии снижало затраты на 1,6%, или на 80 432 долл., по сравнению с существующим подходом скрининга беременных женщин. Такой результат объясняется более высокими ценами на ИПД (в среднем 864 канад. долл. за процедуру амниоцентеза против 795 канад. долл. за НИПТ).

Включение НИПТ в существующую систему пренатальной диагностики Квебека с экономической точки зрения возможно в качестве дополнения к существующему пренатальному скринингу для беременных женщин, которым показано проведение ИПД. На данный момент НИПТ в Квебеке доступен беременным женщинам только на коммерческой основе [13].

Нидерланды

В апреле 2014 г. Правительство Нидерландов одобрило запуск пилотного проекта по внедрению НИПТ в систему пренатальной диагностики (Trial by Dutch Laboratories for Evaluation of Non-Invasive Prenatal Testing, TRIDENT). Первая часть проекта (TRIDENT-1) предусматривала проведение НИПТ у беременных женщин, которым по результатам пренатального скрининга была рекомендована ИПД [14].

С 2017 г. реализуется вторая часть этого проекта (TRIDENT-2), в рамках которой НИПТ применяется в качестве теста первой линии вне зависимости от группы риска по результатам пренатального скрининга. Критерии, исключающие участие в исследовании, — синдром исчезающего плода, дихориальная двойня и УЗ-маркеры ХА плода, в том числе ТВП более 3,5 мм. Несмотря на уже

внедренный НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики в качестве теста первой линии, TRIDENT-2 будет завершен лишь в 2023 г., поэтому оценка экономической эффективности по-прежнему актуальна.

В рамках оценки экономической эффективности L. Beulen et al. [15] учитывали определение риска трисомии 21-й хромосомы и только прямые затраты.

В проведенном исследовании авторы рассматривали две модели внедрения НИПТ в пренатальную диагностику:

1) проведение НИПТ в качестве теста первой линии вне зависимости от возраста женщины и/или группы риска по результатам пренатального скрининга;

2) проведение НИПТ в качестве теста второй линии беременным женщинам группы высокого риска по результатам пренатального скрининга (1:200 и выше) и/или с наличием в анамнезе ХА плода.

Сравнение клинической и экономической эффективности моделей проводилось с традиционным алгоритмом пренатальной диагностики (комбинированный скрининг I триместра с проведением ИПД беременным женщинам с индивидуальным риском развития ХА плода 1:200 и выше, УЗИ-скрининг второго триместра).

Стоимость затрат на один диагностированный случай трисомии 21-й хромосомы при помощи каждой стратегии пренатальной диагностики, а также доля увеличения затрат на пренатальный скрининг в сравнении с традиционным представлены в табл. 5.

В ходе исследования сделаны следующие выводы:

- традиционный пренатальный скрининг является самой дешевой из проанализированных моделей, но эффективность его низкая;
- внедрение НИПТ в качестве теста первой линии — наиболее клинически эффективная модель, позволяющая увеличить выявляемость ХА плода на 54% (с 46,8 до 72,0%) и снизить риска осложнений после ИПД на 62% (с 0,0168 до 0,0064%) на одну беременность;
- затраты на программу пренатального скрининга при внедрении НИПТ в качестве теста первой линии возрастут на 157% по сравнению с традиционным пренатальным скринингом;
- внедрение НИПТ в качестве теста второй линии также клинически эффективно, но эффективность ниже, чем при внедрении в качестве теста первой ли-

Таблица 5. Показатели экономической эффективности в исследовании L. Beulen et al. [15] для различных моделей пренатальной диагностики (Нидерланды, 2014)

Модель пренатальной диагностики	Стоимость диагностики одного случая трисомии 21-й хромосомы, тыс. евро	Увеличение затрат на пренатальный скрининг, %
1. Традиционный пренатальный скрининг	257,1	—
2. НИПТ — тест первой линии	660,9	157,0
3. НИПТ — тест второй линии	311,7	21,0

Таблица 6. Показатели медико-экономической эффективности в исследовании Sh. Wang et al. [16] для различных моделей пренатальной диагностики (Китай, 2020)

Модель пренатальной диагностики	Число трисомий 21-й хромосомы		Стоимость диагностики одного случая трисомии 21-й хромосомы, тыс. долл.
	выявленных	пропущенных	
1. НИПТ — тест первой линии вне зависимости от возраста и/или группы риска	2315	12	142,5
2. НИПТ — тест второй линии: группа А (риск $\geq 1:300$)	1921	312	67,7
3. НИПТ — тест второй линии: группа Б (риск $\geq 1:1000$)	2199	100	67,3
4. ИПД для женщин старше 40 лет (группа А)	2146	150	51,3
5. НИПТ — тест первой линии для беременных женщин от 35 до 39 лет (группа Б)	2276	50	65,9

нии — увеличилась выявляемость ХА на 36% (с 46,8 до 63,5%), снизился риск осложнений после ИПД на 44% (с 0,0168 до 0,0094%) на одну беременность;

- затраты на программу пренатального скрининга при внедрении НИПТ в качестве теста второй линии возрастут на 21% по сравнению с традиционным пренатальным скринингом.

Внедрение НИПТ в качестве теста второй линии выбрано авторами как наиболее оптимальный вариант [15].

Окончательные выводы пока не доступны, так как исследование TRIDENT-2 еще не завершено.

Китай

В Китае на коммерческой основе НИПТ доступен с 2011 г. В 2016 г. проведение НИПТ рекомендовалось в качестве теста второй линии беременным женщинам в группе промежуточного риска (1:101–1:1000). С 2018 г. предложены новые рекомендации — применение НИПТ в качестве теста первой линии беременным женщинам в возрасте от 35 до 39 лет, в случае возраста старше 40 лет рекомендуется ИПД.

Учитывая увеличение доли возрастных беременных женщин и снижение цены на НИПТ, Sh. Wang et al. [16] предположили преимущества модели внедрения НИПТ в группе возрастных беременных.

В рамках оценки экономической эффективности учитывались определение риска трисомии 21-й хромосомы, а также прямые и косвенные затраты.

Sh. Wang et al. [16] сравнивали следующие модели пренатальной диагностики:

- внедрение НИПТ в качестве теста первой линии вне зависимости от возраста женщины и/или группы риска по результатам пренатального скрининга;
- внедрение НИПТ в качестве теста второй линии — проведение теста беременным женщинам, попавшим по результатам традиционного пренатального скрининга (тройной тест — определение уровня АФП, бета-ХГЧ и свободного эстриола) в следующие группы: группа А — риск $\geq 1:300$, группа Б — $\geq 1:1000$;

- проведение ИПД беременным женщинам старше 40 лет;
- внедрение НИПТ в качестве теста первой линии беременным женщинам от 35 до 39 лет.

В табл. 6 представлены количество выявленных случаев трисомии 21-й хромосомы, число пропущенных при каждой модели пренатальной диагностики случаев трисомии 21-й хромосомы и стоимость диагностики одной ХА (трисомии 21-й хромосомы), а также коэффициент «выгоды/затраты» (BCR) для каждой модели пренатальной диагностики.

По результатам исследования сделаны следующие выводы:

- применение НИПТ в качестве теста первой линии всем беременным женщинам показало максимальную выявляемость риска трисомии 21-й хромосомы, но стоимость стратегии оказалась самой высокой;
- в случае увеличения доли беременных женщин старше 35 лет до 15% становится целесообразной модель пренатальной диагностики с проведением ИПД беременным женщинам старше 40 лет и НИПТ в качестве теста второй линии для беременных женщин от 35 до 39 лет;
- применение НИПТ в качестве теста второй линии беременным женщинам по результатам традиционного пренатального скрининга с риском $\geq 1:300$ является наиболее экономически эффективной стратегией, продемонстрировавшей сокращение числа ИПД. Количество ИПД для каждой модели пренатальной диагностики представлено в табл. 7.

Определение выбора оптимальной модели внедрения НИПТ в систему пренатальной диагностики в Китае напрямую зависит от стоимости исследования в этой стране [16].

Российская Федерация

В Российской Федерации впервые оценка целесообразности внедрения НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики проведена в 2015–2016 гг. в Томской области.

В рамках оценки экономической эффективности учитывались как прямые затраты на пренатальный скрининг,

Таблица 7. Число проведенных ИПД беременным женщинам при использовании рассматриваемых моделей пренатальной диагностики (Китай, 2020)

Модель пренатальной диагностики	Число ИПД
1. НИПТ — тест первой линии вне зависимости от возраста и/или группы риска	4310
2. НИПТ — тест второй линии: группа А (риск $\geq 1:300$)	2081
3. НИПТ — тест второй линии: группа Б (риск $\geq 1:1000$)	2718
4. ИПД для женщин старше 40 лет (группа А)	21 935
5. НИПТ — тест первой линии для беременных женщин от 35 до 39 лет (группа Б)	22 370

Таблица 8. Показатели медико-экономической эффективности в исследовании Е.С. Емельяненко с соавт. [17] для различных моделей пренатальной диагностики (Российская Федерация, 2016)

Модель пренатальной диагностики	Число выявленных ХА плода	Сумма прямых затрат на каждую модель, млн руб.	Стоимость диагностики одного случая ХА, тыс. руб.	Сумма косвенных затрат на каждую модель, млн руб.
1. Традиционный пренатальный скрининг	44	17,8	404,1	63,4
2. НИПТ вместо ИПД	70	25,6	366,0	8,6
3. НИПТ — тест второй линии, ИПД в группе высокого риска по НИПТ	70	26,4	376,7	8,6

так и косвенные, включающие социальные выплаты детям с ХА и их семьям; анализировались трисомии 21- 18-, 13-й хромосом, моносомия и дисомия X-хромосомы.

Сравнивались следующие модели пренатального скрининга:

- традиционный пренатальный скрининг (скрининговое УЗИ в сочетании с анализом уровня материнских сывороточных маркеров, на основании которых производится комплексный программный расчет индивидуального риска рождения ребенка с ХА), предусматривающий проведение ИПД при получении высокого риска ХА плода (1:100 и выше);
- применение НИПТ вместо ИПД беременным женщинам из группы высокого риска (1:100 и выше) по результатам пренатального скрининга;
- применение НИПТ в качестве теста второй линии беременным женщинам из группы высокого риска (1:100 и выше) по результатам традиционного пренатального скрининга, предусматривающее проведение ИПД беременным женщинам при получении высокого риска по результатам НИПТ.

Наименьшие прямые затраты закономерно показаны для традиционного пренатального скрининга (17,78 млн руб.). Из двух стратегий внедрения НИПТ наименьшие прямые затраты показаны при внедрении НИПТ вместо ИПД (25,62 млн руб.), затраты на внедрение НИПТ в качестве теста второй линии составили 26,37 млн руб.

При оценке косвенных затрат внедрение НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики вместо ИПД позволило сэкономить до 46,96 млн руб. суммарных расходов регионального бюджета Томской области в течение 10 лет, при внедрении НИПТ в качестве теста второй линии — до 46,21 млн руб.

В табл. 8 представлены число выявленных ХА плода, а также суммы прямых затрат, дополнительных расходов и экономии за счет сокращения косвенных расходов.

В результате проведенного анализа авторы пришли к выводу, что применение НИПТ в качестве теста второй линии беременным женщинам группы высокого риска по результатам пренатального скрининга является более предпочтительной стратегией пренатальной диагностики, чем существующая, с позиции как клинической, так и экономической эффективности [17].

С 2020 г. в г. Москве и Ямало-Ненецком автономном округе (ЯНАО) инициированы уникальные проекты по проведению НИПТ в рамках пренатальной диагностики: впервые в нашей стране беременным женщинам НИПТ стал доступен бесплатно, раньше исследование можно было провести только на коммерческой основе. В ЯНАО НИПТ проводится всем бере-

менным вне зависимости от группы риска по результатам пренатального скрининга I триместра [18–20], в Москве выбрана модель проведения НИПТ в качестве теста второй линии [21].

В рамках указанных проектов проводится расчет экономической эффективности используемых моделей НИПТ. Окончательные выводы в настоящее время не доступны, однако по предварительным данным обе модели внедрения эффективны с учетом расчета прямых и косвенных затрат.

Заключение

НИПТ — высокоточный скрининговый метод детекции рисков ХА плода, в связи с чем его внедрение в систему пренатальной диагностики является оправданным. Клиническая эффективность применения НИПТ доказана рядом международных исследований [22].

Применение НИПТ позволяет [23, 24]:

- увеличить выявляемость ХА плода;
- снизить долю ЛПР пренатального скрининга;
- уменьшить долю беременных, которым требуется проведение ИПД.

НИПТ является скрининговым методом и требует подтверждения путем ИПД, которая является «золотым стандартом» подтверждения ХА плода [1], нецелесообразно заменять им ИПД.

Оценка экономической эффективности внедрения НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики проводится для разных стратегий внедрения. Как правило, для расчета экономической эффективности рассматриваемых стратегий оцениваются только прямые затраты, лишь в некоторых исследованиях учитывают косвенные затраты [12, 16, 17]. Опыт зарубежных стран говорит о том, что НИПТ способен выявлять больший процент случаев ХА плода, снижать потребность в ИПД, однако эти преимущества обходятся системе здравоохранения значительно дороже, чем стандартный пренатальный скрининг.

Проанализировав международный опыт оценки экономической эффективности применения НИПТ, можно сделать следующие выводы:

- при существующих ценах на услугу оптимально внедрение НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики в качестве теста второй линии;
- при дальнейшем снижении стоимости НИПТ, а в ряде случаев и при увеличении цен на ИПД применение НИПТ всем беременным женщинам вместо традиционного пренатального скрининга может стать экономически эффективным;
- при оценке экономической эффективности внедрения НИПТ с учетом не только прямых, но и косвен-

ных затрат возможно получение более точной оценки экономической эффективности этого клинически полезного, но дорогостоящего исследования, что требует подтверждения этого вывода путем проведения дополнительных исследований;

- подход к выбору модели внедрения НИПТ в алгоритм пренатальной диагностики для каждой страны и/или территории должен быть индивидуальным, на основе стоимости исследования в стране и ее территориальных особенностей.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении Правительства Ямало-Ненецкого автономного округа.

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

Участие авторов. М.Т. Капланова — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста; А.М. Галактионова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Е.Е. Баранова — концепция и дизайн исследования, редактирование; О.В. Сагайдак — концепция и дизайн исследования, редактирование; М.С. Беленикин — концепция и дизайн исследования, редактирование; А.Г. Денисов — концепция и дизайн исследования, редактирование. Все авторы статьи внесли существенный вклад в организацию и проведение исследования, прочли и одобрили окончательную версию рукописи перед публикацией

ЛИТЕРАТУРА

1. Оленев А.С., Баранова Е.Е., Сагайдак О.В., и др. Международный опыт организации проведения неинвазивного пренатального теста // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2021. — Т. 20. — № 1. — С. 129–137. [Olenev AS, Baranova EE, Sagaydak OV, et al. International experience in organizing non-invasive prenatal testing. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2021;20(1):129–137. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-1-129-137>
2. Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, et al. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;48(2):256–268. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.15945>
3. Allyse M, Minear MA, Berson E, et al. Non-invasive prenatal testing: a review of international implementation and challenges. *Int J Womens Health*. 2015;16(7):113–126. doi: <https://doi.org/10.2147/IJWH.S67124>
4. Minear MA, Alessi S, Allyse M, et al. Noninvasive Prenatal Genetic Testing: Current and Emerging Ethical, Legal, and Social Issues. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2015;16:369–398. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-genom-090314-050000>
5. Gadsbøll K, Petersen OB, Gatino V, et al. Current use of noninvasive prenatal testing in Europe, Australia and the USA: A graphical presentation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(6):722–730. doi: <https://doi.org/10.1111/aogs.13841>
6. Ayres AC, Whitty JA, Ellwood DA. A cost-effectiveness analysis comparing different strategies to implement noninvasive prenatal testing into a Down syndrome screening program. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2014;54(5):412–417. doi: <https://doi.org/10.1111/ajo.12223>
7. Prefumo F, Paolini D, Speranza G, et al. The contingent use of cell-free fetal DNA for prenatal screening of trisomies 21, 18, 13 in pregnant women within a national health service: A budget impact analysis. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218166. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218166>
8. Screening del DNA fetale non invasivo (NIPT) in sanità pubblica / Consiglio Superiore di Sanità Sessione LII Ministero della Salute (2019–2022). Presidente: Prof. F. Locatelli. Sezione I. Presidente: Prof. B. Dallapiccola. (In Ital.)
9. Kostenko E, Chantraine F, Vandeweyer K, et al. Clinical and Economic Impact of Adopting Noninvasive Prenatal Testing as a Primary Screening Method for Fetal Aneuploidies in the General Pregnancy Population. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(6):413–423. doi: <https://doi.org/10.1159/000491750>
10. Dougan ShD, Okun N, Bellai-Dussault K, et al. Performance of a universal prenatal screening program incorporating cell-free fetal DNA analysis in Ontario, Canada. *CMAJ*. 2021;193(30):E1156–E1163. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.202456>
11. Xie X, Wang M, Goh ES-Y, et al. Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, and 13, Sex Chromosome Aneuploidies, and Microdeletions in Average-Risk Pregnancies: A Cost-Effectiveness Analysis. *J Obstet Gynecol Can*. 2020;42(6):740–749. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.12.007>
12. Zhang W, Mohammadi T, Sou J, et al. Cost-effectiveness of prenatal screening and diagnostic strategies for Down syndrome: A micro-simulation modeling analysis. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225281. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225281>
13. Nshimyumukiza L, Beaumont JA, Rousseau F, et al. Introducing cell-free DNA noninvasive testing in a Down syndrome public health screening program: a budget impact analysis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2020;18(1):49. doi: <https://doi.org/10.1186/s12962-020-00245-5>
14. Van der Meij KRM, Sistermans EA, Macville MVE, et al. TRIDENT-2: National Implementation of Genome-wide Non-invasive Prenatal Testing as a First-Tier Screening Test in the Netherlands. *Am J Hum Genet*. 2019;105(6):1091–1101. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.10.005>
15. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, et al. The consequences of implementing non-invasive prenatal testing in Dutch national health care: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;182:53–61. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.08.028>
16. Wang Sh, Liu K, Yang H, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Screening Strategies involving Noninvasive Prenatal Testing for Trisomy 21. January 2020. doi: <https://doi.org/10.21203/rs.2.20761/v1>
17. Емельяненко Е.С., Ветрова Н.В., Масюк С.В., и др. Клиническая и экономическая эффективность методов пренатальной диагностики хромосомных аномалий // *Доктор.Ру. Гинекология. Эндокринология*. — 2016. — № 3 (120). — С. 43–51. [Emeliaynenko ES, Vetrova NV, Masyuk SV. Prenatal Diagnosis of Chromosomal Abnormalities: Clinical- and Cost-Effectiveness *Doctor. Ru. Gynecology. Endocrinology*. 2016;3(120):43–51. (In Russ.)]
18. Приказ Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа от 24.06.2020 № 671-о «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в Ямало-Ненецком автономном округе». [Prikaz Departamenta zdavoohraneniya Yamalo-Neneckogo avtonomnogo okruga ot 24.06.2020 No. 671-o “Ob organizacii provedeniya neinvazivnogo prenatal’nogo testa (NIPT) v Yamalo-Neneckom avtonomnom okruge”. (In Russ.)]
19. Приказ Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа от 29.04.2021 № 444-о «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста (НИПТ) в Ямало-Ненецком автономном округе». [Prikaz Departamenta zdavoohraneniya Yamalo-Neneckogo avtonomnogo okruga ot

- 29.04.2021 No. 444-о “Ob organizacii provedeniya neinvazivnogo prenatal’nogo testa (NIPT) v Yamalo-Neneckom avtonomnom okruge”. (In Russ.)]
20. Приказ Департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа от 01.07.2021 № 643-о «О внесении изменений в приказ департамента здравоохранения Ямало-Ненецкого автономного округа от 29 апреля 2021 года № 444-о». [Priказ Departamenta zdavoohraneniya Yamalo-Neneckogo avtonomnogo okruga ot 01.07.2021 No. 643-о “O vnesenii izmenenij v prikaz departamenta zdavoohraneniya Yamalo-Neneckogo avtonomnogo okruga ot 29 aprelya 2021 goda No. 444-о”. (In Russ.)]
21. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 13.03.2020 № 199 «Об организации проведения неинвазивного пренатального теста в городе Москве». [Priказ Departamenta zdavoohraneniya goroda Moskvy ot 13.03.2020 No. 199 “Ob organizacii provedeniya neinvazivnogo prenatal’nogo testa v gorode Moskve”. (In Russ.)]
22. Samura O. Update on noninvasive prenatal testing: A review based on current worldwide research. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(8):1246–1254. doi: <https://doi.org/10.1111/jog.14268>
23. Nicolaides KH, Syngelaki A, del Mar Gil M, et al. Prenatal detection of fetal triploidy from cell-free DNA testing in maternal blood. *Fetal Diagn Ther.* 2014;35(3):212–217. doi: <https://doi.org/10.1159/000355655>
24. Gil MM, Quezada MS, Revello R, et al. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):249–266. doi: <https://doi.org/10.1002/uog.14791>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Капанова Мадина Тамерлановна, врач-генетик [*Madina T. Kaplanova*, MD]; адрес: 115191, Москва, 4-й Рощинский проезд, д. 20, стр. 1 [address: 20, bldn. 1, 4th Roshchinsky passage, 115191, Moscow, Russia]; e-mail: kaplanova@evogenlab.ru, SPIN-код: 7152-6514, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6715-706X>

Галактионова Александра Михайловна, к.м.н. [*Alexandra M. Galaktionova*, MD, PhD]; e-mail: galaktionova@evogenlab.ru, SPIN-код: 6112-9060, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8602-5441>

Баранова Елена Евгеньевна, к.м.н. [*Elena E. Baranova*, MD, PhD]; e-mail: baranova@evogenlab.ru, SPIN-код: 3163-6666, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9638-2303>

Сагайдак Олеся Владимировна, к.м.н. [*Olesya V. Sagaydak*, MD, PhD]; e-mail: sagaydak@evogenlab.ru, SPIN-код: 5996-6327, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2534-8463>

Беленикин Максим Сергеевич, к.х.н. [*Maksim S. Belenikin*, PhD in Chemical]; e-mail: belenikin@evogenlab.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6556-163X>

Денисов Алексей Геннадьевич, к.м.н. [*Alexey G. Denisov*, MD, PhD]; e-mail: denisovag@yandex.ru

О.О. Янушевич, И.В. Маев, Э.А. Базилян, А.А. Чунихин

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

Изучение генерации синглетного кислорода в слюне человека *in vitro* под действием наносекундного импульсного лазерного излучения

Обоснование. Необходима разработка новых лазерных аппаратов для применения в терапии сложной стоматологической патологии и микрохирургии полости рта с уникальными параметрами, с возможностью генерации наносекундного импульсного излучения в квази-монохроматической полосе излучения. Высокая пиковая мощность излучения в импульсе позволяет лазерному свету глубже проникать в биологические среды без существенного их нагрева. Возможность возбуждения синглетного кислорода без использования эндогенных фотосенсибилизаторов является неоспоримым преимуществом таких лазерных генераторов. **Цель исследования** — изучение генерации синглетного кислорода в ротовой жидкости человека *in vitro* в зависимости от параметров наносекундного импульсного лазерного излучения с длиной волны ~ 1265 нм. **Методы.** В работе использовалось лазерное устройство, имеющее основной инфракрасный (ИК) излучатель с длиной волны, примерно соответствующей максимуму поглощения кислорода (~ 1265 нм), с генерированием наносекундного импульсного излучения. Изучалась генерация синглетного кислорода в ротовой жидкости человека и смыве ротовой жидкости по выцветанию ловушки в растворах под действием лазерного излучения до облучения через 30 и 60 мин. Были установлены следующие параметры лазерного излучения: мощность — 1 Вт, наносекундное импульсное излучение с длительностью импульса 400 нс и частотой 0,5; 1,0; 1,5 и 2,0 МГц в сравнении с непрерывным режимом излучения. **Результаты.** Установлено, что наносекундное лазерное излучение приводит к окислению химической ловушки синглетного кислорода, солюбилизированной детергентом додецилсульфат натрия (0,05 M SDS), в ротовой жидкости и смыве слюны из полости рта. В импульсных наносекундных режимах лазерное излучение более эффективно, чем в непрерывном режиме. С увеличением частоты повторения наблюдалось повышение эффекта в среднем на 10% по сравнению с меньшей частотой, а эффект с максимальной частотой 2,0 МГц был практически на 50% выше, чем при использовании непрерывного режима излучения, во всех проведенных исследованиях. Уменьшение оптической плотности при 414 нм достоверно отмечалось в образцах со смывом ротовой жидкости, эффект составил $0,07 \pm 0,01$ за 60 мин облучения. В ротовой жидкости эффект при тех же параметрах был чуть ниже и составил $0,05 \pm 0,03$. **Заключение.** Скорость выцветания ловушки в смыве слюны оказалась в 1,3 раза больше, чем в воде с детергентом, что может свидетельствовать об активации фотоакцепторов и перенасыщении их кислородом при использовании водного разведения ротовой жидкости. Максимальный эффект наблюдался при использовании лазерного излучения с частотой повторения импульсов 2,0 МГц.

Ключевые слова: наносекундный импульсный лазер, фотодинамический эффект, синглетный кислород

Для цитирования: Янушевич О.О., Маев И.В., Базилян Э.А., Чунихин А.А. Изучение генерации синглетного кислорода в слюне человека *in vitro* под действием наносекундного импульсного лазерного излучения. Вестник РАМН. 2022;77(4):285–290. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2141>

Обоснование

Открытие немногим более полувека назад принципа генерации и усиления световых волн определило развитие нового направления в медицине с использованием лазерного излучения в лечении различных заболеваний. Воздействие лазерного излучения обусловлено наличием фотоакцепторов в клетках и тканях организма. Широко регулируемые параметры — длина волны, интенсивность, частота, мощность излучения — определяют эффекты воздействия на биологические ткани [2].

Одним из интересных и перспективных направлений в лазерной медицине является фотодинамическая терапия, основанная, с одной стороны, на деструктивном воздействии синглетного кислорода, образующегося в результате каскада фотохимических реакций, а с другой — на биостимулирующем действии низкоинтенсивного лазерного излучения [10]. Молекула синглетного кислорода представляет собой возбужденное состояние за счет поглощения энергии лазерного излучения. Это обуславливает свойства синглетного кислорода как сильнейшего окислителя ароматических аминокислот и его

способность к разрушению мембранных структур клетки [4]. Для усиления фотодинамических реакций используют фотосенсибилизаторы, способные аккумулироваться в тканях и несущие в себе большее количество кислородных молекул [2]. Однако низкая фотодинамическая активность, недостаточная селективность, чувствительность к определенной длине волны, высокая токсичность в купе с высокой стоимостью производства современных фотосенсибилизаторов, например, на основе природных хлоринов ставят вопрос об эффективности их применения [8].

Генерация синглетного кислорода под действием лазерного излучения возможна без использования фотосенсибилизаторов в спектральных интервалах квази-монохроматического излучения ближней инфракрасной области в полосах поглощения газообразного кислорода с максимумом в полосе ~ 1265 нм [1]. Импульсное лазерное излучение в ультракоротких режимах за счет высокой пиковой мощности глубже проникает в среды без существенного нагрева. Суммирование световых фотонов в наносекундном импульсном режиме излучения способствует насыщению сред синглетным кислородом за счет

перекрытия короткого времени жизни этой активной формы [9].

Разработка и построение новых приборов имеют огромное значение для развития медицинских технологий, позволяя повысить качество лечения и добиваться устойчивых положительных результатов. Развитие медицинской лазерной техники идет очень быстрыми темпами. Сегодня создаются новые лазерные приборы на основе диодных технологий для применения в медицине, имеющие компактные размеры и способные к генерации ультракоротких импульсов излучения с возможностью излучения нескольких длин волн. Перспективным представляется разработка робототехнического комплекса для лечения сложной патологии челюстно-лицевой области с возможностью интеграции лазерного модуля в манипуляторы робота-хирурга, с помощью интеллектуального интерфейса которого возможны регулирование скорости движения лазерного инструмента, соблюдение максимально точного расстояния между наконечником лазерного инструмента и тканью, а также регулирование мощности и импульсности лазерного излучения.

Ранее нами в цикле исследований на биохимических модельных средах и в плазме крови была доказана возможность генерации синглетного кислорода без использования фотосенсибилизаторов с применением лазерного излучения наносекундного импульсного квантового генератора в квазимонополосе излучения с длиной волны ~1270 нм [5–7].

Лазерная терапия и микрохирургия в полости рта непосредственно сопряжены с взаимодействием лазерного излучения с ротовой жидкостью. Слюна — биологическая среда организма человека, выделяемая в полость рта слюнными железами. В полости рта образуется смешан-

ная слюна, или ротовая жидкость, которая кроме секрета слюнных желез включает микрофлору и продукты ее жизнедеятельности, содержимое пародонтальных карманов, десневую жидкость, десквамированный эпителий, мигрирующие в полость рта лейкоциты, остатки пищевых продуктов и т.д. На 98,5% и более слюна состоит из воды с содержанием солей различных кислот, микроэлементов, ферментов [3].

По нашему мнению, заслуживает внимания изучение возможности генерации синглетного кислорода в ротовой жидкости человека.

Цель исследования — изучение генерации синглетного кислорода в ротовой жидкости человека *in vitro* в зависимости от параметров наносекундного импульсного лазерного излучения с длиной волны ~1265 нм.

Методы

Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное лабораторное исследование. В работе использовалось лазерное устройство (опытный образец), имеющее основной инфракрасный (ИК) излучатель с длиной волны, примерно соответствующей максимуму поглощения кислорода (~1265 нм), с генерацией наносекундного импульсного излучения.

Излучатель монтировался в герметичном корпусе с термостабилизацией на основе элемента Пельтье. Излучение фокусировалось в оптическом световоде диаметром 400 мкм. ИК-излучатель представляет собой полосковый диодный лазер на основе квантоворазмерной двойной гетероструктуры раздельного ограничения [11, 12] с рас-

O.O. Yanushevich, I.V. Maev, E.A. Bazikyan, A.A. Chunikhin

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

Study of Generation of Singlet Oxygen in Human Saliva *in vitro* Under the Action of Nanosecond Pulsed Laser Radiation

Background. The development of new laser devices for use in the treatment of complex dental pathology and microsurgery of the oral cavity with unique parameters with the ability to generate nanosecond pulsed radiation in a quasi-monochromatic radiation band is necessary. The high peak output power per pulse allows laser light to penetrate deeper into biological media without significant heating. The possibility of excitation of singlet oxygen without the use of endogenous photosensitizers is an indisputable advantage of such laser generators. **Aims** — study of singlet oxygen generation in human oral fluid *in vitro* depending on the parameters of nanosecond pulsed laser radiation with a wavelength of ~1265 nm. **Methods.** We used a laser device with a main infrared (IR) emitter with a wavelength approximately corresponding to the oxygen absorption maximum (~1265 nm) with the generation of nanosecond pulsed radiation. A study was carried out to study the generation of singlet oxygen in the human oral fluid and the washing out of the oral fluid by the fading of the trap in solutions under the action of laser radiation before irradiation, after 30 and 60 min. The laser radiation parameters were set as follows: power 1 W, nanosecond pulsed radiation with a pulse duration of 400 ns and a frequency of 0.5, 1.0, 1.5 and 2.0 MHz in comparison with the continuous radiation mode. **Results.** It has been established that nanosecond laser radiation leads to the oxidation of a chemical singlet oxygen trap solubilized with sodium dodecyl sulfate (0.05 M SDS) detergent in the oral fluid and saliva flushing from the oral cavity. In pulsed nanosecond modes, laser radiation is more efficient than in continuous mode. With an increase in the repetition frequency, an increase in the effect by an average of 10% compared to a lower frequency was observed and the effect with a maximum frequency of 2.0 MHz was almost 50% higher than when using continuous radiation in all studies. A decrease in optical density at 414 nm was reliably observed in samples with oral fluid washing, the effect was 0.07 ± 0.01 for 60 min of exposure. In the oral fluid, the effect with the same parameters was slightly lower and amounted to 0.05 ± 0.03 . **Conclusions.** The rate of fading of the trap in the saliva wash turned out to be 1.3 times faster than in water with detergent, which may indicate the activation of photoacceptors and their oversaturation with oxygen when using aqueous dilution of the oral fluid. The maximum effect was observed when using laser radiation with a pulse repetition rate of 2.0 MHz.

Keywords: nanosecond pulsed laser, photodynamic effect, singlet oxygen

For citation: Yanushevich OO, Maev IV, Bazikyan EA, Chunikhin AA. Study of Generation of Singlet Oxygen in Human Saliva *in vitro* Under the Action of Nanosecond Pulsed Laser Radiation. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(4):285–290. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2141>

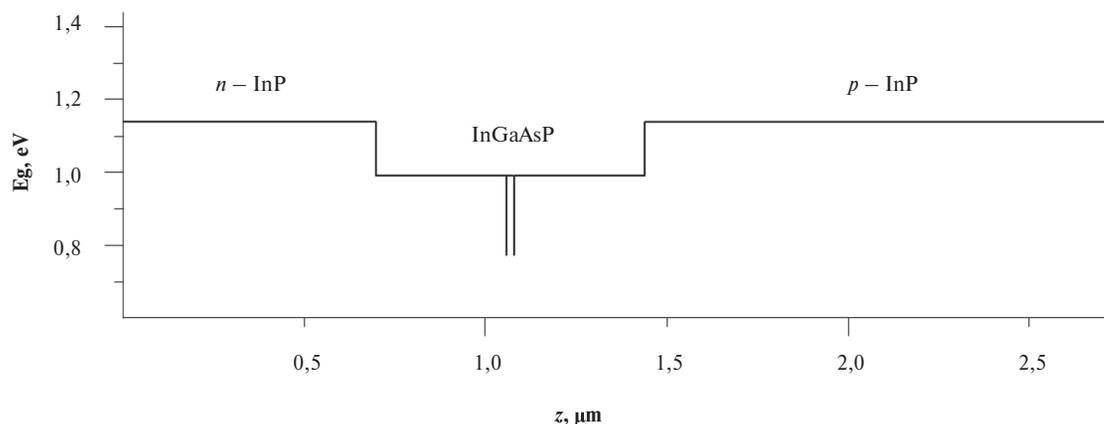


Рис. 1. Схематическая зонная энергетическая диаграмма лазерной структуры, использованной в исследуемом модуле. z — координата вдоль направления роста структуры

ширенным волноводом [13, 14]. Гетероструктура состояла из двух квантовых ям (КЯ) из твердого раствора InGaAsP (толщиной 50 \AA каждая). КЯ были помещены в нелегированный волновод (шириной $0,74 \text{ мкм}$) из InGaAsP. n - и p -эмиттеры изготовлены из InP, легированного до $n = 4 \times 10^{17} \text{ см}^{-3}$ и $p = 5 \times 10^{17} \text{ см}^{-3}$ соответственно (рис. 1). Длина резонатора Фабри–Перо составляла $L = 2 \text{ мм}$, ширина полоскового контакта, обеспечивающего аперттуру излучения, — $W = 100 \text{ мкм}$.

ИК-излучатель имеет непрерывный режим работы и четыре импульсных режима. Длительность импульса в каждом из режимов — 400 нс , а частота повторения импульсов для режимов 1–4 — соответственно $0,5$; $1,0$; $1,5$ и $2,0 \text{ МГц}$.

Условия проведения

Настоящее исследование выполнено на базе лаборатории медицинской кибернетики и цифровых биомедицинских нанотехнологий НИИ «Технобиомед» ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Исходы исследования

Были получены образцы ротовой жидкости человека (слюна собиралась из ротовой полости в пробирку при стимуляции саливации) и смыва ротовой жидкости (получается при полоскании ротовой полости и содержит примерно 30% (об.) слюны и 70% (об.) воды), которые были предварительно подвергнуты центрифугированию (10 мин при $39\,000 \text{ об./мин}$ при $t = 4 \text{ °C}$) для удаления клеточных элементов. Визуально вязкость образцов существенно различалась. Вязкость ротовой жидкости существенно больше по сравнению с вязкостью смыва.

Для проведения фотохимических экспериментов использовались квадратные кварцевые флуоресцентные кюветы с длиной оптического пути 1 см . Объем проб в кюветах всегда составлял $1,25 \text{ мл}$. Растворы разбавляли детергентом — додецилсульфат натрия (SDS) в небольшой концентрации ($0,05 \text{ М}$), что оказалось достаточно для устойчивой солиubilизации ловушки, при этом концентрация ловушки не падала за 1 ч стояния пробы.

Головку световода размещали вплотную к кювете с раствором ловушки. Продолжительность сеанса облучения пробы была подобрана так, чтобы эффект выцвет-

тания SDS был достоверно измеримым, но не слишком сильным. Время облучения составило 60 мин со средней мощностью 1 Вт .

Методы регистрации исходлов

Для регистрации выцветания ловушки синглетного кислорода использовали спектрофотометр Shimadzu UV-1601PC. По оптической плотности раствора вычисляли скорость выцветания ловушки. Исследование проводили на разных режимах работы лазера с целью выявления оптимальных параметров лазерного излучения для генерации синглетного кислорода.

Статистический анализ

В каждом режиме излучения проводили серию исследований из 50 сеансов. Результаты обрабатывали статистически с вычислением среднего арифметического значения и погрешности среднего арифметического.

Результаты

Основные результаты исследования

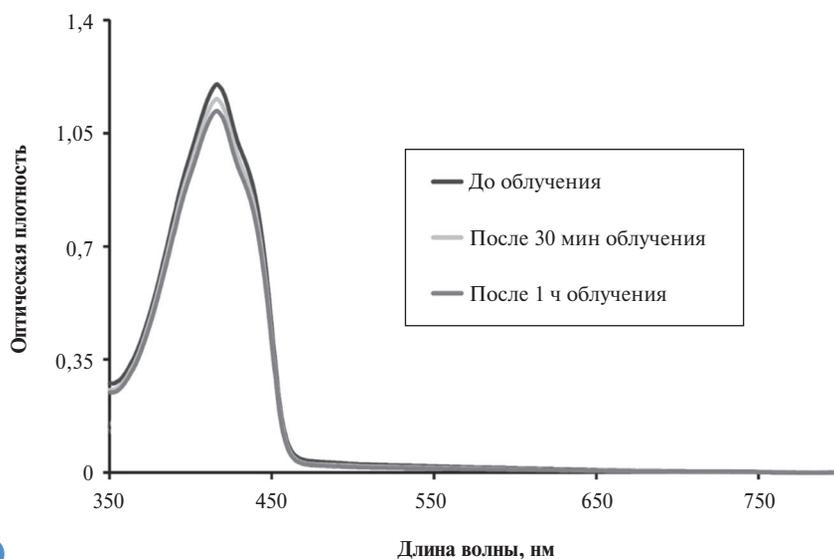
В табл. 1 приведены относительные средние скорости выцветания ловушки из 50 независимых измерений в ротовой жидкости, смыве ротовой жидкости и воде с относительной погрешностью под действием лазерного излучения в соответствии со скоростью падения оптической плотности ловушки, нормированной на 1 Вт в 1 мин лазерного облучения.

Из данных табл. 1 видно, что в импульсных наносекундных режимах лазерное излучение более эффективно, чем в непрерывном режиме. Частота повторения импульса в пределах доступного диапазона ($0,5$ – $2,0 \text{ МГц}$) оказывает существенное влияние на усиление эффекта. С увеличением частоты повторения наблюдалось повышение эффекта в среднем на 10% по сравнению с меньшей частотой, а эффект с максимальной частотой 2 МГц был практически на 50% выше, чем при использовании непрерывного режима излучения, во всех проведенных исследованиях.

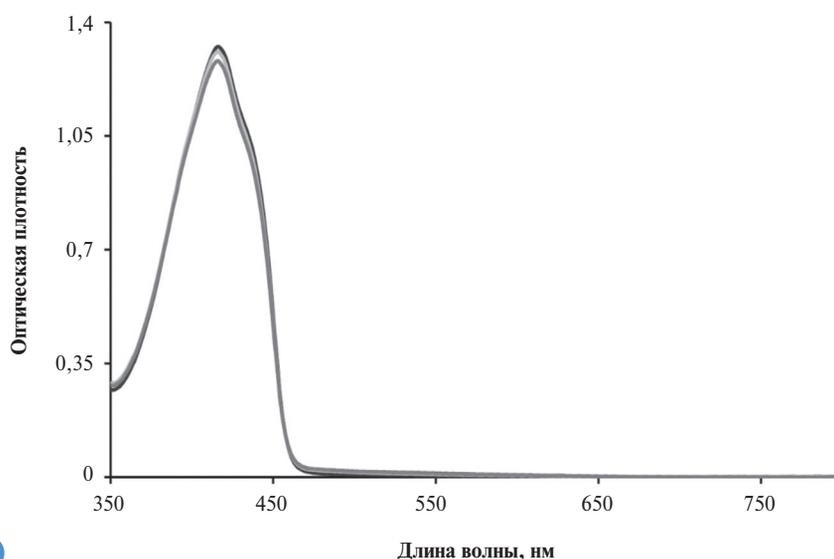
На рис. 2 графически показаны эффекты выцветания ловушки при облучении растворов ротовой жидкости и смыва ротовой жидкости в зависимости от времени облучения лазером в режиме излучения с частотой $2,0 \text{ МГц}$. Уменьшение оптической плотности при 414 нм достоверно отмечалось в образцах со смывом ротовой жидкости,

Таблица 1. Сравнение эффективности фотодеструкции ловушки синглетного кислорода в слюне с добавлением детергента при действии исследуемого лазера в сравнении с водой на разных режимах работы

Режим работы	Скорость выцветания ДФИБФ (отн. ед.), нормированная на мощность лазерного излучения (Вт)		
	Среда		
	Ротовая жидкость + 0,05 М SDS	Смыв ротовой жидкости + 0,05 М SDS	Вода + 0,05 М SDS
Непрерывный	0,0094±0,0001	0,0098±0,0002	0,0076±0,0002
Импульс:			
• режим 1	0,0105±0,0003	0,0112±0,0002	0,0087±0,0002
• режим 2	0,0113±0,0002	0,0122±0,0003	0,0090±0,0001
• режим 3	0,0126±0,0003	0,0135±0,0002	0,0011±0,0002
• режим 4	0,0138±0,0003	0,0149±0,0003	0,0114±0,0003



А



Б

Рис. 2. Серия спектров поглощения химической ловушки в смыве слюны (А) и в ротовой жидкости (Б) с 0,05 М SDS при действии исследуемого лазера в режиме 1 Вт, 1,25 мл

эффект составил $0,07 \pm 0,01$ за 60 мин облучения (рис. 2, А). В ротовой жидкости эффект при тех же параметрах был чуть ниже, составив $0,05 \pm 0,03$ (рис.2, Б). При этом в эксперименте контролировали температуру нагрева сред, которая поднялась за 60 мин с 27 до 37 °С, т.е. нагрев рас-

творов составил не более 10 °С, что позволяет утверждать о безопасности термического воздействия лазерного излучения данного модуля. Для сравнения проводили эксперимент в воде, где скорость выцветания ловушки почти такая же, как и в смыве ротовой жидкости.

Обсуждение

Заключение

Полученные данные позволяют утверждать, что при использовании лазера с наносекундным импульсным излучением скорость выцветания ловушки в ротовой жидкости и смыве ротовой жидкости сравнима со скоростью выцветания в воде. При этом в смыве ротовой жидкости образование синглетного кислорода 1,3 раза выше, чем в воде. Такой результат можно объяснить присутствием в ротовой жидкости других фотоакцепторов, которые при разведении водой способствуют большей генерации синглетного кислорода при использовании ультракоротких импульсов высокой мощности квазимонохроматического лазерного излучения.

Установлено, что наносекундное лазерное излучение приводит к окислению химической ловушки синглетного кислорода, солицилизированной детергентом додецилсульфат натрия (0,05 M SDS), в ротовой жидкости и смыве слюны из полости рта. Поскольку молекулы ловушки (SDS) имеют максимум поглощения только в УФ и видимой области спектра и не поглощают инфракрасное лазерное излучение, эффект обусловлен прямым лазерным возбуждением растворенного кислорода, полоса поглощения которого соответствует спектральной области лазерного излучения. В одинаковых условиях эффект выцветания ловушки в ротовой жидкости примерно в 2 раза слабее, что, возможно, обусловлено большим содержанием белка в ротовой жидкости и большей вязкостью этого образца. Однако скорость выцветания ловушки в смыве слюны оказалась в 1,3 раза быстрее, чем в воде с детергентом, что может свидетельствовать об активации фотоакцепторов и перенасыщении их кислородом при использовании водного разведения ротовой жидкости. Максимальный эффект наблюдался при использовании лазерного излучения с частотой повторения импульсов 2,0 МГц.

На основании проведенных лабораторных исследований сконструирован лазерный аппарат для использования в стоматологической практике. Изобретения защищены патентами РФ № 2635773 «Лазерный импульсный модуль для комплексной терапии, гипертермии и хирургии заболеваний челюстно-лицевой области» и № 2652565 «Способ лечения одонтогенных заболеваний с использованием лазерной фотодинамической синглетной окситерапии».

В настоящее время создание робототехнической хирургической системы для заместительной и реконструктивной хирургии тканей и органов головы и шеи с возможностью интеграции лазерного модуля является актуальной задачей развития медицины.

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. О.О. Янушевич — написание текста, проведение исследования, финальная вычитка; И.В. Маев — написание текста, проведение исследования, финальная вычитка; Э.А. Базикян — написание текста, проведение исследования, финальная вычитка; А.А. Чунихин — написание текста, проведение исследования, финальная вычитка. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев Ю.В., Захаров С.Д., Иванов А.В. Фотодинамический и светокислородный эффекты: общность и различия // *Лазерная медицина*. — 2012. — Т. 16. — № 4. — С. 4–9. [Aleksseev JuV, Zaharov SD, Ivanov AV. Photodynamic and light-oxygen effects: commonality and differences. *Laser Medicine*. 2012;16(4):4–9. (In Russ.)]
2. Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., и др. Современный взгляд на механизм фотодинамической терапии // *Урология*. — 2006. — № 5. — С. 94–98. [Gejnic AV, Sorokatyj AE, Jagudaev DM, et al. Modern view on the mechanism of photodynamic therapy. *Urology*. 2006;5:94–98. (In Russ.)]
3. Кудрявцева Т.В., Чеминава Н.Р. Влияние минерального состава ротовой жидкости на стоматологическое и соматическое здоровье // *Пародонтология*. — 2016. — Т. 21. — № 4 (81). — С. 17–23. [Kudryavtseva TV, Cheminaeva NR. The influence of the mineral composition of oral fluid on dental and somatic health. *Periodontics*. 2016;21(81):17–23. (In Russ.)]
4. Мартусевич А.А., Перетягин С.П., Мартусевич А.К. Молекулярные и клеточные механизмы действия синглетного кислорода на биосистемы // *Современные технологии в медицине*. — 2012. — № 2. — С. 128–134. [Martusevich AA, Peretjagin SP, Martusevich AK. Molecular and cellular mechanisms of action of singlet oxygen on biosystems. *Modern Technologies in Medicine*. 2012;2:128–134. (In Russ.)]
5. Чунихин А.А., Саакян М.Ю., Гажва С.И., и др. Разработка наносекундного лазерного модуля, встраиваемого в роботизированный многофункциональный хирургический комплекс для малоинвазивной терапии патологии челюстно-лицевой области и определение эффектов его воздействия на плазму крови // *Современные технологии в медицине*. — 2016. — Т. 8. — № 4. — С. 30–35. [Chunihin AA, Saakjan MJ, Gajhva SI, et al. Development of a nanosecond laser module built into a robotic multifunctional surgical complex for minimally invasive therapy of the pathology of the maxillofacial region and determination of the effects of its effect on blood plasma. *Modern Technologies in Medicine*. 2016;8(4):30–35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.4.04>
6. Чунихин А.А., Базикян Э.А., Сырникова Н.В., и др. Сравнительная оценка эффективности генерации синглетного кислорода лазерным наносекундным модулем робототехнического хирургического комплекса в модельных биохимических средах // *Российская стоматология*. — 2017. — Т. 10. — № 2. — С. 30–35. [Chunihin AA, Bazikyan EA, Syrnikova NV, et al. Comparative Evaluation of the Efficiency of Singlet Oxygen Generation by a Nanosecond Laser Module of a Robotic Surgical Complex in Model Biochemical Environments. *Russian Stomatology*. 2017;10(2):30–35. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17116/rosstomat201710230-35>
7. Чунихин А.А., Базикян Э.А., Пихтин Н.А. Лазерный модуль для фотодинамической терапии и робот-ассистированной микрохирургии в стоматологии // *Письма в журнал технической физики*. — 2017. — Т. 43. — № 11. — С. 12–19. [Chunihin AA, Bazikyan EA, Pihitin NA. A laser unit for photodynamic therapy and robot-assisted microsurgery in dentistry. *Technical Physics Letters*. 2017;43(6):507–510. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S1063785017060074>

8. Bornhütter T, Ghogare AA, Preuß A, et al. Synthesis, Photophysics and PDT Evaluation of Mono-, Di-, Tri- and Hexa-PEG Chlorins for Pointsource Photodynamic Therapy. *Photochem Photobiol.* 2017;93(5):1259–1268. doi: <https://doi.org/10.1111/php.12773>
9. Drobizhev M, Karotki A, Kruk M, et al. Resonance enhancement of two-photon absorption in porphyrins. *Chem. Phys. Lett.* 2002;355(1–2):175–182. doi: <https://doi.org/10.1109/qels.2002.1031080>
10. Farivar S, Malekshahabi T, Shiari R. Biological effects of low level laser therapy. *J Lasers Med Sci.* 2014;5(2):58–62.
11. Слипченко С.О., Подоскин А.А., Винокуров Д.А., и др. Полупроводниковые лазеры (1020–1100 нм) с асимметричным расширенным одномодовым волноводом на основе гетероструктур AlGaAs/GaAs // *Физика и техника полупроводников.* — 2013. — Т. 47. — № 8. — С. 1082–1086. [Slipchenko SO, Podoskin AA, Vinokurov DA, et al. AlGaAs/GaAs diode lasers (1020–1100 nm) with an asymmetric broadened single transverse mode waveguide. *Semiconductors.* 2013;47:1079–1083. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S1063782613080186>
12. Веселов Д.А., Шашкин И.С., Пихтин Н.А., и др. Подавление процесса делокализации носителей заряда в мощных импульсных полупроводниковых лазерах // *Письма в журнал технической физики.* — 2015. — Т. 41. — № 6. — С. 10–16. [Veselov DA, Shakshin IS, Pikhitin NA, et al. Suppressing the process of charge carrier delocalization in high-power pulse-pumped semiconductor lasers. *Technical Physics Letters.* 2015;41:263–265. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.1134/S1063785015030293>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Чунихин Андрей Анатольевич, д.м.н., доцент [*Andrey A. Chunikhin*, MD, PhD, Assistant Professor];
адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1 [address: 20/1, Delegatskaya str., 127473, Moscow, Russia];
e-mail: dosca74@yandex.ru, SPIN-код: 2691-1347, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9054-9464>

Янушевич Олег Олегович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Oleg O. Yanushevich*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: msmsu@msmsu.ru, SPIN-код: 1452-1387, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0059-4980>

Маев Игорь Вениаминович, д.м.н., профессор, академик РАН [*Igor V. Maev*, MD, PhD, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: msmsu@msmsu.ru, SPIN-код: 1994-0933, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-564X>

Базикян Эрнест Арамович, д.м.н., профессор [*Ernest A. Bazikyan*, MD, PhD, Professor]; e-mail: bazikyan@msmsu.ru, SPIN-код: 8434-1801, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9184-3737>

В.И. Стародубов¹, В.В. Береговых², В.Г. Акимкин³,
Т.А. Семенов⁴, С.В. Углева³, С.Н. Авдеев²,
К.А. Зыков^{5, 6}, Т.Н. Трофимова⁷, Н.В. Погосова⁸, С.Н. Переходов^{6, 9}, С.Н. Кузин³,
С.Б. Яцышина³, В.В. Петров³, К.Ф. Хафизов³, Д.В. Дубоделов³, Г.А. Гасанов³, С.Х. Сванадзе³,
А.С. Черкашина³, Е.А. Сеницын^{5, 6}, А.В. Рвачева⁶, Н.В. Сергеева⁹, Т.А. Полосова⁶, А.А. Зыкова⁶,
Д.А. Зеленин^{6, 10}, М.Ю. Горбенко¹⁰, И.С. Родюкова^{10, 11}, Н.И. Чаус^{10, 12}, А.В. Сницарь¹⁰

¹ Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения,
Москва, Российская Федерация

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

³ Центральный НИИ эпидемиологии, Москва, Российская Федерация

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

⁵ Научно-исследовательский институт пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России,
Москва, Российская Федерация

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

⁷ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Российская Федерация

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

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

¹⁰ Городская клиническая больница имени В.П. Демикова, Москва, Российская Федерация

¹¹ Российский научно-исследовательский институт имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

¹² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

291

COVID-19 в России: ЭВОЛЮЦИЯ ВЗГЛЯДОВ НА ПАНДЕМИЮ. Сообщение 2

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 данной статье освещены вопросы эволюции взглядов и подходов к изучению клиники и терапии COVID-19. Установлены симптомы и утяжеление течения сердечно-сосудистых заболеваний при COVID-19. Указана основная стратегия организации хирургической помощи пациентам с COVID-19. Описаны основные критерии терапии COVID-19, необходимости назначения СГКС на индивидуальной основе и необходимости поиска новых методов противовоспалительной терапии COVID-19, одним из которых может стать применение алкилирующих препаратов в ультранизких дозах.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, терапия, кардиология, хирургическая помощь

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., Яцышина 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. Сообщение 2. Вестник РАМН. 2022;77(4):291–306. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2122>

COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: взаимосвязь и последствия

В декабре 2019 г. в г. Ухань Китайской Народной Республики (КНР) произошла вспышка пневмонии неизвестного происхождения [1]. Новое заболевание, в настоящий момент известное как новая коронавирусная инфекция COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), быстро распространилось, превратившись в пандемию и угрозу всему миру. Возбудитель заболевания — коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2) — характеризуется высокой контагиозностью и способностью вызывать осложнения в виде

двусторонней COVID-19-специфичной пневмонии, в части случаев с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, тромбозов, острой дыхательной, сердечной, полиорганной недостаточности и смерти [2]. Скорость распространения COVID-19 оказалась высокой: за первые 6 мес с момента появления первых сообщений о вспышке болезни число инфицированных превысило 10 млн, а умерших — 500 тыс. человек [3]. На 1 мая 2022 г. в мире констатировано более 517 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 6,2 млн смертей. В Российской Федерации к этому сроку зарегистрировано более 18 млн подтвержденных случаев COVID-19 и 369 тыс. смертей [4].

COVID-19 — это заболевание, с которым медицинское сообщество знакомо всего 2,5 года. С момента его появления идет интенсивное накопление информации с помощью регистров, обобщения клинических случаев, наблюдательных и клинических исследований, метаанализов. При этом достаточно быстро появилось понимание того, что существует особо уязвимая категория лиц для развития тяжелых форм инфекции и ее неблагоприятных исходов. Это пожилые лица и люди с хроническими заболеваниями, в первую очередь сердечно-сосудистыми (ССЗ) [2].

В большом числе исследований и метаанализов установлена высокая сопряженность тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19, потребовавшей госпитализации, с присутствием ССЗ в анамнезе [5, 6]. При наличии артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности у пациентов с COVID-19 существенно возрастает риск нефатальных осложнений и смерти [6, 7].

По данным ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, перепрофилированного в ковидный госпиталь в 2020 г., летальность среди госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 7,7%. При одномерном регрессионном анализе были

установлены основные факторы, ассоциированные со смертью за период госпитализации. Это возраст > 55 лет, оценка по шкале тяжести клинического состояния NEWS (National Early Warning Score) > 4,0 баллов, сатурация кислорода менее 92,0%, уровень глюкозы > 5,4 ммоль/л, высокочувствительного С-реактивного белка > 25,7 мг/л и клиренса креатинина < 72,0 мл/мин. Причем риск увеличивался по мере нарастания выраженности изменений каждого из перечисленных факторов.

По данным многомерного регрессионного анализа тремя самыми значимыми предикторами наступления жесткой конечной точки — смерти от всех причин за период госпитализации — оказались: более чем 5-кратное повышение аспаргатаминотрансферазы и/или аланинаминотрансферазы в сравнении с нормативными показателями (относительный риск (ОР) 16,8; 95%-й доверительный интервал (ДИ) 5,0–56,3; $p < 0,001$), выраженные изменения в легких, подтвержденные при помощи компьютерной томографии (КТ) — КТ-4 (ОР 13,4; 95%-й ДИ 3,9–45,5; $p < 0,001$), и инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия за период госпитализации (ОР 11,3; 95%-й ДИ 1,4–90,6; $p = 0,023$). Существенно повышали вероятность смерти также хроническая обструктивная болезнь легких, снижение функции почек (клиренс креатинина по Кокрофту–Голту < 60,0 мл/мин),

V.I. Starodubov¹, V.V. Beregovykh², V.G. Akimkin³, T.A. Semenenko⁴, S.V. Ugleva³, S.N. Avdeev⁵, K.A. Zykov^{6, 7}, T.N. Trofimova⁸, N.V. Pogosova⁹, S.N. Perekhodov^{10, 11}, S.N. Kuzin³, S.B. Iatsyshina³, V.V. Petrov³, K.F. Khafizov³, D.V. Dubodelov³, G.A. Gasanov³, S.Kh. Svanadze³, A.S. Cherkashina³, E.A. Sinitsyn^{6, 7}, A.V. Rvacheva⁷, N.V. Sergeeva⁹, T.A. Polosova⁷, A.A. Zykova⁷, D.A. Zelenin^{6, 10}, M.Iu. Gorbenko¹⁰, I.S. Rodiukova^{10, 11}, N.I. Chaus^{10, 12}, A.V. Snitsar¹⁰

¹ Russian Research Institute of Health, Moscow, Russian Federation

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

³ Central Research Institute of Epidemiology, Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russian Federation

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

⁵ Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

⁶ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

⁷ Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

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

⁹ Professor G.A. Zakharyin Tuberculosis Clinical Hospital No. 3, Moscow, Russian Federation

¹⁰ City Clinical Hospital named after V.P. Demihov, Moscow, Russian Federation

¹¹ Pirogov Russian National Research Medical University (Pirogov Medical University), Moscow, Russian Federation

¹² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

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

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. This article discusses the evolution of views and approaches to the study of the clinic and therapy of COVID-19. The symptoms and aggravation of the course of cardiovascular diseases with COVID-19 have been established. The main strategy for organizing surgical care for patients with COVID-19 is indicated. The main criteria for the treatment of COVID-19, the need to prescribe SGCS on an individual basis, and the need to search for new methods of anti-inflammatory therapy for COVID-19, one of which may be the use of alkylating drugs in ultra-low doses, are described.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, therapy, cardiology, surgery

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. Report II. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2022;77(4):291–306. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn2122>

сахарный диабет 2 типа, онкологические заболевания и деменция [8].

Пандемия оказывает негативное влияние на обращаемость и доступность кардиологической помощи. Российские данные и международный анализ, проведенный в целом ряде стран, показали, что интенсивность использования кардиологической помощи в период активной волны пандемии снижается на 60–100% [9, 10].

Таким образом, пандемия оказывает на смертность больных с ССЗ как прямые эффекты (за счет повышения числа смертей при наличии ССЗ в анамнезе), так и непрямые (увеличение смертности от ССЗ за счет недостаточного использования ресурсов кардиологической помощи — снижения доступности оказания медицинской помощи на уровне первичного звена здравоохранения, уменьшения обращений за неотложной помощью, поздних госпитализаций при неотложных состояниях, числа плановых госпитализаций, в частности, при хронической сердечной недостаточности).

Кроме того, установлено существенное повышение риска развития инфаркта миокарда, мозговых инсультов, венозной тромбоэмболии и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, перенесших COVID-19, по данным отдаленного наблюдения (3 мес и более после выздоровления), причем не только в случае тяжелого, но и относительно легкого течения COVID-19 [11, 12].

Связь между острыми инфекциями (дыхательной, мочеполовой и других систем) и риском сердечно-сосудистых осложнений показана давно [13]. Однако в случае новой коронавирусной инфекции эта связь представляется особенно выраженной. Очень широкий спектр проявлений, свидетельствующих о вовлечении в заболевание практически всех органов — легких, сердца, мозга, почек, печени и др., в значительной степени обусловлен поражением всего сосудистого русла, а точнее, его эндотелия. В связи с этим была сформулирована гипотеза о том, что COVID-19, особенно на поздних стадиях, следует рассматривать как эндотелиальное заболевание [14]. В таком контексте очевидны механизмы взаимосвязи: повреждение клеток эндотелия вирусом SARS-CoV-2 способствует активации молекул адгезии, привлечению лейкоцитов и хемокинов, их миграции в субэндотелиальное пространство и дальнейшей активации воспаления, приводящего к повреждению атеросклеротических бляшек. Отслоение эндотелиальных клеток обнажает тромбогенную базальную мембрану, активирует процессы тромбообразования на уровне микроциркуляции и на уровне крупных сосудов (тромбоз коронарных артерий, тромбоз глубоких вен нижних конечностей). Тромботический диатез и микрососудистый тромбоз, спровоцированные эндотелиальной дисфункцией, могут предрасполагать к мозговому инсульту, острой почечной и печеночной недостаточности. Показано, что количество поврежденных циркулирующих в крови эндотелиальных клеток у госпитализированных пациентов с COVID-19 превышает нормативные значения в 40–100 раз, а при выписке снижается в 2 раза лишь у 24% больных, при этом в 7% случаев происходит увеличение их количества, т.е. имеет место продолжение васкулита [15]. Представленные выше морфологические изменения состояния эндотелия сохраняются и на отдаленном этапе после перенесенной инфекции COVID-19. Описаны случаи развития подострого миокарда через 1 мес после выздоровления пациента.

Долгосрочные последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19 изучены пока недостаточно, однако накапливаются данные, свидетельствующие о различных

соматических последствиях заболевания, когнитивных нарушениях, снижении качества жизни и психоэмоциональных расстройствах. Анализ данных по недавним вспышкам других коронавирусных инфекций — острого респираторного дистресс-синдрома (SARS) в 2002 г. и ближневосточного респираторного синдрома (MERS) в 2012 г. — показал, что у четверти выживших больных спустя 6 мес после госпитализации оказываются сниженными функция легких и толерантность к физической нагрузке (по результатам метаанализа 28 исследований) [16].

Изучение последствий новой коронавирусной инфекции ввиду очевидной медико-социальной значимости идет в настоящее время очень активно. Согласно анализу электронных медицинских карт более 150 тыс. больных COVID-19 (в сравнении с более 3 млн больных из группы контроля), к основным постковидным сердечно-сосудистым осложнениям в порядке уменьшения частоты их обнаружения относятся: аритмии (фибрилляция предсердий), декомпенсация хронической сердечной недостаточности, тромбозы и тромбоземболии, инфаркт миокарда, острые нарушения мозгового кровообращения, миокардиты и перикардиты. Риск развития в течение года указанных осложнений у лиц, которые перенесли COVID-19 без госпитализации, увеличивается примерно на 10%. В случае госпитализации по поводу COVID-19, но без перевода в палату интенсивной терапии или отделение реанимации риск увеличивается примерно в 3 раза, а при переводе в палату интенсивной терапии или отделение реанимации — в 10 раз [17].

По данным российского регистра АКТИВ ($n = 9086$) в постгоспитальном периоде за 6 мес наблюдения почти треть (29%) пациентов, перенесших COVID-19, как минимум 1 раз обратилась в медицинские учреждения за медицинской помощью, причем 30% сделали это амбулаторно, 4,4% потребовалась госпитализация, а 2,5% — вызов скорой медицинской помощи. Из них по поводу артериальной гипертонии обратились 40,2%, ишемической болезни сердца — 10,2%, фибрилляции предсердий — 2,9% наблюдаемых. Летальность в течение 6 мес среди пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих ССЗ в анамнезе, составила 4,4%, при этом летальность среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью оказалась существенно выше — 10,3% [18].

Национальным медицинским исследовательским центром кардиологии им. ак. Е.И. Чазова Минздрава России проведена оценка жизненного статуса более 700 госпитализированных пациентов с COVID-19 через 3–7 мес после выписки. Установлено наличие долговременных негативных для здоровья последствий новой коронавирусной инфекции у более половины больных, летальность составила 4,4%, причем 96% умерших пациентов имели в анамнезе ССЗ [19]. Госпитализации потребовались 8% пациентов, при этом в 35% случаев госпитализации были экстренными. Каждый десятый (11,6%) пациент с исходным наличием артериальной гипертонии отметил ухудшение ее течения после перенесенной новой коронавирусной инфекции. На момент обследования в рамках программы отдаленного наблюдения какие-либо жалобы имелись у каждого второго (53,5%) больного, госпитализированного ранее по поводу новой коронавирусной инфекции. Среди наиболее частых жалоб через 3–7 мес после выздоровления были одышка (33%), слабость (27,4%), боли в области сердца (11,3%) и ощущение перебоев в работе сердца (8,5%). Еще более высокая частота одышки у обследованных пациентов установлена по данным Шкалы тяжести одышки mMRC, рекомен-

дованной Минздравом России для оценки состояния пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Согласно этой шкале, у 59% пациентов в постковидном периоде имела одышка различной степени тяжести (в 47,2% случаев она была легкой, 8% — средней и 2,8% — тяжелой). У каждого пятого пациента в постковидном периоде выявлены нарушения ритма сердца по данным Холтеровского мониторирования электрокардиограммы, у 40,3% пациентов сохранялись фиброзные изменения в легких по данным КТ, 12% пациентов имели сниженную физическую работоспособность до данным теста шестиминутной ходьбы. Полученные данные указывают на необходимость проведения реабилитационных мероприятий после перенесенной новой коронавирусной инфекции, особенно при наличии у пациентов ССЗ в анамнезе.

Количество переболевших COVID-19 столь велико, что наличие на отдаленном этапе проблем со здоровьем даже у части больных может спровоцировать еще один кризис в сфере здравоохранения, связанный с необходимостью оказания медицинской помощи очень большому количеству хронических больных. Тактика оказания медицинской помощи пациентам в постковидном периоде на данный момент недостаточно отработана, имеется ряд спорных и нерешенных вопросов. Оказание полноценной реабилитационной помощи лимитировано, с одной стороны, неблагоприятной или периодически ухудшающейся эпидемиологической ситуацией, а с другой — недостаточным количеством реабилитационных центров и специалистов данного профиля. В качестве альтернативы традиционным формам оказания реабилитационной помощи рассматривается использование дистанционных телемедицинских технологий, позволяющих реализовывать различные компоненты программ реабилитации, в том числе физические тренировки, в дистанционном формате (с использованием смартфонов и иных гаджетов). В настоящее время прорабатывается проблематика оплаты удаленных врачебных и иных медицинских консультаций в системе обязательного медицинского страхования.

Особенности организации и оказания медицинской помощи пациентам с неотложной хирургической патологией в условиях пандемии COVID-19

Пандемия новой коронавирусной инфекции вызвала необходимость создания специализированных госпиталей для оказания медицинской помощи в условиях особо опасной инфекции. Московский клинический центр инфекционных болезней (МКЦИБ) «Вороновское» является одним из самых быстро возведенных высокотехнологичных COVID-стационаров. С учетом разноплановости поступающих пациентов и удаленности клинического центра была организована специализированная хирургическая помощь. Применение новых подходов к лечению способствовало снижению смертности и эффективному лечению пациентов с хирургической патологией и новой коронавирусной инфекцией. Принятые меры и слаженность работы коллектива позволили быстро и эффективно наладить работу и оказать квалифицированную медицинскую помощь больным SARS-CoV-2.

ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ» была одним из первых стационаров в числе открывшихся на прием пациентов с COVID-19. С марта 2020 г. проис-

ходило поэтапное перепрофилирование больницы в специализированный стационар для лечения пациентов с COVID-19, а в дальнейшем по мере нарастания пандемии принято решение о строительстве крупнейшего московского клинического центра инфекционных болезней для лечения больных с COVID-19 на территории Новой Москвы (МКЦИБ «Вороновское») в качестве филиала ГБУЗ г. Москвы «ГКБ им. В.П. Демикова». В беспрецедентно короткие сроки (30 дней) был построен комплекс, включающий все необходимые элементы для оказания высококачественной помощи инфекционным больным (с возможностью развертывания до 900 коек). Официальной датой начала работы МКЦИБ «Вороновское» стало 17 апреля 2020 г.

При строительстве и организации работы МКЦИБ «Вороновское» было принято несколько стратегических решений. Во-первых, в полной мере реализованы принципы разделения потоков и полной изоляции пациента. Все палаты построены по системе «Мельцеровского бокса», оборудованы системой вентиляции и кислородоснабжения. Во-вторых, изначально был заложен большой реанимационный фонд (240 коек), что составило более 40% коечного фонда с учетом тяжести течения COVID-19.

Основными задачами для эффективной и результативной помощи больным с COVID-19 были определение особенностей медицинской сортировки, факторов риска летальности и прогноза исходов заболевания, разработка принципов рациональной фармакотерапии и интенсивного лечения пациентов, создание хирургической службы в условиях ковидного госпиталя.

За два года работы стационара в общей сложности было пролечено более 26 тыс. больных с COVID-19, 80% пациентов имели среднее и тяжелое течение заболевания с развитием различных осложнений, практически каждый третий нуждался в лечении в реанимационном отделении, что оправдало изначально заложенный большой коечный реанимационный фонд. Ежедневно в стационаре находилось на лечении в среднем около 550 больных.

Значительное число (до 25%) пациентов имели сопутствующую хирургическую патологию или непосредственные хирургические осложнения COVID-19, требующие срочного специализированного лечения. В связи с этим в составе МКЦИБ «Вороновское» организован операционный блок с функционирующей круглосуточной хирургической бригадой, а также налажена бесперебойная консультативная помощь профильных специалистов.

По мере накопления клинического опыта был выявлен ряд организационных трудностей, а также особенностей патогенеза и клинического течения хирургических заболеваний и осложнений у больных с коронавирусной инфекцией, эти обстоятельства требовали особого подхода к лечению и оказанию неотложной помощи. В данной статье нами представлен опыт оказания помощи пациентам с хирургическими заболеваниями и осложнениями COVID-19 в условиях многопрофильного специализированного стационара по основным наиболее часто встречавшимся нозологиям.

Основная стратегия организации хирургической помощи пациентам с COVID-19

Следует отметить, что принятие решений касательно пациентов, нуждающихся в неотложной хирургической помощи, во время пандемии COVID-19 осложнено необходимостью сохранять и распределять критически важ-

ные ресурсы (такие как больничные койки, места в отделениях интенсивной терапии, аппараты искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и возможности для гемотрансфузии), а также средства индивидуальной защиты, которые жизненно важны для защиты как пациентов, так и персонала от внутрибольничной передачи инфекции. Хирург вынужден учитывать, что доступ к операционным залам ограничен (многие из них были преобразованы в отделения интенсивной терапии) и риск распространения вируса существует также и в операционной. Согласно имеющимся данным, доказано, что SARS-CoV-2 распространяется главным образом воздушно-капельным путем и при тесном контакте. Однако, поскольку эти способы передачи не объясняют всех случаев заражения, также необходимо учитывать возможность передачи инфекции аэрозольным [20] и фекально-оральным путем [21], заражения от бессимптомных пациентов [22] и не забывать, что коронавирус человека может сохраняться на поверхностях материалов, таких как металл, стекло или пластик, до 9 дней [23].

Таким образом, с целью обеспечения безопасности медицинского персонала и профилактики распространения инфекции задачи хирурга неотложной помощи во время пандемии COVID-19 можно сформулировать следующим образом: снизить степень распространения вируса от пациента в окружающей среде, свести к минимуму воздействие вируса на персонал в операционной и сократить пребывание в операционной пациента, перенесшего экстренную операцию.

Для реализации поставленных задач после клинического и инструментального обследования пациента в первую очередь решался вопрос о возможности отсрочки хирургического лечения до тех пор, пока больной больше не будет считаться потенциальным источником инфекции или по общему состоянию не станет подвергаться повышенному риску периоперационных осложнений. Если экстренная хирургическая процедура неизбежна (опасное для жизни осложнение, нарушение гемодинамики, шок и пр.), хирург должен пользоваться золотым правилом, которое состоит в том, чтобы привлекать к непосредственному контакту с больным как можно меньшее количество медицинского персонала. Привлеченный персонал, в свою очередь, должен быть отнесен к лицам чрезвычайно высокого профессионального риска и применять в ходе своей работы защитную одежду I типа (согласно рекомендациям Роспотребнадзора) [24].

Пациент после операции наблюдается в операционной, а затем переводится непосредственно в инфекционное отделение SARS-CoV-2 или отделение интенсивной терапии. Маршрут пациента между операционной и палатой должен быть пройден как можно быстрее и напрямую имеет приоритет перед другим транспортом. Если пациент не интубирован, ему надевается хирургическая маска.

Тактика ведения больных определялась на основе клинических, инструментальных и лабораторных данных. Как было указано, основополагающее значение имеет сортировка пациентов на требующих экстренного вмешательства и тех, кому на данном этапе можно проводить консервативное лечение.

Основной инструмент для стратификации риска пациентов — оценка гемодинамического статуса. Кроме того, должны учитываться такие параметры, как возраст, сопутствующие заболевания, прочие клинические и лабораторные показатели. Для анализа перечисленных данных мы использовали шкалу Американского общества

анестезиологов (ASA) и шкалу оценки полиорганной недостаточности SOFA.

Следующий наиболее важный показатель — дифференциальная диагностика локальной и генерализованной бактериальной инфекции, которая производилась на основании определения биомаркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, прокальцитонин, уровень лактата. В случае диагностики внутрибрюшной инфекции степень распространенности процесса оценивалась в соответствии с рекомендациями Всемирного общества неотложной хирургии (WSSES) [31]. Так, при вовлечении в патологический процесс одного органа (без вовлечения брюшины) внутрибрюшная инфекция могла быть классифицирована как неосложненная, и в данном случае приемлемо консервативное лечение с последующим динамическим наблюдением и инструментальным контролем. А в случае осложненного процесса (локального или распространенного перитонита, признаков шока) экстренное хирургическое лечение обязательно [25].

Подобный дифференцированный подход использовался у больных и с другой хирургической патологией, такой как кишечная непроходимость, различные виды кровотечений, острые артериальные и венозные тромбозы и эмболии. Принцип оставался прежним: проводить консервативное лечение там, где это возможно, а в случае необходимости экстренной операции обходиться минимально достаточным объемом вмешательства.

Остановимся подробнее на основных наиболее часто встречающихся видах экстренной хирургической патологии.

Острый аппендицит. На сегодняшний день золотым стандартом лечения острого аппендицита является лапароскопическая аппендэктомия у всех пациентов. Так, в нашем стационаре из 8 больных с COVID-19, у которых был выявлен острый аппендицит, 8 пациентам с тяжелым поражением легких проводилось хирургическое лечение, и ни в одном случае не было исхода в перфорацию и перитонит, а аппендицит в итоге не повлиял на конечный исход заболевания.

Аналогичной тактики мы придерживались у пациентов с осложненным аппендицитом с четко выраженным абсцессом в правой подвздошной ямке ($n = 5$). В этих случаях мы выполняли чрескожное дренирование абсцесса под контролем УЗИ в сочетании с внутривенным введением антибиотиков. В результате лишь у одного больного данная тактика не позволила добиться желаемого результата, что потребовало оперативного вмешательства [26].

Следует также отметить, что, согласно данным литературы, необходимо проявлять осторожность при выборе лапароскопического подхода в лечении патологии брюшной полости у пациентов в острой фазе коронавирусной инфекции из-за опасений по поводу присутствия вируса в брюшной полости и дальнейшей диссеминации патогена в окружающую среду после наложения и снятия пневмоперитонеума [27].

Острый холецистит. Лапароскопическая холецистэктомия остается методом выбора при остром холецистите [28]. Многочисленные рандомизированные и контролируемые исследования показали, что ранняя холецистэктомия связана с более коротким пребыванием пациентов в стационаре без существенной разницы в частоте осложнений в сравнении с консервативным лечением острого холецистита с последующей отсроченной операцией.

В качестве альтернативы холецистэктомии многими авторами рассматривалось наложение чрескожной дренирующей холецистостомы, однако недавнее исследова-

ние CHOCOLATE, в частности, подтвердило отсутствие целесообразности такого подхода и было прервано из-за плохих результатов в группе холецистостомии [29]. Тем не менее в группе наиболее соматически тяжелых пациентов те же руководящие принципы WSES 2016 г., а также отечественные авторы допускают наложение холецистостомы как метода лечения острого холецистита [28, 30].

Так, в МКЦИБ «Вороновское» чрескожная холецистостомия под контролем УЗИ с внутривенным введением антибиотиков в качестве альтернативы хирургическому вмешательству выполнена у 3 тяжелобольных пациентов. Это позволило справиться с воспалением, стабилизировать пациента и отсрочить выполнение хирургического лечения в стадии реконвалесценции пациента после перенесенного COVID-19.

Острая толстокишечная непроходимость. Согласно рекомендациям WSES, предпочтительным методом лечения обструкции левой половины ободочной кишки является операция Гартмана. В случаях когда тяжесть состояния больного и водно-электролитных нарушений заставляет сделать выбор в пользу более короткого времени операции, рекомендовано выполнять петлевую колостомию [31].

Резекция толстой кишки и первичный анастомоз с петлевой илеостомией или без нее должны быть предпочтительным вариантом при неосложненной левосторонней толстокишечной непроходимости. Однако это может значительно увеличить время операции с высоким риском заражения персонала.

В условиях пандемии COVID-19 мы, как правило, накладывали петлевую колостому пациентам с неоперабельными опухолями или тем, кто не подходит для радикальной операции или даже общей анестезии. Установка стента в толстой кишке, вероятно, сыграет свою роль, но эндоскопия может способствовать распространению вируса. Следовательно, мы предлагаем рассматривать его у пациентов с COVID-19 только в том случае, если им невозможно провести хирургическое вмешательство и общую анестезию. За период функционирования МКЦИБ «Вороновское» выполнено семь подобных операций. Как правило, хирургическая тактика не влияла на выживаемость пациентов.

Тонкокишечная непроходимость. Вне зависимости от наличия или отсутствия пандемии консервативное лечение острой тонкокишечной непроходимости в виде назогастральной декомпрессии всегда считалось базовым подходом в случаях, когда нет признаков перитонита, странгуляции или ишемии кишечника. Данный подход эффективен примерно у 70–90% пациентов с неосложненной тонкокишечной непроходимостью [32]. Исключения, безусловно, составляют пациенты с признаками перфорации, некроза кишки, перитонита или динамической тонкокишечной непроходимости, обусловленной нарушением мезентериального кровоснабжения.

Спонтанные гематомы мягких тканей различных локализаций. Особый интерес, на наш взгляд, представляют пациенты со спонтанными гематомами мягких тканей. Гематомы больших объемов (более 500 мл) были выявлены у 82 пациентов, находившихся в нашем стационаре по поводу коронавирусной инфекции. Высокая частота данного вида осложнений была обусловлена нарушениями гемостаза, связанными с основным заболеванием, а также входившими в схему лечения больных с тяжелыми формами COVID-19 большими дозами антикоагулянтов (все пациенты с гематомами получали антикоагулянтную терапию). По локализации в большинстве случаев (до 40%) гематомы располагались на передней брюшной

стенке, в 35% наблюдались гематомы грудной области, в 15% — гематомы мягких тканей конечностей, на оставшиеся 10% случаев приходились мультифокальные гематомы и гематомы прочих локализаций.

В соответствии с основными принципами лечения хирургических осложнений у соматически тяжелых пациентов, мы также старались максимально сужать показания к оперативному лечению гематом у пациентов с тяжелыми формами коронавирусной инфекции. Выработанная тактика наблюдения Damage control была основана на первичной визуализации гематом с помощью КТ-ангиографии, отслеживании размеров гематом с использованием УЗИ в динамике, контроле анализов, визуальном контроле каждые 2–3 ч в течение первых 12 ч. При неоднозначных результатах УЗИ в динамике рекомендована повторная КТ с оценкой размеров гематомы. Оптимальный срок активного наблюдения должен составлять не более 12 ч.

Таким образом, показаниями к хирургическому вмешательству служили признаки активной экстравазации по УЗИ или МСКТ, сдавление гематомой сосудисто-нервных стволов с развитием компартмент-синдрома и неэффективность консервативной терапии. В остальных случаях проводились коррекция антикоагулянтной терапии и динамическое наблюдение с контрольными УЗИ- и МСКТ-исследованиями.

В результате из 82 пациентов было оперировано 15 (18,2%), и летальность в этой группе составила 67%; консервативное лечение получали 67 пациентов (82%), летальность среди них была почти в 2 раза ниже и составила 37%. При этом средние объемы гематомы в обеих группах были сопоставимы (1050 и 950 мл соответственно), а доли больных с тяжелым и крайне тяжелым течением коронавирусной инфекции — идентичны (по 80%).

Одновременно начинаются инфузионная терапия, восполнение дефицита объема циркулирующей крови (ОЦК), гемотрансфузия, коррекция дефицита факторов свертывания (плазмотрансфузия) в условиях отделения реанимации. Активная хирургическая тактика применялась только у пациентов с продолжающимся кровотечением и нестабильной гемодинамикой, при сдавлении сосудисто-нервных пучков с развитием ишемии, а также с гематомами более 1 л, локализующимися ниже диафрагмы, в сочетании с экстравазацией.

Оценка результатов позволила нам сформировать следующий подход к лечению спонтанных гематом мягких тканей у больных с тяжелыми формами COVID-19: предпочтительно консервативное лечение, заключающееся в коррекции гемостаза путем тщательного подбора доз антикоагулянтов, восполнения дефицита факторов свертывания, коррекции анемии и электролитных нарушений в условиях ОРИТ, а также активного динамического наблюдения — так называемого Damage control — с использованием инструментальных методов контроля. Полученный опыт свидетельствует, что дифференцированный подход к лечению гематом, позволяющий в 1,5 раза снизить летальность у пациентов, имеет уникальный характер и требует дальнейшего внедрения.

Особенности анестезиологических пособий у пациентов с COVID-19 и хирургической патологией

Пациенты с новой коронавирусной инфекцией являются пациентами высокого анестезиологического риска,

поэтому тактика анестезии должна планироваться в предоперационном периоде с возможным прогнозированием развития осложнений у конкретного пациента. Исходя из состояния, клинических данных, наличия сопутствующей патологии и степени ее компенсации, анестезиолог выбирает метод индукции и поддержания анестезии, а также определяет тактику послеоперационного ведения пациента.

Многофункциональные задачи для анестезиолога возникают уже с момента принятия решения о проведении оперативного вмешательства. Предоперационная подготовка, заказ и совмещение компонентов крови, стабилизация и поддержание гемодинамики, адекватная респираторная поддержка, безопасная транспортировка в операционную и непосредственная подготовка пациента к началу оперативного вмешательства выполняются практически одновременно.

Поддержание надежной адекватной проходимости дыхательных путей у пациентов с новой коронавирусной инфекцией имеет особенное значение. Мероприятия по его обеспечению зависят от области оперативного вмешательства (шея, плевральная, брюшная полость, забрюшинное пространство и т.д.), типа вмешательства (экстренное, плановое), степени поражения легочной ткани. Вследствие гипоксемии время для проведения интубации трахеи снижено, и процедура должна выполняться максимально быстро. Для снижения риска осложнений и неудачной интубации предпочтительно применение видеоларингоскопии [32–35].

При тяжелом легочном поражении необходимо поддерживать и тщательно контролировать газообмен, в таких ситуациях пациенты даже для выполнения краткосрочных оперативных вмешательств переводятся на ИВЛ с последующей транспортировкой в ОРИТ для проведения продленной искусственной/вспомогательной вентиляции легких в послеоперационном периоде.

Протокол лечения новой коронавирусной инфекции включает (при отсутствии абсолютных противопоказаний) обязательное применение антикоагулянтов. Поэтому нередко оперативные вмешательства выполняются при развитии геморрагических осложнений, а у ряда больных — при возникновении специфических хирургических осложнений ковид-инфекции, таких как массивные «спонтанные» гематомы различной локализации, сопровождающиеся развитием геморрагического шока. Операции с массивной кровопотерей проводятся с применением тотальной внутривенной анестезии на основе кетамина, бензодиазепинов и мышечных релаксантов. Тактика инфузионно-трансфузионной терапии выбирается исходя из степени коррекции ОЦК, динамики показателей свертывающе-противосвертывающей системы крови, объема кровопотери, интегральной оценки гемореологии в конце вмешательства.

У пациентов с коронавирусной инфекцией, особенно при ее тяжелом течении, возможно развитие различной urgentной хирургической патологии, в том числе такой, при которой в структуре анестезиологической защиты сочетание общей и регионарной анестезии было бы предпочтительным. Однако на фоне антикоагулянтной терапии в связи с высоким риском местных геморрагических осложнений применение центральных регионарных методов анестезии противопоказано и использование регионарной анестезии сводится к методам местной инфильтрационной анестезии. В то же время следует отметить, что в лечении послеоперационного болевого синдрома методы регионарной анестезии вносят весомый

вклад в быстрое восстановление больного после операции, поэтому при наличии возможностей к их применению их необходимо использовать.

Терапия COVID-19

На протяжении пандемии COVID-19 были изучены различные методы лечения новой коронавирусной инфекции как для амбулаторного лечения, так и для госпитального этапа. К ним относятся стероиды, противовирусные препараты, антагонисты интерлейкина-6 (IL-6), моноклональные антитела, ингибиторы янус-киназ, хлорохин и гидроксихлорохин, колхицин, реконвалесцентная плазма, фамотидин, флувоксамин, ивермектин и др. Основные методы терапии, эффективность которых доказана в строгих научных исследованиях, представлены ниже.

Противовирусные препараты. В период пандемии новой коронавирусной инфекции были разработаны и оценены различные противовирусные препараты для лечения COVID-19. Фавипиравир — ингибитор РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) — явился одним из первых пероральных противовирусных препаратов, продемонстрировавших возможность снижения вирусной нагрузки при COVID-19 [36]. Ремдесивир является противовирусным препаратом, рекомендуемым в настоящее время для госпитализированных пациентов, и его также можно использовать в амбулаторных условиях в качестве 3-дневного режима лечения. В многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) с участием 1062 госпитализированных с пневмонией, вызванной COVID-19, у пациентов, получавших ремдесивир, было отмечено более быстрое выздоровление по сравнению с плацебо (медиана — 10 против 15 дней, $p < 0,001$) [37].

Новые пероральные противовирусные препараты включают молнупиравир и нирматрелвир/ритонавир. Оба препарата одобрены для использования в Российской Федерации. Молнупиравир — аналог нуклеозида, который ингибирует репликацию SARS-CoV-2. В международном РКИ 3-й фазы были представлены промежуточные результаты с 775 пациентами, продемонстрировавшими снижение риска госпитализации или смерти при приеме молнупиравира (7,3 против 14,1%, $p = 0,0012$), при этом летальных исходов в группе, получавшей молнупиравир, не было [38]. У пациентов, получавших нирматрелвир/ритонавир в течение 3 дней после появления симптомов, был снижен риск госпитализации и смерти по сравнению с теми, кто получал плацебо, на 6,32% (95%-й ДИ от -9,04 до -3,59, снижение относительного риска — 89,1%) с отсутствием смертей в группах лечения по сравнению с 7 смертями в группе плацебо. Пациенты без признаков высокого риска также продемонстрировали снижение частоты госпитализаций и снижение вирусной нагрузки при приеме нирматрелвира/ритонавира [39].

Одна из перспективных областей исследований COVID-19 — терапия нейтрализующими моноклональными антителами [40]. Эти антитела включают бамнивимаб, этесевимаб, казиривимаб, имдевимаб, сотровивимаб, регданвимаб, тиксагевимаб и цилгавимаб. Хотя данные *in vitro* показывают, что этот класс препаратов по-прежнему эффективен против варианта коронавируса Delta, новые данные свидетельствуют об ограниченной эффективности против более новых вариантов, таких

как Omicron. Кроме того, если лечение моноклональными антителами проводится до вакцинации для профилактики или лечения, вакцинацию следует отложить на 30 или 90 дней соответственно, поскольку это может неблагоприятно повлиять на развивающийся иммунный ответ.

Глюкокортикостероиды. У госпитализированных пациентов с повреждением легких применение глюкокортикостероидов (ГКС) может остановить или смягчить пагубные эффекты неуправляемого системного воспалительного ответа. В исследовании RECOVERY, прагматическом рандомизированном открытом исследовании с участием 6425 госпитализированных пациентов с COVID-19, лечение дексаметазоном (6 мг в день в течение 10 дней) было связано со снижением 28-дневной смертности среди пациентов [41]. Метаанализ других исследований по изучению эффективности системных ГКС при COVID-19 согласовывался с результатами RECOVERY [42]. Снижение смертности, по-видимому, ограничивалось стационарными пациентами, получавшими дополнительный кислород, включая высокопоточную кислородотерапию (ВПКТ) и ИВЛ.

Антагонисты интерлейкина-6. Поскольку ингибирование интерлейкина-6 (IL-6) эффективно при синдроме высвобождения цитокинов, который может иметь некоторое сходство с критическим течением COVID-19, были проведены исследования по оценке эффективности ингибиторов рецепторов IL-6 тоцилизумаба и сарилумаба. В то время как общие результаты кажутся неоднозначными, многочисленные испытания свидетельствуют о потенциальной пользе тоцилизумаба в некоторых подгруппах более тяжелых пациентов, особенно при назначении в течение 24 ч после поступления в отделения интенсивной терапии (ОИТ) у пациентов, нуждающихся в ВПКТ, НВЛ или ИВЛ [43, 44].

Антикоагулянтная терапия. В связи в доказанной связи COVID-19 и сосудистых тромбозов коалиция из трех многоцентровых рандомизированных открытых исследований сравнила полную дозу гепаринов со стандартной профилактической дозировкой у госпитализированных пациентов с COVID-19 [45]. Результаты исследования свидетельствуют о снижении органной недостаточности у пациентов в некритическом состоянии, получающих полную дозу антикоагулянтов, но об отсутствии пользы у пациентов в критическом состоянии, получающих полную дозу антикоагулянтов.

Ингаляционные препараты. Терапия экзогенным сурфактантом успешно и безопасно применяется для лечения респираторного дистресс-синдрома (РДС) новорожденных, однако ее эффективность у взрослых пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) пока не доказана. Первые исследования, посвященные эффективности ингаляционного сурфактанта в комплексном лечении тяжелых форм COVID-19, были выполнены в российских центрах [46]. Ингаляционный сурфактант снижал потребность в переводе больных в ОИТ и необходимость ИВЛ, общая продолжительность госпитализации была значительно короче в группе сурфактанта по сравнению с контрольной группой.

До пандемии COVID-19 было показано, что ингаляционные аналоги простациклина приводят к значительному улучшению отношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ и PaO_2 без негативного влияния на механику легких или системную гемодинамику у пациентов с ОРДС и легочной гипертензией [47]. К настоящему времени опубликовано несколько клинических исследований, посвященных эффективности ин-

галяционных аналогов простациклина при тяжелых формах COVID-19 [48]. В целом эти исследования показали, что ингаляционные простаноиды могут быть возможной терапевтической опцией для улучшения оксигенации у пациентов с ОРДС, связанным с COVID-19.

Респираторная поддержка. С учетом неблагоприятного прогноза при использовании ИВЛ у пациентов с COVID-19 в настоящее время все большее внимание уделяют методам неинвазивной респираторной поддержки, к которой относят ВПКТ и неинвазивную вентиляцию легких (НВЛ) [49]. С момента развития пандемии COVID-19 место НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19 стало предметом бурных споров и обсуждений. В начале 2020 г. в авторитетных руководствах говорилось, что «следует избегать использования НВЛ или аналогичных устройств», было также отмечено, что «нет никаких преимуществ в выживаемости по сравнению с обычной кислородотерапией, а риск заражения вирусом может быть выше» [50].

К настоящему времени рекомендации по использованию НВЛ претерпели значительные изменения. Уже опубликовано достаточно большое число исследований, посвященных эффективности НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19 [51], подавляющее большинство исследований открытые, наблюдательные (обсервационные) и лишь несколько — рандомизированные контролируемые исследования [52]. Во все приведенные исследования были включены пациенты с COVID-19 с тяжелой гипоксемической ОДН, которые соответствовали тяжелому или среднетяжелому ОРДС по Берлинской классификации: средние исходные значения соотношения $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ варьировали от ~75 до 200 мм рт. ст., т.е., согласно классическим канонам, данные пациенты имели показания для проведения ИВЛ [49]. Об эффективности НВЛ при гипоксемической ОДН у пациентов с COVID-19 позволяют судить данные о доле интубированных и умерших пациентов. Безусловно, представленные результаты довольно неоднородны: летальность пациентов варьировала от 0 до 74%, а потребность в интубации трахеи — от 22 до 38% [53–55]. В целом в большинстве исследований потребность в интубации трахеи и показатели госпитальной летальности в среднем составили 20–30%, что позволяет говорить о достаточно высокой эффективности НВЛ при ОДН у пациентов с COVID-19 [56].

В многоцентровом, адаптивном, рандомизированном исследовании RECOVERY-Respiratory Support [55] потребность в интубации трахеи или смертность в течение 30 дней были ниже в группе СРАР (отношение шансов (ОШ) 0,72; 95%-й ДИ 0,53–0,96). Не было никакой разницы между ВПКТ и традиционной оксигенотерапией (ОШ 0,97; 95%-й ДИ 0,73–1,29). Таким образом, НВЛ по сравнению с традиционной кислородной терапией снижала комбинированный исход интубации или смерти в течение 30 дней после рандомизации у госпитализированных взрослых с ОДН, вызванной COVID-19. Эффекта по сравнению с традиционной оксигенотерапией при использовании ВПКТ не наблюдалось.

Прональная позиция у неинтубированных пациентов. До пандемии COVID-19 прональная позиция (положение лежа на животе) использовалась только при тяжелой гипоксемической ОДН, требующей ИВЛ. Предлагаемые механизмы улучшения оксигенации включают лучшее V/Q-соответствие, перераспределение кровотока, изменения объемов легких и комплаенса грудной стенки [57]. Сегодня известно, что прональная позиция может эффективно улучшить оксигенацию и снизить инспираторное

усилие у неинтубированных пациентов с ОДН без каких-либо дополнительных ресурсов. В проспективном, априорно спланированном метаисследовании 6 открытых РКИ проанализирована позиция по сравнению со стандартным лечением снизила риск интубаций трахеи и ИВЛ на 28-й день на 25% (ОР 0,75; 95%-й ДИ 0,62–0,91) и риск летальных исходов на 13% (ОР 0,87; 95%-й ДИ 0,68–1,11) [58]. Изменения аэрации, оцениваемые с помощью УЗИ легких, могут быть полезны для прогнозирования ответа на проанализированную позицию у неинтубированных пациентов с ОДН, связанной с COVID-19 [59].

Иммунодепрессивная терапия COVID-19: эволюция подходов

Актуальность проблемы COVID-19 сложно переоценить. По данным ВОЗ, в мире к маю 2022 г. зафиксировано более 6,2 млн смертей от COVID-19 [60]. В России более 18 млн заболевших и 375 тыс. умерших пациентов от коронавирусной инфекции [61], а по такому важному показателю, как избыточная смертность (временное увеличение смертности в популяции по сравнению с ожидаемой), к концу декабря 2021 г. Россия находится на одном из первых мест в мире (374,6 смерти на 100 тыс. населения с абсолютными потерями более 1 млн человек) [62, 63]. Эти данные требуют критического анализа имеющихся и поиска новых подходов к лечению и профилактике COVID-19.

Патогенетическая терапия, направленная на воспалительные механизмы развития заболевания, является одним из ключевых компонентов лечения COVID-19. Имеются две основные стадии воспалительного процесса. В рамках ранней стадии после попадания в организм вируса SARS-CoV-2 развиваются стандартные защитные реакции, а успешная элиминация инфекции зависит от исходного состояния здоровья и объема вирусной нагрузки. В большинстве случаев иммунный ответ организма достаточен для элиминации вируса, но у некоторых пациентов развивается тяжелая поздняя стадия, когда основным повреждающим фактором является уже не сам вирус, а гиперергический иммунный ответ с переактивацией лейкоцитов и формированием

так называемого цитокинового шторма, что в ряде случаев приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома.

Рациональное назначение препаратов зависит от стадии инфекционного процесса, вызванного SARS-CoV-2. Логично применение на ранних этапах при активной репликации вируса противовирусных препаратов, а на поздних — иммунодепрессантов (веществ, которые в терапевтических концентрациях частично или полностью подавляют иммунный ответ на действие антигена). Следует отметить, что понятие «иммунодепрессанты» достаточно широкое, так как к ним относят большой спектр средств — от цитостатиков до антигистаминных препаратов [64, 65]. Представляется удобным деление иммунодепрессантов на «большие» и «малые» в зависимости от степени влияния на развитие иммунных реакций. Примером «малых» иммунодепрессантов являются и производные 4-аминохинолина (хлорохин, гидроксихлорохин), которые активно применялись на начальных этапах терапии COVID-19 и неэффективность которых была продемонстрирована позднее. К «большим» иммунодепрессантам относят антиметаболиты, алкилирующие соединения, некоторые макролиды, антилимфоцитарные и моноклональные антитела, системные глюкокортикостероиды (СГКС) [62, 65].

В рамках этой статьи будет обсуждаться применение именно «больших» иммунодепрессантов. Использование этих препаратов на ранней стадии может приводить к пролонгированию инфекции, например, терапия СГКС достоверно задерживает элиминацию вируса SARS-CoV-2 в среднем на 4 дня [66]. Это заставляет усомниться в целесообразности превентивного применения иммунодепрессантов в начале заболевания, что достаточно распространено в настоящее время. Следует отметить, что, к сожалению, пока отсутствуют надежные биомаркеры, которые позволили бы разделить раннюю и позднюю стадии развития COVID-19.

Российские врачи в своей деятельности ориентируются на Временные методические рекомендации Минздрава России. За время пандемии этот документ претерпел значительные изменения, так как ни один из препаратов, назначаемых два года назад, не применяется сегодня. На рис. 1 представлена динамика назначений иммуноде-

Версия 1 (29.01.2020)	Версия 5 (08.04.2020)	Версия 15 (22.02.2022)
Лопинавир/ритонавир	Лопинавир/ритонавир	Фавипиравир, Ремдесивир, Молнупиравир
Рекомбинантный ИФН бета-1b	Рекомбинантный ИФН бета-1b	Умифеновир
Рибавирин	Рекомбинантный ИФН-альфа	Синтетическая мРНК
	Хлорохин, Мефлохин, Гидроксихлорохин	Иммуноглобулин человека против COVID-19
	Азитромицин	Рекомбинантный ИФН-альфа
	Тоцилизумаб	Моноклональные АТ к S-белку
	Надропарин	Ингибиторы JAK-киназ
		Ингибиторы IL-6 и IL-6R
		Ингибиторы IL-1βR, 17A, IL-1R
		СГКС, ИГКС
		Антикоагулянтная терапия

Рис. 1. Иммунодепрессанты в различных версиях Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» Минздрава России [67]

прессантов (выделено цветом) от первой до актуальной на настоящий момент 15-й версии рекомендаций. Можно отметить, что все большую нишу занимают препараты, подавляющие иммунный ответ, такие как СГКС, блокаторы рецептора к IL-6, блокаторы IL-6, IL-1 β , IL-17, ингибиторы JAK-киназы.

Столь значительные изменения в тактике ведения пациентов от неприятия иммунодепрессантов до их доминирования в терапевтических схемах связано в том числе и с тем, что в начале пандемии рекомендации были зачастую не подкреплены данными контролируемых исследований или основаны на результатах плохо организованных работ с недостаточной статистической мощностью. Изначально большинство исследований было ретроспективными с небольшим числом пациентов, а зачастую и анализами клинических случаев. В рамках этой статьи проанализировано влияние различных иммунодепрессантов на 28-дневную летальность госпитализированных пациентов с COVID-19.

Среди блокаторов рецепторов IL-6 при COVID-19 наиболее изученным является тоцилизумаб. Данные отдельных исследований разноречивы, поэтому особое

внимание уделяется метаанализам с наибольшей доказательностью. На рис. 2, 3 представлены два практически одновременно опубликованных метаанализа, в которых оценивалась 28-дневная смертность у больных с COVID-19 при применении тоцилизумаба. В эти работы были включены одинаковые исследования, но выводы, к которым пришли авторы, значительно различаются: в одном метаанализе выявлено достоверное ($p < 0,02$) снижение смертности на 11%, а в другом достоверных изменений не отмечено. Возникает вопрос: какой же из этих метаанализов следует учитывать при формировании клинических рекомендаций? Таким образом, на окончательное суждение влияют не только отдельные исследования, но и особенности их суммарной математической обработки.

Если же проанализировать результаты исследования RECOVERY, имеющего наибольший вес, то становится очевидным, что эффективность и безопасность препаратов, воздействующих на систему IL-6, значительно различаются в подгруппах пациентов. Например, тоцилизумаб высокоэффективен у мужчин (снижение смертности на 19%) и абсолютно неэффективен женщин. Также его

300

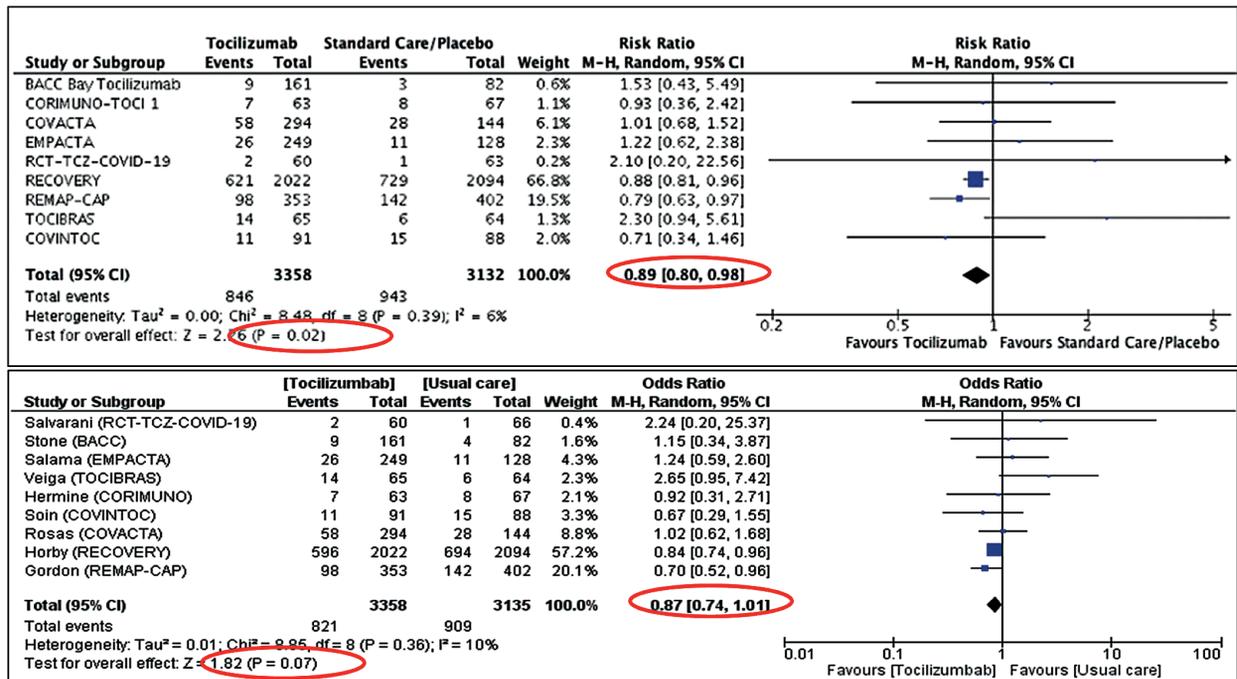


Рис. 2. Влияние тоцилизумаба на 28-дневную смертность госпитализированных пациентов с COVID-19 [68, 69]

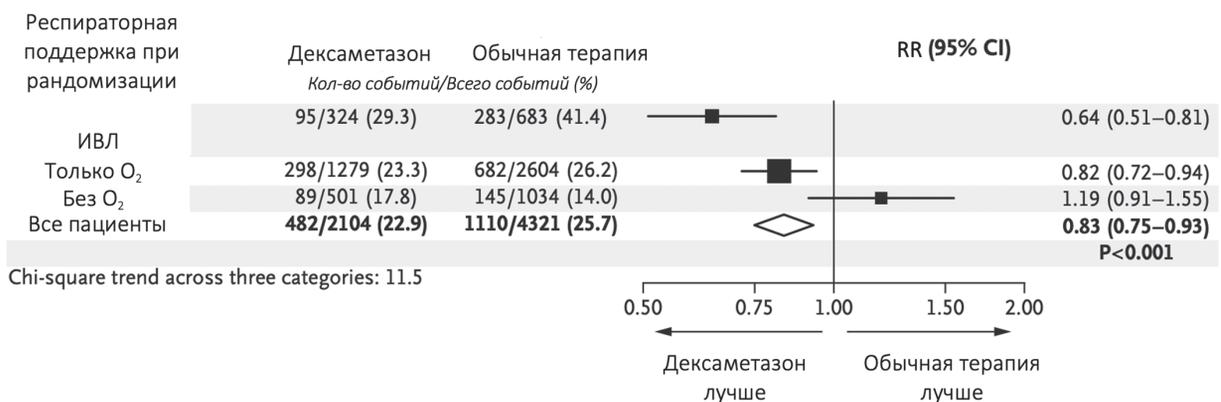


Рис. 3. 28-дневная смертность при применении дексаметазона (6 мг в сутки) у госпитализированных пациентов с COVID-19 [73, 74]

эффективность в значительной степени зависит от того, принимает ли пациент СКГС [70]. Таким образом, становится очевидной необходимость выделения фенотипов COVID-19 и персонализированного назначения иммунодепрессантов.

Наблюдается меньший разброс результатов (но и меньшее количество исследований), посвященных применению JAK-киназ, которые блокируют индукцию генов, стимулированных IFN, путем подавления фосфорилирования фактора транскрипции STAT-1, оказывая противовоспалительное действие. Наибольшей доказательной базой обладает барицитиниб, и на его примере было продемонстрировано достоверное снижение 28-дневной смертности [71].

Наиболее острый вопрос — использование СКГС при COVID-19. В начале пандемии клиницисты избегали назначать СКГС, опасаясь развития побочных эффектов, связанных с иммунодепрессивным действием. Затем позиция кардинально изменилась, и сейчас в большинстве схем лечения госпитализированных пациентов с COVID-19 СКГС присутствуют [67]. Если проанализировать все основные качественные исследования, то можно заключить, что 28-дневная смертность при применении СКГС достоверно снижается на 15%, но, если из этого списка исключить всего лишь одно исследование RECOVERY, достоверность теряется [72]. Таким образом, ключевым для решения вопроса о включении СКГС в рекомендации по терапии COVID-19 является одно крупное исследование, в котором было показано, что дексаметазон высокоэффективен только у пациентов с дыхательной недостаточностью (ДН) (на ИВЛ или кислородотерапии), при этом у больных без ДН была отмечена тенденция к увеличению смертности на 19% [73].

Это свидетельствует о том, что «упреждающее» необоснованное назначение СКГС у пациентов без ДН может приводить к ухудшению состояния пациентов с COVID-19. Необходимо подчеркнуть, что в исследовании применялись низкие дозы дексаметазона — 6 мг в сутки. При сравнении эффективности низких (6 мг) и средних (12 мг) доз дексаметазона достоверной разницы по 28-дневной смертности выявлено не было (32,3 и 27,1% соответственно, $p = 0,09$) [74]. При назначении еще более

высоких доз (20 мг/сут 5 дней, затем по 10 мг/сут 5 дней) пациентам с COVID-19, двусторонними инфильтративными изменения в легких и $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ниже 300 мм рт. ст. в рандомизированном клиническом исследовании умерли 64% пациентов в группе дексаметазона и 60% пациентов в контрольной группе (пациентам не назначали СКГС) ($p = 0,50$) [75]. Таким образом, по имеющимся данным увеличение доз дексаметазона не приводит к снижению 28-дневной смертности при COVID-19, но при этом в актуальных отечественных рекомендациях минимальная дозировка для госпитализированных пациентов составляет 16 мг [67], что представляется завышенным.

Важен ответ на вопрос, каким группам реанимационных пациентов нужно назначать дексаметазон. Была проанализирована эффективность коротких курсов (3 дня по 12 мг) применения дексаметазона у тяжелых пациентов. В целом по ОРИТ достоверного снижения смертности не было выявлено, у пациентов на ИВЛ — недостоверное снижение смертности на 22%. После разделения группы по возрасту было выявлено, что у пациентов младше 65 лет отмечено значительное снижение смертности — на 53% ($p < 0,05$), при этом у пожилых пациентов какой-либо эффект применения дексаметазона отсутствовал (рис. 4). У пациентов старше 65 лет была достоверно выше частота гипергликемии, бактериальных инфекций и септического шока. Аналогичное заключение о неэффективности дексаметазона у пациентов старше 70 лет было сделано при анализе исследования COVIP с включением более 3 тыс. больных [77].

Бурные дискуссии развиваются при обсуждении возможности применения цитотоксических препаратов для лечения COVID-19. В ретроспективном исследовании было отмечено, что прием ингибиторов топоизомеразы II и алкилирующих препаратов у пациентов с онкопатологией ассоциирован со снижением смертности при развитии COVID-19 [102]. В литературе имеются единичные описания клинических случаев использования цитотоксических препаратов для лечения COVID-19, однако следует отметить, что их широкое применение ограничено выраженными побочными эффектами. Одним из успешных примеров возможного решения этой проблемы является применение ингаляций ультранизких

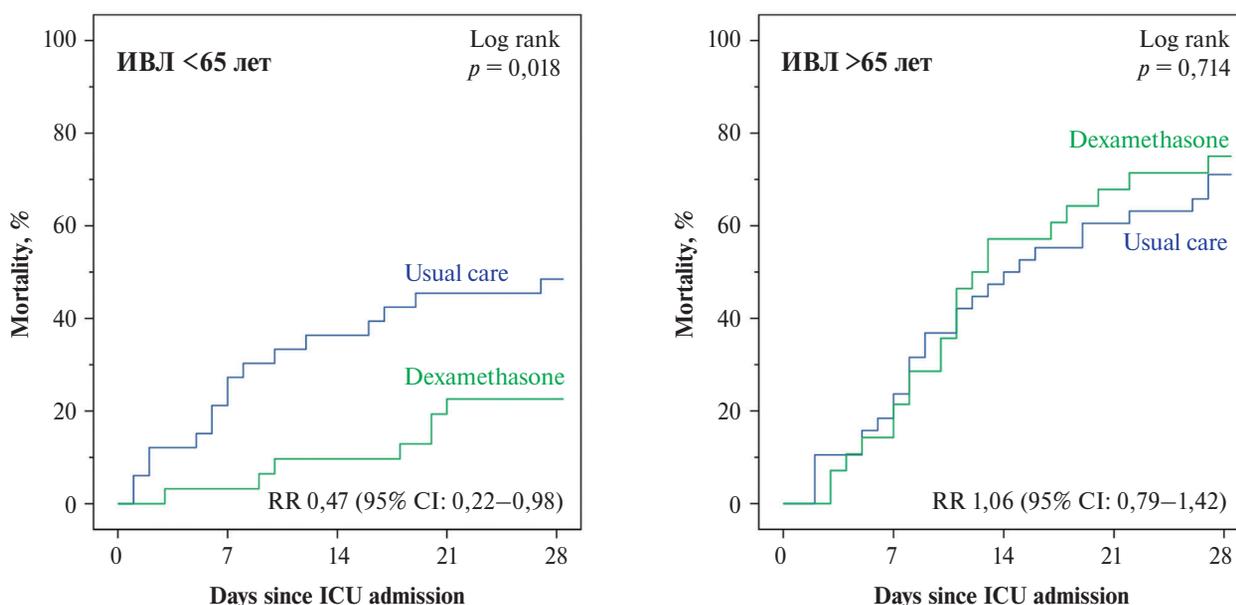


Рис. 4. Целевые группы для короткого курса дексаметазона среди тяжелобольных пациентов COVID-19 (пояснения в тексте) [75, 76]

доз алкилирующего препарата мелфалан в дозе, в 100 раз ниже обычной терапевтической, при которой реализуется противовоспалительное, а не цитотоксическое действие за счет блокады поверхностных клеточных цитокиновых рецепторов. У пациентов, получавших ингаляции ультранизких доз мелфалана, зарегистрированы достоверно лучший клинический эффект по сравнению с контролем по шкале клинического улучшения ВОЗ, более быстрое снижение одышки и достоверно более быстрое снижение уровня С-реактивного белка при отсутствии побочных эффектов [78, 79]. Требуется проведение плацебо-контролируемого исследования для решения этого вопроса.

Заключение

Пандемия COVID-19 дала огромный импульс не только развитию новых лабораторных технологий, но и совершенствованию клинико-диагностических исследований.

COVID-19 — это серьезный вызов для здравоохранения в глобальном масштабе. ССЗ утяжеляют течение COVID-19 и ассоциированы с худшим прогнозом. COVID-19 может приводить к сердечно-сосудистым осложнениям как в остром периоде болезни, так и на отдаленном этапе. В связи с этим своевременная вакцинация пациентов с ССЗ должна рассматриваться как императив. Наличие многочисленных симптомов и утяжеление течения ССЗ на отдаленном этапе после COVID-19 указывают на необходимость проведения реабилитационных мероприятий, активной кардиоваскулярной профилактики, особенно вторичной, у пациентов с ССЗ с целью достижения оптимального контроля ключевых показателей здоровья.

Одним из принципиальных и сложных вопросов в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией явилась организация хирургической помощи. С учетом тяжести состояния пациентов и невозможности их транспортировки в другие лечебные учреждения было принято решение о концентрации специализированной хирургической помощи в МКЦИБ «Вороновское». Оказание медицинской помощи в экстремальных условиях особо опасной инфекции соответствует принципам военной медицины и военно-полевой хирургии, с помощью которых ситуационно удалось решить задачи в предельно сжатые сроки. Накопленный опыт организации медицинской помощи в экстремальных условиях может быть использован не только в мирное время, но и в условиях военных конфликтов и массового поступления раненых и пострадавших в очаге особо опасных инфекций. Полученные результаты исследований имеют большое фундаментальное и несомненное прикладное значение.

В начале пандемии «большие» иммунодепрессанты не назначались, в настоящее время СГКС, ингибиторы JAK-киназ и блокаторы IL-6 и IL-6R являются важной

составной частью патогенетической противовоспалительной терапии COVID-19. СГКС должны назначаться на индивидуальной основе, так как они неэффективны у пациентов без ДН и в старших возрастных группах. Необходимо дальнейшее определение фенотипических характеристик пациентов, у которых эффективна иммунодепрессивная терапия. Комбинация иммунодепрессивных препаратов требует исследования их эффективности и безопасности. На основе изучения патогенеза заболевания необходим поиск новых методов противовоспалительной терапии COVID-19, одним из которых может стать применение алкилирующих препаратов в ультранизких дозах. Таким образом, для науки и практики всегда важны новые знания, которые являются двигателем прогресса и основой практических решений.

Дополнительная информация

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

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

Участие авторов. В.И. Стародубов — разработка концепции исследования; В.В. Береговых — разработка концепции исследования; В.Г. Акимкин — разработка концепции исследования; Т.А. Семененко — редактирование текста статьи; С.В. Углева — разработка концепции исследования, написание текста, редактирование статьи на этапе подготовки к публикации; С.Н. Авдеев — разработка концепции исследования; К.А. Зыков — разработка концепции исследования; Т.Н. Трофимова — разработка концепции исследования, написание текста; С.Н. Переходов — разработка концепции исследования; С.Н. Кузин — разработка концепции исследования; С.Б. Яцышина — разработка концепции исследования, подбор методик; В.В. Петров — подбор методик; К.Ф. Хафизов — подбор методик; Д.В. Дубоделов — разработка концепции исследования, подбор методик; Г.А. Гасанов — статистическая обработка материала; С.Х. Сванадзе — статистическая обработка материала; А.С. Черкашина — подбор методик; Е.А. Синицын — разработка концепции исследования; А.В. Рвачева — разработка концепции исследования; Н.В. Сергеева — разработка концепции исследования; Т.А. Полосова — разработка концепции исследования; А.А. Зыков — разработка концепции исследования; Д.А. Зеленин — разработка концепции исследования; М.Ю. Горбенко — разработка концепции исследования; И.С. Родюкова — разработка концепции исследования; Н.И. Чаус — разработка концепции исследования; А.В. Сницарь — разработка концепции исследования. Все авторы внесли значимый вклад и одобрили рукопись перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wuhan Municipal Health Commission. Report of clustering pneumonia of unknown etiology in Wuhan City. Wuhan, China: Wuhan Municipal Health Commission. Available from: <http://wjw.wuhan.gov.cn/front/web/showDetail/2019123108989> (In Chin.)
2. COVID-19 Research and Innovation. Powering the world's pandemic response — now and in the future. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/achievement-report-grif_web_finalversion15.pdf?sfvrsn=39052c73_9&download=true
3. COVID-19, MERS & SARS/NIH: National Institute of Allergy and Infectious Diseases. (n.d.). Retrieved September 6, 2020. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/covid-19>
4. Коронавирус. Available from: <https://coronavirus-monitor.info/>

5. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA*. 2020;323(20):2052–2059. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
6. Xu J, Xiao W, Liang X, et al. A meta-analysis on the risk factors adjusted association between cardiovascular disease and COVID-19 severity. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1533. doi: <https://doi.org/10.1186/s12889-021-11051-w>
7. Tian W, Jiang W, Yao J. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1875–1883. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26050>
8. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., и др. Клиническая картина и факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами у госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Кардиология*. — 2021. — Т. 61. — № 2. — С. 4–14. [Boytsov SA, Pogosova NV, Paleev FN, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated with Poor Outcomes in Hospitalized Patients with Novel Coronavirus Infection COVID-19. *Kardiologiya*. 2021;61(2):4–14. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.2.n1532>
9. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19 // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — № 3. — С. 3801. [Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3801. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801>
10. Banerjee A, Chen S, Pasa L, et al. Excess deaths in people with cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28(14):1599–1609. doi: <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa155>
11. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
12. Xie Y, Xu E, Bowe B, et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583–590. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
13. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2004;351(25):2611–2618. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041747>
14. Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–3044. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
15. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., и др. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 // *Consilium Medicum*. — 2021. — Т. 23. — № 6. — С. 469–476. [Buryachkovskaya LI, Melkumyants AM, Lomakin NV, et al. Injury of vascular endothelium and erythrocytes in COVID-19 patients. *Consilium Medicum*. 2021;23(6):469–476. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.26442/20751753.2021.6.200939>
16. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS) outbreaks after hospitalization or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020;52(5):jrm00063. doi: <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>
17. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259–264. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
18. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г., и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (актив SARS-CoV-2)»: анализ 1000 пациентов // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — № 11. — С. 4165. [Arutyunov GP, Tarlovskaya EI, Arutyunov AG. International register “Dynamics analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors” (AKTIV SARS-CoV-2): analysis of 1,000 patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4165. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4165>
19. Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К., и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2022. — Т. 18. — № 2. — С. 118–126. [Pogosova NV, Paleev FN, Ausheva AK, et al. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(2):118–126. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-03>
20. Ti LK, Ang LS, Foong TW, et al. What we do when a COVID-19 patient needs an operation: operating room preparation and guidance. *Can J Anaesth*. 2020;67(6):756–758. doi: <https://doi.org/10.1007/s12630-020-01617-4>
21. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: Gastrointestinal Manifestations and Potential Fecal-Oral Transmission. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1518–1519. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.054>
22. Bai Y, Yao L, Wei T, et al. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA*. 2020;323(14):1406–1407. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2565>
23. Kampf G, Todt D, Pfaender S, et al. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect*. 2020;104(3):246–251. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.01.022>
24. Письмо Роспотребнадзора от 11.04.2020 № 02/6673-2020-32 «О направлении рекомендаций по применению СИЗ для различных категорий граждан при рисках инфицирования COVID-19» (вместе с МР 3.1/3.5.0172/1-20. 3.1. Профилактика инфекционных болезней. 3.5. Дезинфектология. Рекомендации по применению средств индивидуальной защиты (в том числе многоразового использования) для различных категорий граждан при рисках инфицирования COVID-19. Методические рекомендации).
25. Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections. *World J Emerg Surg*. 2017;12:29. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-017-0141-6>
26. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, et al. Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg*. 2020;15(1):27. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00306-3>
27. De Simone B, Chouillard E, Di Saverio S, et al. Emergency surgery during the COVID-19 pandemic: what you need to know for practice. *Ann R Coll Surg Engl*. 2020;102(5):323–332. doi: <https://doi.org/10.1308/rcsann.2020.0097>
28. Ansaloni L, Pisano M, Coccolini F, et al. 2016 WSES guidelines on acute calculous cholecystitis. *World J Emerg Surg*. 2016;11:25. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-016-0082-5>
29. Loozen CS, van Santvoort HC, van Duijvendijk P, et al. Laparoscopic cholecystectomy versus percutaneous catheter drainage for acute cholecystitis in high risk patients (CHOCOLATE): multicentre randomised clinical trial. *BMJ*. 2018;363:k3965. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k3965>
30. Щеголев А.А. (ред.). Желчекаменная болезнь: учебно-метод. пособие. — М.: РНИМУ, 2015. — 35 с. [Shchegolev AA (red.). *Zhelchekamennaya bolezni: uchebno-metod. posobie*. Moscow: RNIMU; 2015. 35 s. (In Russ.)]
31. Pisano M, Zorcolo L, Merli C, et al. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: obstruction and perforation. *World J Emerg Surg*. 2018;13:36. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0192-3>
32. Ten Broek RP, Krielen P, Di Saverio S, et al. Bologna guidelines for diagnosis and management of adhesive small bowel obstruction (ASBO): 2017 update of the evidence-based guidelines from the World

- Society of Emergency Surgery ASBO working group. *World J Emerg Surg.* 2018;13:24. doi: <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0185-2>
33. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033–2040. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>
 34. Bahloul M, Chaari A, Ben Algia N, et al. Pulmonary embolism in intensive care unit “literature review”. *Trends Anaesth Crit.* 2012;2(1):25–29. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2011.11.005>
 35. Reyes Valdivia A, Aracil Sanus E, Duque Santos Á, et al. Adapting vascular surgery practice to the current COVID-19 era at a tertiary academic center in Madrid. *Ann Vasc Surg.* 2020;67:1–5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2020.06.001>
 36. Ivashchenko AA, Dmitriev KA, Vostokova NV, et al. AVIFAVIR for Treatment of Patients with Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Interim Results of a Phase II/III Multicenter Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* 2021;73(3):531–534. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1176>
 37. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383:1813–1826. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2007764>
 38. Jayk Bernal A, Gomes da Silva MM, Musungaie DB, et al. Molnupiravir for Oral Treatment of COVID-19 in Nonhospitalized Patients. *N Engl J Med.* 2022;386(6):509–520. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116044>
 39. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15):1397–1408. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2118542>
 40. Bruzzesi E, Ranzenigo M, Castagna A, et al. Neutralizing monoclonal antibodies for the treatment and prophylaxis of SARS-CoV-2 infection. *New Microbiol.* 2021;44(3):135–144.
 41. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693–704. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
 42. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group; Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids And Mortality Among Critically Ill Patients with COVID-19: A Meta-Analysis. *JAMA.* 2020;324(13):1330–1341. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17023>
 43. REMAP-CAP Investigators; Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491–1502. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100433>
 44. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637–1645. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
 45. ATTACC Investigators; ACTIV-4a Investigators; REMAP-CAP Investigators; Lawler PR, Goligher EC, Berger JS, et al. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;385(9):790–802. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2105911>
 46. Баутин А.Е., Авдеев С.Н., Сейлиев А.А., и др. Ингаляционная терапия сурфактантом в комплексном лечении тяжелой формы COVID-19-пневмонии // *Туберкулез и болезни легких.* — 2020. — Т. 98. — № 9. — С. 6–12. [Bautin AE, Avdeev SN, Seyliev AA, et al. Inhalation surfactant therapy in the integrated treatment of severe COVID-19 pneumonia. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2020;98(9):6–12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-9-6-12>
 47. Avdeev SN, Trushenko NV, Chikina SY, et al. Beneficial effects of inhaled surfactant in patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Respir Med.* 2021;185:106489. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2021.106489>
 48. Tsareva NA, Avdeev SN, Kosanovic D, et al. Inhaled iloprost improves gas exchange in patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2021;25(1):258. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03690-7>
 49. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзоева З.М., и др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на доэанимационном этапе // *Пульмонология.* — 2020. — Т. 30. — № 2. — С. 151–163. [Avdeev SN, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, et al. Practical guidelines for oxygen therapy and respiratory support for patients with COVID-19 in the pre-life support. *Pulmonology.* 2020;30(2):151–163 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163>
 50. Faculty of Intensive Care Medicine, Intensive Care Society, Association of Anaesthetists and Royal College of Anaesthetists. Critical care preparation and management in the COVID-19 pandemic. Available at: <https://www.icmanaesthescovid-19.org/critical-care-preparation-and-management-in-the-covid-19-pandemic>
 51. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, et al. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *Eur Respir J.* 2020;56(2):2001692. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.01692-2020>
 52. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, et al. Noninvasive Ventilatory Support of COVID-19 Patients Outside the Intensive Care Units. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(6):1020–1026. doi: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202008-1080OC>
 53. Avdeev S, Yaroshetskiy A, Tsareva N, et al. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;39:154–157. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.075>
 54. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, et al. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA.* 2021;325(17):1731–1743. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4682>
 55. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, et al. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022;327(6):546–558. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2022.0028>
 56. Авдеев С.Н. Неинвазивная вентиляция легких при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Пульмонология.* — 2020. — Т. 30. — № 5. — С. 679–687. [Avdeev SN. Noninvasive ventilation in patients with novel coronavirus infection COVID-19. *Pulmonologiya.* 2020;30(5):679–687.] (In Russ.) doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-679-687>
 57. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(2):387–393. doi: <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.2.97-04023>
 58. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake Prone Positioning Meta-Trial Group. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9(12):1387–1395. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00356-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00356-8)
 59. Avdeev SN, Nekudova GV, Trushenko NV, et al. Lung ultrasound can predict response to the prone position in awake non-intubated patients with COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2021;25(1):35. doi: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03472-1>
 60. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int> (accessed: 11.05.2022).
 61. Отчет о текущей ситуации по борьбе с коронавирусом. Коммуникационный центр Правительства Российской Федерации. 11.05.2022. [Otchet o tekushei situacii po bor'be

- s koronavirusom. Available from: Kommunikacionnii centr Pravitel'stva Rossiiskoi Federacii. 11.05.2022. (In Russ.)] Available from: <https://стопкоронавирус.рф>
62. Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммунодепрессантов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. — 2003. — Т. 2. — № 2. — С. 2–34. [Okovityj SV. Klinicheskaya farmakologiya immunodepressantov. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii*. 2003;2(2):2–34. (In Russ.)]
 63. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. *Lancet*. 2022;399(10334):1513–1536. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02796-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3)
 64. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ*. 2020;27(5):1451–1454. doi: <https://doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
 65. Козлов В.А., Савченко А.А., Кудрявцев И.В., и др. Клиническая иммунология. — Красноярск: Поликор, 2020. — 386 с. [Kozlov VA, Savchenko AA, Kudryavcev IV, i dr. Klinicheskaya immunologiya. Krasnoyarsk: Polikor; 2020. 386 s. (In Russ.)]
 66. Wang J, Yang W, Chen P, et al. The proportion and effect of corticosteroid therapy in patients with COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249481. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249481>
 67. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 15. 22.02.2022. Available from: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf
 68. Snow TAC, Saleem N, Ambler G, et al. Tocilizumab in COVID-19: a meta-analysis, trial sequential analysis, and meta-regression of randomized-controlled trials. *Intensive Care Med*. 2021;47(6):641–652. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06416-z>
 69. Selvaraj V, Khan MS, Bavishi C, et al. Tocilizumab in Hospitalized Patients with COVID-19: A Meta Analysis of Randomized Controlled Trials. *Lung*. 2021;199(3):239–248. doi: <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00451-9>
 70. RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397(10285):1637–1645. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00676-0)
 71. Patoulias D, Doumas M, et al. Janus kinase inhibitors and major COVID-19 outcomes: time to forget the two faces of Janus! A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2021;40(11):4671–4674. doi: <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05884-4>
 72. Ma S, Xu C, Liu Sh, et al. Efficacy and safety of systematic corticosteroids among severe COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):83. doi: <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00521-7>
 73. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693–704. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
 74. The COVID STEROID 2 Trial Group; Munch MW, Myatra SN, Vijayaraghavan BKT, et al. Effect of 12 mg vs 6 mg of Dexamethasone on the Number of Days Alive Without Life Support in Adults With COVID-19 and Severe Hypoxemia: The COVID STEROID 2 Randomized Trial. *JAMA*. 2021;326(18):1807–1817. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.18295>
 75. Jamaati H, Hashemian SMR, Farzanegan B, et al. No clinical benefit of high dose corticosteroid administration in patients with COVID-19: A preliminary report of a randomized clinical trial. *Eur J Pharmacol*. (2021);897:173947. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.173947>
 76. Oganessian A., Zykov K, Surovoy Y, et al. Target Groups for a Short Dexamethasone Course among Critically Ill COVID-19 Patients. *Crit Care Res Pract*. 2021;2021:5557302. doi: <https://doi.org/10.1155/2021/5557302>
 77. Jung C, Wernly B, Fjølner J, et al. and the COVID study group. Steroid use in elderly critically ill COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021;58(4):2100979. doi: <https://doi.org/10.1183/13993003.00979-2021>
 78. Duarte MBO, Leal F, et al. Outcomes of COVID-19 Patients under Cytotoxic Cancer Chemotherapy in Brazil. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3490. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers12123490>
 79. Синицын Е.А., Зыкова А.А., Шамина Р.В., и др. Эффективность и безопасность применения ингаляций ультранизких доз мелфалана в лечении госпитализированных пациентов с COVID-19 // *Acta Biomedica Scientifica*. — 2022. — Т. 7. — № 2. — С. 12–23. [Sinitsyn EA, Zykova AA, Shamin RV, et al. Efficacy and safety of ultra-low dose inhaled melphalan in the treatment of hospitalized patients with COVID-19. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022;7(2):12–23. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.29413/ABS.2022-7.2.2>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Углева Светлана Викторовна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Ugleva, MD, PhD, Associate Professor]; адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а [address: 3a, Novogireevskaya str., 111123, Moscow, Russia]; e-mail: 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, 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 in Technical Sciences, Professor, Academician of the RAS]; e-mail: 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, 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, 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, SPIN-код: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

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

- Трофимова Татьяна Николаевна**, д.м.н., профессор [*Tatiana N. Trofimova*, MD, PhD, Professor];
e-mail: 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, SPIN-код: 4168-6400, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4165-804X>
- Переходов Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор [*Sergey N. Perekhodov*, MD, PhD, 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>
- Яцьшина 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** [*Vadim V. Petrov*]; e-mail: petrov@pcr.ms, SPIN-код: 9852-8292,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3503-2366>
- Хафизов Камиль 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. [*Dmitry V. Dubodelov*, MD, PhD]; e-mail: dubodelov@cmd.su,
SPIN-код: 4860-7909, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3093-5731>
- Гасанов Гасан Алиевич** [*Gasan A. Gasanov*]; 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,
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** [*Evgeny A. Sinitsyn*]; 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** [*Natal'ya V. Sergeeva*]; e-mail: Tkb_3@mail.ru
- Полосова Татьяна Александровна**, к.м.н., доцент [*Tatiana A. Polosova*, MD, PhD, Associate Professor].
- Зыкова Александра Алексеевна**, к.м.н. [*Alexandra A. Zyкова*, MD, PhD]; e-mail: zyкова.aal@medsigroup.ru,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9577-4815>
- Зеленин Дмитрий Александрович**, к.м.н. [*Dmitrii A. Zelenin*, MD, PhD]; e-mail: zelenin@68gkb.ru,
SPIN-код: 9418-3070, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6622-4734>
- Горбенко Михаил Юрьевич**, к.м.н. [*Mihail Yu. Gorbenko*, MD, PhD] e-mail: gorbenko@pochta.ru,
SPIN-код: 8064-1419, 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,
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5891-3417>
- Сницарь Артем Владимирович**, сердечно-сосудистый хирург [*Artem V. Snitsar*, MD]; e-mail: snitsar@68gkb.ru,
SPIN-код: 3059-5317, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6053-4651>