

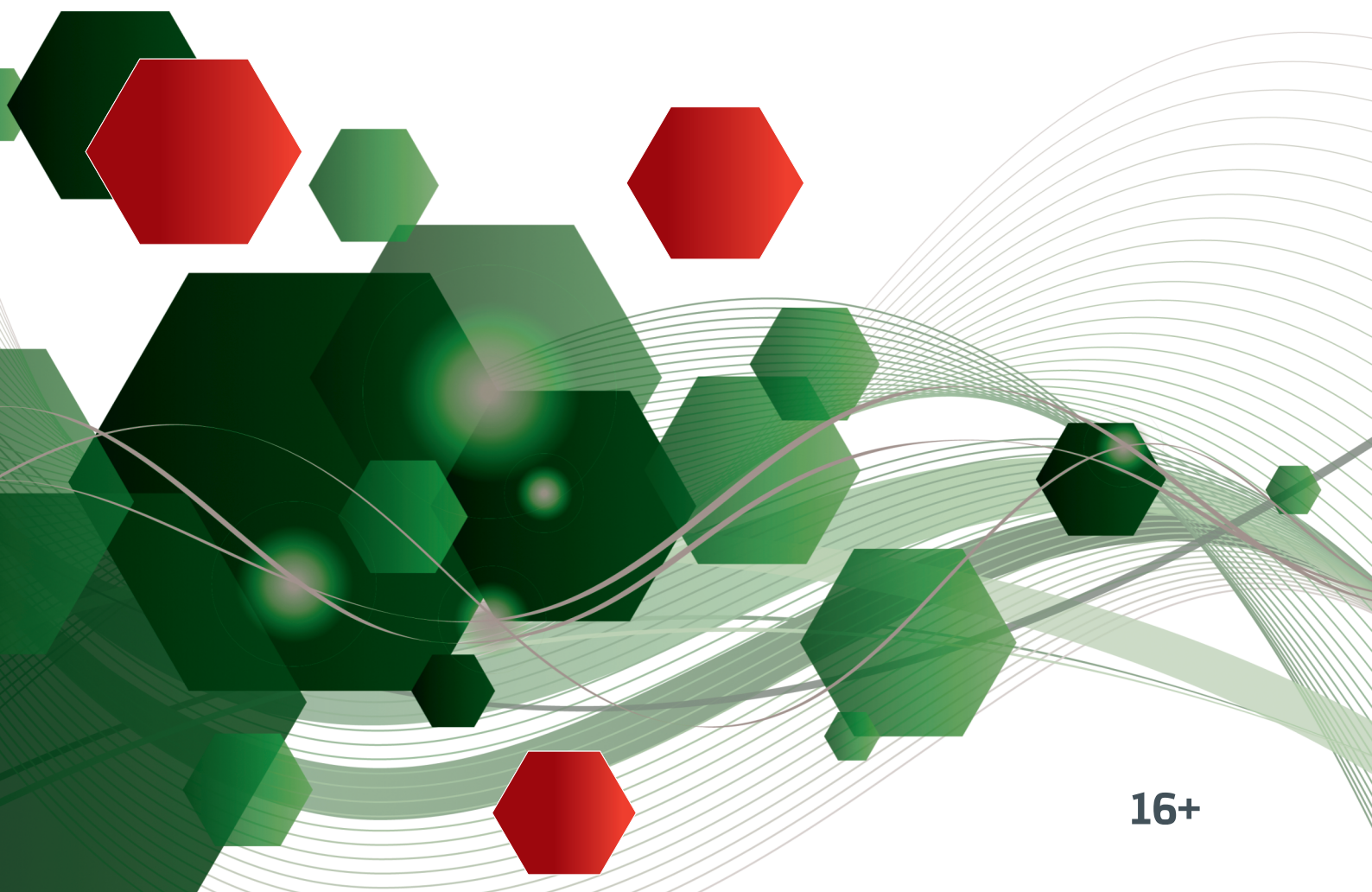


FUNDAMENTAL AND CLINICAL MEDICINE

2021 | TOM 6, № 4 | VOL. 6, № 4

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



16+

DOI 10.23946/2500-0764-2021-6-4

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор), свидетельство
о регистрации ПИ №ФС77-65159
от 28 марта 2016 г.

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:
федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
образования «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, 650056, Кемеровская
область, г. Кемерово, ул. Воро-
шилова, д. 22а

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:
650056, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Ворошилова,
д. 22а,
Тел./факс: (3842) 73-48-56,
e-mail: journal_author@kemsma.ru

Адрес типографии: 650024,
Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Сибирская, д.35а,
ООО «Принт», тел. (3842) 35-21-19

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 24.12.2021 г.
Дата выхода в свет 28.12.2021 г.

Печать офсетная.
Тираж 950 шт.
Заказ № 2062.

Решением Высшей
аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования
и науки РФ научно-практический
рецензируемый журнал «Фунда-
ментальная и клиническая меди-
цина» включен в Перечень ве-
дущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускае-
мых в Российской Федерации, в
которых рекомендована публи-
кация основных результатов дис-
сертационных исследований на
соискание ученых степеней кан-
дидата и доктора наук по следу-
ющим специальностям:

3.1.4 – акушерство
и гинекология,
3.1.18 – внутренние болезни,
3.1.20 – кардиология,
3.2.1 – гигиена,
3.2.2 – эпидемиология,
3.3.3 – патологическая фи-
зиология (медицинские науки).
Полная версия журнала в элек-
тронном виде доступна на сайте
Российской электронной библио-
теки (www.elibrary.ru)

Распространяется по подписке.

Подписной индекс ПЗ593
в каталоге «Почта России»,
80843 в каталоге «Роспечать».
Свободная цена

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии, г. Кемерово, РФ

Редакционная коллегия

- **Абу-Абдаллах Мишель**, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан
- **Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, РФ
- **Артымук Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Леонид Семенович**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный научный сотрудник, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Ольга Леонидовна**, д.м.н., профессор; член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор, г. Кемерово, РФ
- **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, г. Чита, РФ
- **Ботвинкин Александр Дмитриевич**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, г. Иркутск, РФ
- **Брико Николай Иванович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор института общественного здоровья, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, г. Москва, РФ
- **Бухтияров Игорь Валентинович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», директор, г. Москва, РФ
- **Григорьев Евгений Валерьевич**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Кемерово, РФ
- **Злобин Владимир Игоревич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Иркутск, РФ
- **Занько Сергей Николаевич**, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, г. Витебск, Республика Беларусь
- **Ивойлов Валерий Михайлович**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент, г. Кемерово, РФ
- **Кира Евгений Федорович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, г. Москва, РФ

- **Косыкина Елена Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой гигиены, г. Кемерово, РФ
- **Крамер Аксель**, профессор; медицинский университет Грайсвальда, институт гигиены и медицинской экологии, г. Грайсвальд, Германия
- **Кувшинов Дмитрий Юрьевич**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Кемерово, РФ (**научный редактор**)
- **Куркин Владимир Александрович**, д.фарм.н., профессор; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, г. Самара, РФ
- **Леванова Людмила Александровна**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии, вирусологии, г. Кемерово, РФ (**ответственный секретарь**)
- **Лех Медард**, профессор; исследовательский центр фертильности и бесплодия, г. Варшава, Польша
- **Медведев Михаил Андреевич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Томск, РФ
- **Начева Любовь Васильевна**, д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии, г. Кемерово, РФ
- **Попонникова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, РФ (**заместитель главного редактора**)
- **Потеряева Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по лечебной работе, г. Новосибирск, РФ
- **Радзинский Виктор Евсеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, г. Москва, РФ
- **Рудаков Николай Викторович**, д.м.н., профессор; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, директор, г. Омск, РФ
- **Салмина Алла Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, г. Красноярск, РФ; ФГБНУ «Научный центр неврологии мозга», главный научный сотрудник и заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии отдела исследований мозга, г. Москва, РФ
- **Цубке Вольфганг**, приват-доцент, Университет Тюбингена, медицинский факультет, Тюбинген, Германия.
- **Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, г. Красноярск, РФ
- **Шиндлер Адольф**, профессор; Университет Эссена, институт медицинских исследований и образования, отдел акушерства и гинекологии, директор, г. Эссен, Германия
- **Уразова Ольга Ивановна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической физиологии, г. Томск, РФ
- **Эл-Джефут Моамар**, доцент; Университет Муты, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Карак, Иордания
- **Эльнашар Абуабакр**, профессор, университет Бенхи, Бенха, Египет
- **Яковлев Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета, г. Москва, РФ

DOI 10.23946/2500-0764-2021-6-4

The Journal is officially registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor), registration certificate PO №FS77-65159 from 2016/03/28.

Journal was founded in 2016.

Founder: Kemerovo State Medical University, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation

ISSN 2500-0764 (Print)
ISSN 2542-0941 (Online)

Editorial/Publisher Address:

22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation
Phone: +7 (3842) 73-48-56,
e-mail:
journal_author@kemsma.ru

Printing House Address:

35a, Sibirskaia Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650024, Russian Federation, LLC "Print", phone: (3842) 35-21-19

The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2021/12/24
Published on 2021/12/28

Offset printing, 950 copies.

Order № 2062.

The Journal is included in the List of peer-reviewed research journals recommended by Higher Education Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the following research fields:

3.1.4 – Obstetrics and Gynecology,
3.1.18 – Internal Medicine,
3.1.20 – Cardiology,
3.2.1 – Hygiene,
3.2.2 – Epidemiology,
3.3.3 – Pathophysiology (Medical Sciences).

The Journal is entirely available at the official site of Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru)

Subscription-based distribution.

Subscription index
P3593 (Russian Post catalogue),
80843 («Rospechat» catalogue).

Free Price

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

- **Elena B. Brusina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Infectious diseases and Dermatovenereology, Kemerovo (Russian Federation)

Editorial Board

- **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon)
- **Vasilii G. Akimkin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Mutah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan)
- **Natalia V. Artyukov**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Leonid S. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Research Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation)
- **Alexandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation)
- **Nikolay I. Briko**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Institute of Public Health and the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Moscow (Russian Federation)
- **Igor V. Bukhtiyarov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Izmerov Research Institute of Occupational Health, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Aboubakr M. Elnashar**, MD, PhD, Professor; Benha University, Department of Obstetrics and Gynecology, Benha (Egypt)
- **Evgeniy V. Grigoriev**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Valeriy M. Ivoylov**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, President, Kemerovo (Russian Federation)
- **Evgeniy F. Kira**, MD, DSc, Professor; Pirogov National Medical and Surgical Center, Head of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Moscow (Russian Federation)
- **Lyudmila A. Levanova**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Axel Kramer**, MD, PhD, Professor; Ernst Moritz Arndt University Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald (Germany)

- **Elena V. Kos'kina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Physiology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Vladimir A. Kurkin**, MD, DSc, Professor; Samara State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Phytotherapy, Samara (Russian Federation)
- **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland)
- **Mikhail A. Medvedev**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Physiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Lyubov V. Nacheva**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana V. Poponnikova**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Elena L. Poteryaeva**, MD, DSc, Professor; Novosibirsk State Medical University, Head of the Department of Emergency Therapy, Endocrinology and Occupational Medicine, Deputy Chief Executive Officer, Novosibirsk (Russian Federation)
- **Viktor E. Radzinskiy**, MD, DSc, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow (Russian Federation)
- **Nikolay V. Rudakov**, MD, DSc, Professor; Research Institute of Zoonoses, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation)
- **Alla B. Salmina**, MD, DSc, Professor, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Head of The Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Krasnoyarsk (Russian Federation); Research Center of Neurology, Brain Research Department, Laboratory of Experimental Neurocytology, Head and Chief Research Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Adolf Schindler**, MD, PhD, Professor; University of Essen, Institute for Medical Research and Education, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Executive Officer, Essen (Germany)
- **Olga I. Urazova**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Pathophysiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Sergey V. Yakovlev**, MD, DSc, Professor; Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Diseases #2, Moscow (Russian Federation)
- **Sergey N. Zan'ko**, MD, DSc, Professor; Vitebsk State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk (Republic of Belarus)
- **Vladimir I. Zlobin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology and the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk (Russian Federation)
- **Wolfgang Zubke**, MD, PhD; University of Tübingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tübingen, (Germany)
- **Vladislav V. Tsukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

с. 7

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Горина Я.В., Хилажева Е.Д., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Салмина А.Б.**
ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ИНСУЛИНА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
МОЛЕКУЛ-КОМПОНЕНТОВ ИНСУЛИН-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА
(г. Красноярск, г. Москва, Россия) с. 8
- Осяев Н.Ю., Иванникова Н.В., Вавин Г.В., Мозес В.Г., Груздева О.В., Кутихин А.Г.**
ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19
НА ЭТАПЕ ПОСТУПЛЕНИЯ/ПЕРЕВОДА В ОТДЕЛЕНИЕ РЕАНИМАЦИИ (г. Кемерово, Россия) с. 22
- Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Полегика В.С., Рейнгардт Г.В., Романова Е.В., Курносенко А.В.,
Дмитриева А.И., Янкович К.И., Грищенко М.Ю.**
ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГАЛЕКТИНОВ 1 И 3 ПРИ РАКЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ВО
ВЗАИМОСВЯЗИ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ОПУХОЛИ (г. Томск,
Россия) с. 45
- Протасова И.Н., Сидоренко С.В., Фельдблюм И.В., Бахарева Н.В.**
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРОТИПОВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ
УНИВЕРСАЛЬНОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ (г. Красноярск,
г. Пермь, г. Санкт-Петербург, Россия) с. 54
- Богданов Л.А., Комосский Е.А., Воронкова В.В., Толстошеев Д.Е., Марценюк Г.В., Агиенко А.С.,
Индукеева Е.В., Цыганкова Д.П., Кутихин А.Г.**
НЕЙРОСЕТЕВЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МОДУЛЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ
ВЕРОЯТНОСТИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ИСХОДА В ОБЩЕЙ
ПОПУЛЯЦИИ (г. Кемерово, Россия) с. 67
- Ботвинкин А.Д., Свистунов В.В., Сидорова Е.А., Макарова А. Е., Кравченко Н. А., Степаненко Л. А.,
Баянова Т. А., Лемешевская М.В., Баландина Т.П., Гибтева О.С., Андаев Е.И., Балахонов С.В.**
ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ЛЕГИОНЕЛЛЕЗА У УМЕРШИХ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПНЕВМОНИИ
В Г. ИРКУТСКЕ (г. Иркутск, Россия) с. 82
- Иванов Д.Ю., Дроздова О.М.**
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОЛИКЛИНИК (г. Кемерово, Россия) с. 90
- Светличная А.В., Вязовиченко Ю.Е., Торчинский Н.В., Коршунов В.А.**
ИЗУЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ЧАСТОТЫ ВОЗМОЖНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАССЕЯННОГО
СКЛЕРОЗА (г. Москва, Россия) с. 98
- Фролова Ю. С., Елгина С. И.**
ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПРИ АМБУЛАТОРНОЙ И
СТАЦИОНАРНОЙ ГИСТЕРОСКОПИИ (г. Кемерово, Россия) с. 106
- Малашенко А.А., Краснов К.А., Краснов О.А.**
ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РИСКА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ
ЛЕЧЕНИИ В УСЛОВИЯХ ПЕНИТЕНЦИАРНОЙ СИСТЕМЫ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ –
КУЗБАССА с. 113
- ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**
- Галимова Н.И.**
ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19,
АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СРЕДСТВАМИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ (г. Кемерово, Россия) с. 122
- Громакина Е.В., Саиджамолов К.М., Мозес В.Г., Тюнина Н.В., Мозес К.Б.**
ОТКРЫТАЯ ТРАВМА ГЛАЗА У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРЕДИКТОРЫ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА (г. Кемерово, Россия, г. Душанбе, Таджикистан) с. 132

ЛЕКЦИИ

- Волков А.Н., Начева Л.В.**
ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТЬ I: ИСТОРИЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЦИТОГЕНЕТИКИ
ЧЕЛОВЕКА (г. Кемерово, Россия) с. 142

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL	p. 7
ORIGINAL RESEARCH	
Yana V. Gorina , Elena D. Khilazheva , Yulia K. Komleva, Olga L. Lopatina, Alla B. Salmina INSULIN GENE EXPRESSION AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF INSULIN SIGNALING PATHWAY IN ALZHEIMER'S DISEASE (Krasnoyarsk, Moscow, Russian Federation)	p. 8
Nikolay Yu. Osyayev, Natalia V. Ivannikova, Grigory V. Vavin, Vadim G. Moses, Olga V. Gruzdeva, Anton G. Kutikhin RISK FACTORS FOR DEATH IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 ADMITTED TO AN INTENSIVE CARE UNIT (Kemerovo, Russian Federation)	p. 22
Yulia V. Kolobovnikova, Olga I. Urazova, Vadim S. Poletika, Gleb V. Reyngardt, Elena V. Romanova, Anna V. Kurnosenko, Alla I. Dmitrieva, Kristina I. Yankovich, Maxim Yu. Grishchenko GALECTIN-1 AND GALECTIN-3 EXPRESSION IN COLON CANCER AND ITS CORRELATION WITH TUMOR INVASION, DIFFERENTIATION, AND METASTATIC SPREAD (Tomsk, Russian Federation)	p. 45
Irina N. Protasova, Sergey V. Sidorenko, Irina V. Feldblum, Natalia V. Bakhareva EPIDEMIOLOGY OF <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> SEROTYPES IN CHILDREN BEFORE AND AFTER PNEUMOCOCCAL VACCINATION D (Krasnoyarsk, Perm, St. Petersburg, Russian Federation)	p. 54
Leo A. Bogdanov, Egor A. Komossky, Valeria V. Voronkova, Dmitry E. Tolstosheev, George V. Martsenyuk, Alena S. Agienko, Elena V. Indukaeva, Anton G. Kutikhin PROTOTYPING NEURAL NETWORKS TO EVALUATE THE RISK OF ADVERSE CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN THE POPULATION (Kemerovo, Russian Federation)	p. 67
Alexander D. Botvinkin, Vladimir V. Svistunov, Elena A. Sidorova, Angelika E. Makarova, Natalia A. Kravchenko, Lilia A. Stepanenko, Tatiana A. Bayanova, Marina V. Lemeshevskaya, Tatiana P. Balandina, Olga S. Gibteva, Evgeny I. Andayev, Sergey V. Balakhonov THE IMPACT OF LEGIONELLOSIS INTO FATAL OUTCOMES OF PNEUMONIA IN IRKUTSK (Irkutsk, Russian Federation)	p. 82
Danil Yu. Ivanov, Olga M. Drozdova EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN DENTISTS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 90
Anastasia V. Svetlichnaya, Yuri E. Vyazovichenko, Nikolay I. Torchinskiy, Vladimir A. Korshunov INCIDENCE OF MULTIPLE SCLEROSIS AND PREVALENCE OF ITS RISK FACTORS IN RUSSIAN FEDERATION (Moscow, Russian Federation)	p. 98
Yulia S. Frolova, Svetlana I. Yelgina IMAGING AND DIAGNOSTIC ACCURACY OF OUTPATIENT AND INPATIENT HYSTEROSCOPY(Kemerovo, Russian Federation)	p. 106
Andrey A. Malashenko, Konstantin A. Krasnov, Oleg A. Krasnov SURGICAL RISK ASSESSMENT IN HIV-INFECTED PATIENTS TREATED WITHIN THE PENITENTIARY SYSTEM OF KEMEROVO REGION (Kemerovo, Russian Federation)	p. 113
REVIEW ARTICLES	
Nika I. Galimova SKIN LESIONS ASSOCIATED WITH PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT IN MEDICAL WORKERS DURING THE COVID-19 PANDEMIC (Kemerovo, Russian Federation)	p. 122
Elena V. Gromakina , Komildzhon M. Saidzhamolov, Vadim G. Moses, Natalia V. Tyunina, Kira B. Moses OPEN GLOBE INJURY IN CHILDREN: EPIDEMIOLOGY AND PREDICTORS OF AN ADVERSE OUTCOME (Kemerovo, Russian Federation, Dushanbe, Republic of Tajikistan)	p. 132
LECTURES	
Alexey N. Volkov, Lyubov V. Nacheva CYTOGENETIC TECHNIQUES IN CURRENT BIOMEDICAL RESEARCH. PART I: HISTORY AND THEORETICAL BASIS OF HUMAN CYTOGENETICS (Kemerovo, Russian Federation)	p. 142

Уважаемые коллеги!

В этом номере журнала мы публикуем результаты фундаментальных исследований, посвященных изучению экспрессии мРНК инсулина, уровня инсулина и лактата в различных областях головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера, экспрессии галектинов 1 и 3 у больных раком толстого кишечника.

Особый интерес представляет разработка научно-технологического процесса конструирования модуля искусственного интеллекта, направленного на анализ вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции.

Авторы публикуют данные о факторах риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Особенно актуально клинико-эпидемиологическое и морфологическое описание случаев легионеллеза на фоне значительного роста заболеваемости тяжелыми пневмониями во время массового распространения COVID-19. Продолжает проблему пневмоний публикация результатов анализа влияния специфической профилактики пневмококковой инфекции на эпидемиологию серотипов *Streptococcus pneumoniae*.

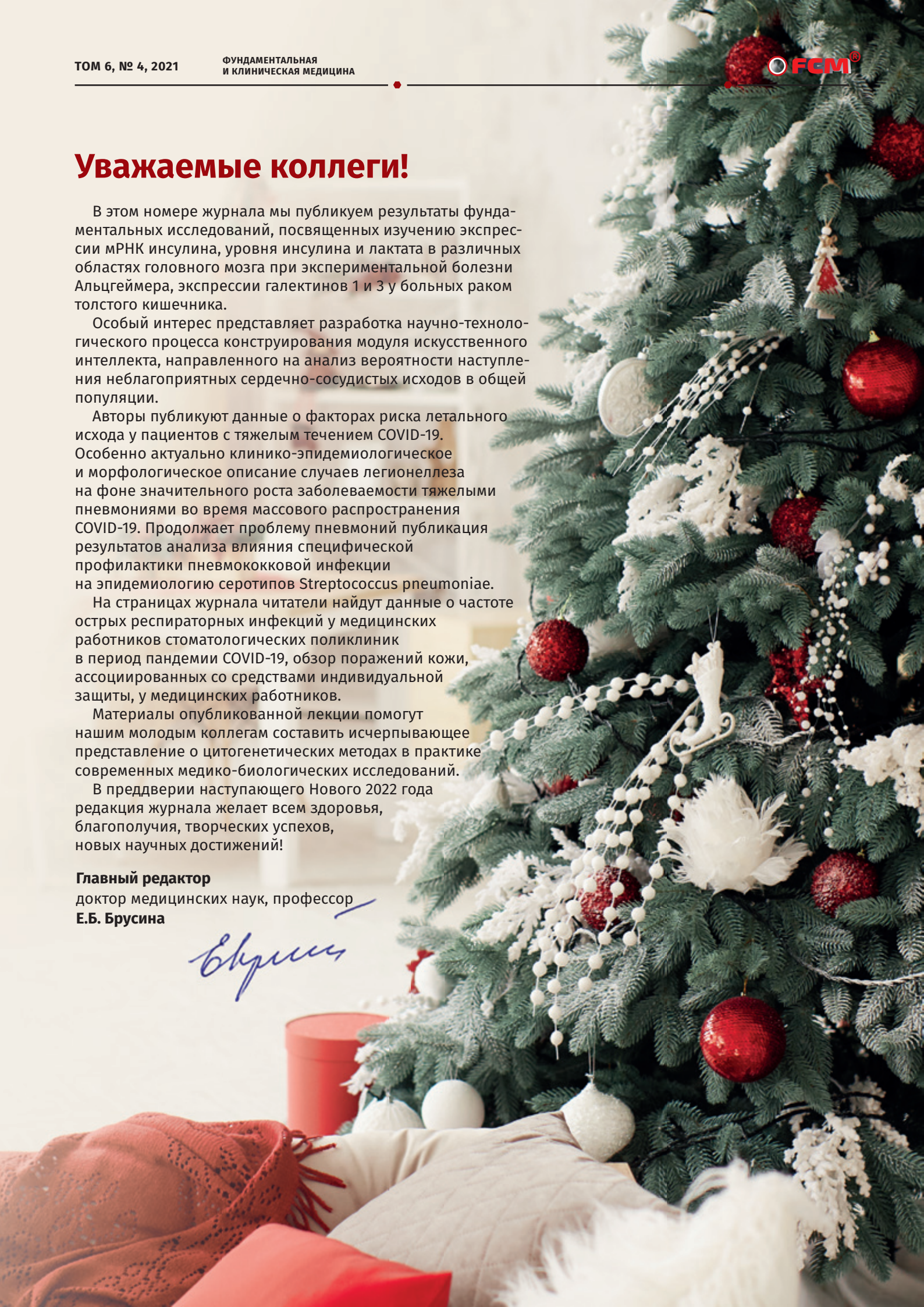
На страницах журнала читатели найдут данные о частоте острых респираторных инфекций у медицинских работников стоматологических поликлиник в период пандемии COVID-19, обзор поражений кожи, ассоциированных со средствами индивидуальной защиты, у медицинских работников.

Материалы опубликованной лекции помогут нашим молодым коллегам составить исчерпывающее представление о цитогенетических методах в практике современных медико-биологических исследований.

В преддверии наступающего Нового 2022 года редакция журнала желает всем здоровья, благополучия, творческих успехов, новых научных достижений!

Главный редактор

доктор медицинских наук, профессор
Е.Б. Бруси́на



<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-8-21>

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА ИНСУЛИНА И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МОЛЕКУЛ-КОМПОНЕНТОВ ИНСУЛИН-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

ГОРИНА Я.В.^{1*}, ХИЛАЖЕВА Е.Д.¹, КОМЛЕВА Ю.К.¹, ЛОПАТИНА О.Л.¹, САЛМИНА А.Б.^{1,2}

¹НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучение экспрессии мРНК инсулина, уровня инсулина и лактата в различных областях головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера, а также оценка экспрессии адаптерного белка Fe65 и маркера окислительного повреждения ДНК – γ H2AX.

Материалы и методы. Объект исследования – мыши линии C57BL/6, самцы в возрасте 4 месяцев, с интрагиппокампальным введением β -амилоида (экспериментальная болезнь Альцгеймера (C57BL/6+ A β 1-42)), контрольная группа – мыши линии C57BL/6, самцы в возрасте 4 месяца, после введения фосфатно-солевого буфера (ложно-оперированные животные (C57BL/6+PBS)). Оценку экспрессии гена инсулина в гиппокампе и миндалевидном теле осуществляли с помощью метода ПЦР. Определение уровня лактата и инсулина в различных областях головного мозга проводили методом иммуноферментного анализа. Экспрессию Fe65 и γ H2AX в гиппокампе изучали методом иммуногистохимии с последующей конфокальной микроскопией.

Результаты. У животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера выявлена гиперэкспрессия гена инсулина в гиппокампе и миндалевидном теле, повышение уровня лактата в гиппокампе, а также тенденция к увеличению уровня инсулина в миндалевидном теле по сравнению с контрольной группой. Установлено, что нейродегенерация альцгеймеровского типа сопровождается увеличением экспрессии белка Fe65 в эндотелии ($p=0,0417$) и γ H2AX в нейронах

гиппокампа ($p=0,0443$).

Заключение. Нейродегенерация альцгеймеровского типа сопровождается увеличением уровня экспрессии гена инсулина в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга, что сопряжено с увеличением уровня инсулина в миндалевидном теле, обусловленное включением защитного механизма в условиях токсического действия β -амилоида. Это способствует нарушению передачи сигналов инсулина, вызывая развитие дисметаболизма глюкозы, что проявляется в увеличении уровня лактата в ткани головного мозга. Абберантная инсулин-сигнальная трансдукция находит свое отражение в нейрональной аккумуляции γ H2AX, вызывая дисфункцию нейронов, а также в гиперэкспрессии белка Fe65 в эндотелии гиппокампа, которая обусловлена нарушением протеолиза APP за счет неспособности инсулина ингибировать его взаимодействие с белком Fe65, и тем самым препятствовать образованию и отложению β -амилоида.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, церебральная инсулинорезистентность, ген инсулина, лактат, Fe65, γ H2AX.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-2547.2020.7).

Для цитирования:

Горина Я.В., Хилажева Е.Д., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Салмина А.Б. Особенности экспрессии гена инсулина и функциональной активности молекул-компонентов инсулин-сигнального пути при болезни Альцгеймера. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 8-21. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-8-21>

*Корреспонденцию адресовать:

Горина Яна Валерьевна, Россия, 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1, E-mail: yana_20@bk.ru
© Горина Я.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

INSULIN GENE EXPRESSION AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF INSULIN SIGNALING PATHWAY IN ALZHEIMER'S DISEASE

YANA V. GORINA^{1**}, ELENA D. KHILAZHEVA¹, YULIA K. KOMLEVA¹, OLGA L. LOPATINA¹, ALLA B. SALMINA^{1,2}¹Research Institute of Molecular Medicine & Pathobiochemistry Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation²Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the insulin (*INS*) gene expression, insulin and lactate levels, expression of Fe65 adapter protein, and level of oxidative DNA damage marker γ H2AX in different brain areas in the experimental model of Alzheimer's disease.

Materials and Methods. Male, 4-month-old C57BL/6 mice received either intrahippocampal injection of β -amyloid (C57BL/6 + A β 1-42) or phosphate-buffered saline (C57BL/6 + PBS). Insulin (*INS*) gene expression in the hippocampus and amygdala was assessed by means of reverse transcription-polymerase chain reaction. Levels of lactate and insulin in different brain areas were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Expression of Fe65 adapter protein and γ H2AX in the hippocampus was studied by immunofluorescence staining followed by confocal microscopy.

Results. We found an overexpression of the *INS* gene in the hippocampus and amygdala, an increase in lactate level in the hippocampus, and slightly increased insulin level in the amygdala of mice with Alzheimer's disease as compared with

the control group. Neurodegeneration was accompanied by an elevated endothelial expression of Fe65 adapter protein ($p = 0.04$) and γ H2AX in hippocampal neurons ($p = 0.04$).

Conclusion. Alzheimer's disease neurodegeneration is accompanied by a disrupted insulin signaling and impaired glucose metabolism in the hippocampus and amygdala. This further leads to a neuronal accumulation of γ H2AX and impaired amyloid precursor protein proteolysis because of insulin inability to inhibit its interaction with the Fe65 adapter protein and to prevent formation and deposition of β -amyloid.

Keywords: Alzheimer's disease, cerebral insulin resistance, insulin gene, lactate, Fe65, γ H2AX.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This work was supported by a grant from the President of the Russian Federation for State Support of Leading Scientific Schools of the Russian Federation (SS-2547.2020.7).

◀ English

For citation:

Yana V. Gorina, Elena D. Khilazheva, Yulia K. Komleva, Olga L. Lopatina, Alla B. Salmina. Insulin gene expression and functional activity of insulin signaling pathway in Alzheimer's disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 8-21. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-8-21>

****Corresponding author:**

Dr. Yana V. Gorina, 1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, E-mail: yana_20@bk.ru

© Yana V. Gorina et al.

Введение

Болезнь Альцгеймера является наиболее частой причиной деменции и характеризуется гистопатологическими, молекулярными и биохимическими нарушениями, включая образование нейрофибриллярных сплетений, отложение β -амилоида, нарушение энергетического обмена, развитие митохондриальной дисфункции и окислительного стресса, повреждение ДНК и апоптоз нервных клеток [1]. Другим значимым отличительным признаком развития заболева-

ния является прогрессирующее ухудшением когнитивных функций с выраженными нарушениями памяти, исполнительной функции и личностными изменениями [2, 3].

Ведущей гипотезой патогенеза болезни Альцгеймера является гипотеза амилоидного каскада, которая постулирует, что β -амилоид играет центральную роль в ее развитии, вызывая окислительное повреждение, синаптическую и нейрональную дисфункцию и, как следствие, прогрессирование нейродегенерации [4].

Необходимо отметить, что, согласно результатам многочисленных исследований, проведенных в течение последних нескольких десятилетий, центральная метаболическая дисфункция может выступать одним из ключевых признаков болезни Альцгеймера [5, 6, 7], о чем, в частности, свидетельствует развитие дисметаболизма глюкозы в головном мозге, который потенциально может наблюдаться за десятилетия до развития симптомов заболевания [8, 9]. Стоит отметить, что церебральный метаболизм глюкозы долгое время считался процессом, регуляция которого не зависит от деятельности инсулина. Однако недавние экспериментальные данные указывают о выраженном влиянии инсулина не только на периферический, но и церебральный метаболизм глюкозы [10, 11].

В пользу данной концепции выступают и появляющиеся доказательства того, что нарушение передачи сигналов инсулина может играть важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера [12, 13].

Накопленные экспериментальные данные за последнее десятилетие подтвердили, что мозг является чувствительным к инсулину органом. Так, рецептор инсулина и связанные с ним рецепторы инсулиноподобного фактора роста 1 и 2 (IGF1-R и IGF2-R) экспрессируются не только в гипоталамусе – области мозга, регулирующей метаболические процессы, но и в коре, гиппокампе, таламусе и обонятельной луковице [14, 15]. Кроме того, согласно результатам исследований на животных, обнаружено наличие мРНК инсулина в различных регионах головного мозга [16, 17], тогда как, по данным клинических исследований, в спинномозговой жидкости установлено присутствие С-пептида, который секретируется в результате синтеза инсулина в β -клетках поджелудочной железы [18, 19].

Известно, что адаптерный белок Fe65 не только образует транскрипционно активный комплекс с белком-предшественником β -амилоида (APP), но и регулирует его протеолиз до β -амилоида. Также стоит отметить и то, что Fe65 принимает участие в ответе клеток на формирование двуцепочечных разрывов ДНК, распознавании маркера окислительного повреждения ДНК – γ H2AX (фосфорилированная форма гистона H2AX), активации апоптоза в нейрональных клетках [20], в том числе при нейродегенерации альцгеймеровского типа.

Примечательно, что абберантная передача сигналов инсулина приводит к образованию

β -амилоида из APP [21, 22] за счет неспособности инсулина через PI3K-путь дефосфорилировать APP, тем самым предотвратить его взаимодействие с адаптерным белком Fe65, который, в свою очередь, индуцирует активность таких генов-мишеней, как гликогенсинтаза киназа 3 бета (GSK-3 β), APP, β -секретаза (BACE1), принимающих участие в амилоидогенном пути расщепления APP [23].

Цель исследования

Изучение экспрессии мРНК инсулина, уровня инсулина и лактата в различных областях головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера, а также оценка экспрессии адаптерного белка Fe65 и маркера окислительного повреждения ДНК – γ H2AX.

Материалы и методы

Моделирование нейродегенерации

Животные. Опытная группа – мыши линии C57BL/6, самцы, возраст 4 месяца – экспериментальная болезнь Альцгеймера (C57BL/6+ A β 1-42) после введения β -амилоида (A β 1-42) в СА1 зону гиппокампа по 1 мкл билатерально согласно стереотаксическим координатам (ML $\pm$ 1,3 мм, в AP – 2,0 мм. DV – 1,9 мм) (n=20). Контрольная группа – мыши линии C57BL/6, самцы, возраст 4 месяца – ложно-оперированные животные (C57BL/6+PBS) после введения растворителя для A β 1-42 – фосфатно-солевого буфера (PBS) (n=20).

Животные находились в клетках со свободным доступом к воде и корму, регулярном световом цикле 12 ч день/12 ч ночь и при температуре 21 $\pm$ 1°C.

Исследования на животных проводились в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества (2010/63/EC). Исследования выполняли после утверждения заявки и протокола на использование лабораторных животных для исследования на заседании биоэтической комиссии по работе с животными при локальном этическом комитете ИПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России (выписка из протокола №3 от 29.10.2019 г.).

Моделирование болезни Альцгеймера проводили путем интрагиппокампального введения A β 1-42 по стереотаксическим координатам мозга в СА1 зону. A β 1-42 (Sigma-Aldrich,

США) предварительно растворяли в PBS (Sigma-Aldrich, США) до концентрации 50 μM с последующей агрегацией в термостате при 37°C в течение 7 дней. 1 мкл А β 1-42 вводили с каждой стороны гиппокампа в СА1 зону [24]. Выявление признаков болезни Альцгеймера осуществляли с 10 суток [25] после оперативного вмешательства.

Верификацию модели болезни Альцгеймера проводили с помощью окрашивания срезов головного мозга тиофлавином S [26]. После введения А β 1-42 в ткани головного мозга амилоидные бляшки флуоресцировали зеленым цветом [27].

Иммуноферментный анализ

Для определения уровня инсулина и лактата были забраны образцы тканей гиппокампа, миндалевидного тела и ольфакторной луковицы головного мозга животных. Для измерения каждого показателя количество животных в опытной и контрольной группах составляло $n=5$.

Перед забором головного мозга проводили анестезию с введением хлоралгидрата интраперитонеально в дозе 100 мг/кг веса животного.

Образцы тканей гомогенизировали в 10мМ Tris-base (pH 7.4) с использованием стеклянного гомогенизатора, затем центрифугировали в течение 5 мин при 4 °C и 11000 g, далее собирали супернатанты и переносили в чистые пробирки. Уровень инсулина и лактата определяли с использованием иммуноферментного набора реагентов (Mouse Ultrasensitive Insulin ELISA kit; L-Lactate Assay Kit Colorimetric/Fluorometric).

ПЦР анализ

Метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени использовали для определения уровня экспрессии гена инсулина (insulin I (Ins1), gene ID – 16333, ensemble – ENSMUSG00000035804) в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга исследуемых животных. В опытной и контрольной группах было по 5 животных.

Выделение тотальной РНК из образцов проводили с использованием набора реагентов «РНК-Экстрен» (НПФ Синтол, Россия) согласно стандартному протоколу фирмы-изготовителя. Обратную транскрипцию осуществляли с помощью набора реагентов «MMLV RT kit» (Евроген, Россия) при 40°C в течение 1 ч. Полученная кДНК использовалась для проведения ПЦР в режиме реального времени с помощью набора qPCRmix-HS (Евроген, Россия). Для

определения количества фрагментов кДНК инсулина и референсных генов GAPDH и ACTB (ООО «ДНК-Синтез», Россия) использовали наборы праймеров и флуоресцентно-меченных ДНК-зондов. Проведение ПЦР осуществляли с помощью амплификатора LightCycler 96. Относительный количественный анализ экспрессии генов проводили с использованием программного обеспечения LightCycler 96 Software.

Иммуногистохимическое исследование

Через 10 дней после оперативного вмешательства осуществляли транскрипционную перфузию 4% параформальдегидом (Sigma-Aldrich, США) с последующим забором головного мозга. Мозг фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, далее переносили в 20% раствор сахарозы.

С использованием микротомы Thermo Scientific Microm HM 650 (США) изготавливали срезы толщиной 50 мкм. Изучали экспрессию маркеров методом непрямой иммуногистохимии для свободно плавающих срезов [28].

Срезы промывали в PBS, затем блокировали 3% бычьим сывороточным альбумином (BSA, Sigma-Aldrich, США) в PBS и 1% Triton X-100 в течение 1 ч при комнатной температуре с последующим инкубированием в течение ночи с первичными антителами CD31 (MyBioSource, MBS532307, rat monoclonal, США) 1:1000, NeuN (Neuronal nuclei, Abcam, ab90, guinea pig polyclonal) 1:1000, Fe65 (Thermo Fisher Scientific, PA5-18560, rabbit polyclonal, США) 1:1000, γH2AX (gamma histone family member X, Abcam, ab11174, rabbit polyclonal, Великобритания) 1:1000 с 3% BSA в PBS и 0,2% Triton X-100 (Sigma-Aldrich, США) при 4°C. После инкубации с первичными антителами срезы промывали и инкубировали со вторичными антителами Alexa Conjugated antibody (Abcam, Великобритания) в разведении 1:1000 в течение 2 ч при комнатной температуре.

Изображения были получены с помощью конфокального микроскопа Olympus FV 10i (Япония).

Для проведения иммуногистохимического исследования в опытной и контрольной группах было по 5 животных. От каждого животного отбирали по 3 среза головного мозга. Подсчет клеток, экспрессирующих Fe65 в эндотелиацитах, и клеток, экспрессирующих γH2AX в нейронах, в каждом срезе в области гиппокампа проводили в трех полях зрения (100x100 мкм). При обработке полученных результатов

принимали во внимание относительное количество всех клеток, которые несли целевую метку. Выражали в процентах от общего количества клеток.

Статистический анализ

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью программ “GraphPad Prism 8.0.1 (версия 8.0, США) и Statplus Professional (AnalystSoft Inc, США), сборка 5.9.8.5/Core v.5.9.33 и GraphPad 6.0 (США). Поскольку отсутствовала нормальность распределения, сравнение двух групп проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Результаты представлены в виде (Me [Q1; Q3]), где Me – медиана, Q1 – нижний квартиль, Q3 – верхний квартиль.

Для оценки взаимосвязи двух переменных (например, *Интрагиппокампальная инъекция × область головного мозга*) применяли непараметрический дисперсионный анализ (критерий Краскелла-Уоллиса).

Результаты в графическом изображении представлены в виде $M \pm m$, где M (Mean) – среднее значение, m (S.E.M.) – стандартная ошибка среднего.

Проверку статистических гипотез осуществляли при уровне значимости $p=0,05$.

Результаты

В ходе исследования нами были количественно определены транскрипты мРНК, кодирующие инсулин, в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера (C57BL/6+Ab1-42) и ложно-оперированных животных (C57BL/6+PBS).

Установлено, что при моделировании болезни Альцгеймера уровень экспрессии гена инсу-

лина (здесь и далее уровень представлен в у.е.) в гиппокампе животных (5,59[2,85;9,69]) статистически значимо ($p=0,0043$) выше по сравнению с ложно-оперированными животными (1,13[0,80;1,99]) (**рисунок 1А**). Подобная ситуация выявлена и в миндалевидном теле головного мозга, в частности, уровень экспрессии гена инсулина у животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера (8,15[3,10;10,59]) статистически значимо больше ($p=0,0303$) по сравнению с группой ложно-оперированных животных (3,10[1,43;3,89]), **рисунок 1Б**.

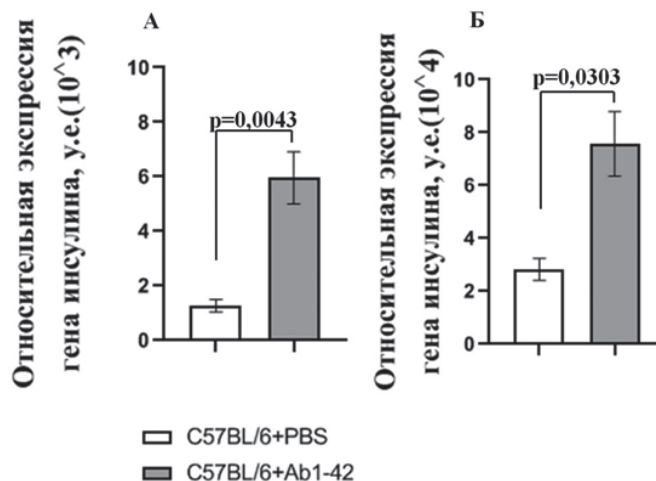
При определении уровня инсулина в различных отделах головного мозга исследуемых животных установлено взаимное влияние *интрагиппокампальная инъекция × область головного мозга* ($p=0,0169$). При моделировании болезни Альцгеймера у животных выявлено большее увеличение уровня инсулина в миндалевидном теле головного мозга по сравнению с животными контрольной группы, однако данная разница не являлась статистически значимой ($p=0,1387$), **рисунок 2**.

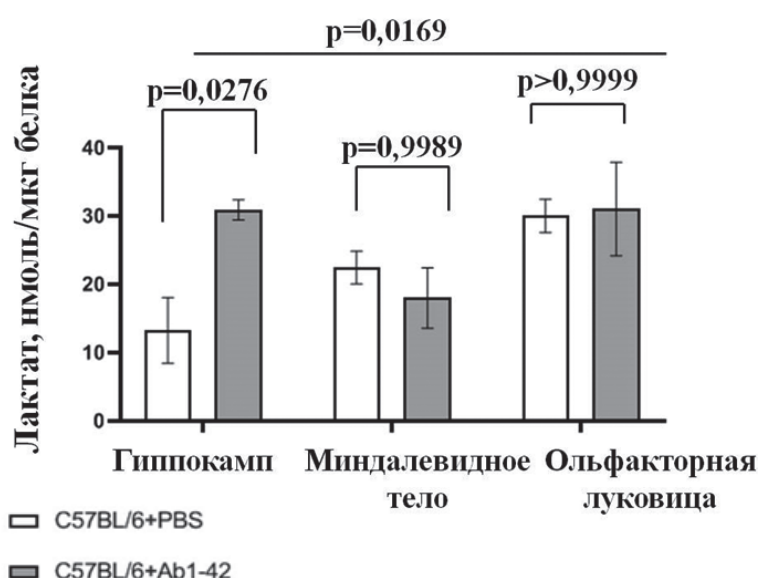
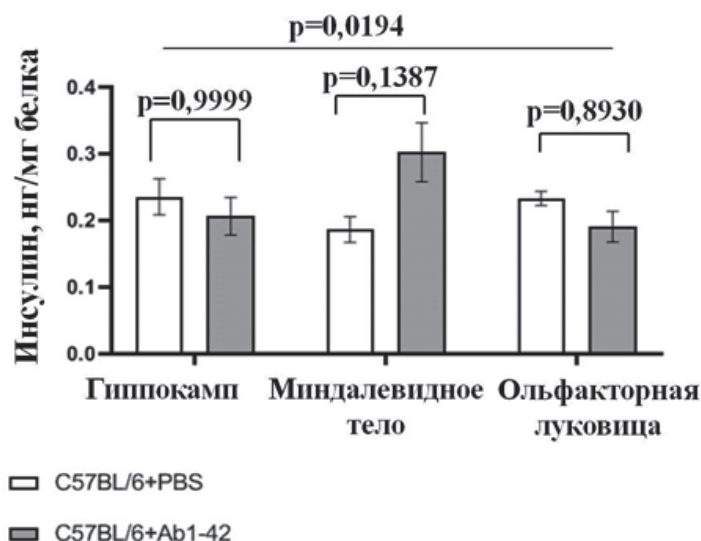
По результатам исследования концентрации продукта метаболизма глюкозы – лактата в гиппокампе, миндалевидном теле и ольфакторной луковице головного мозга исследуемых животных установлено, что у животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера наблюдается статистически значимое ($p=0,0276$) увеличение базального уровня лактата в гиппокампе по сравнению с ложно-оперированными животными (**рисунок 3**). При этом выраженных различий по данному показателю в миндалевидном теле ($p=0,9989$) и ольфакторной луковице ($p>0,9999$) головного мозга между двумя исследуемыми группами не было выявлено (**рисунок 3**).

Рисунок 1.

Нарушение экспрессии мРНК инсулина в различных областях головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. Экспрессия мРНК инсулина у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида (C57BL/6+Ab1-42) и ложно-оперированных животных (C57BL/6+PBS): (А) в гиппокампе; (Б) в миндалевидном теле. (* $p<0,05$ – сравнение с ложно-оперированными животными, U-критерий Манна-Уитни). Уровень экспрессии представлен в у.е.

Figure 1.
Disruption of insulin mRNA expression in different brain areas of mice with experimental Alzheimer's disease. Expression of insulin mRNA in mice which received an intrahippocampal injection of β -amyloid (C57BL/6 + Ab1-42) or phosphate-buffered saline (C57BL/6 + PBS). (A) Hippocampus; (B) Amygdala. Mann-Whitney U-test. The expression level is presented in arbitrary units.





Анализ экспрессии адаптерного белка Fe65 в исследуемых группах животных показал значимое ($p=0,0417$) увеличение экспрессии Fe65 в эндотелиальных клетках гиппокампа головного мозга при моделировании нейродегенерации путем интрагиппокампального введения β -амилоида (12,00[11,00;14,50]) по сравнению с ложно-оперированными животными (C57BL/6+PBS) (7,05[5,00;11,00]) (рисунки 4).

При исследовании аккумуляции в нейрональных клетках гиппокампа γ H2AX нами выявлен статистически значимо ($p=0,0443$) высокий уровень данного маркера на нейронах у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида (10,50[5,75;15,25]) по сравнению с ложно-оперированными животными

(6,00[3,00;11,00]) (рисунки 5).

Обсуждение

В течение продолжительного времени считалось, что головной мозг нечувствителен к действию инсулина. Однако результаты многочисленных экспериментальных исследований позволили пересмотреть и поменять сложившуюся точку зрения о роли инсулина в центральной нервной системе. Действительно, инсулин регулирует синаптическую пластичность, оказывает нейромодулирующее и нейропротективное действие в головном мозге, что положительно сказывается на памяти и реализации когнитивных функций [29, 30].

Рисунок 2.

Изменение уровня инсулина в различных регионах головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера.

Уровень инсулина у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида (C57BL/6+Ab1-42) и ложно-оперированных животных (C57BL/6+PBS) в гиппокампе, миндалевидном теле и оlfакторной луковице головного мозга. Непараметрический дисперсионный анализ (критерий Краскелла-Уоллиса). Уровень инсулина представлен в нг/мг белка.

Figure 2.

Changes in insulin levels in different brain areas of mice with experimental Alzheimer's disease. Insulin levels in mice which received an intrahippocampal injection of β -amyloid (C57BL/6 + Ab1-42) or phosphate-buffered saline (C57BL/6 + PBS) in the hippocampus, amygdala and olfactory bulb. Kruskal-Wallis test. Insulin levels are expressed in ng/mg protein.

Рисунок 3.

Изменение уровня лактата в различных регионах головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера.

Уровень лактата у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида (C57BL/6+Ab1-42) и ложно-оперированных животных (C57BL/6+PBS) в гиппокампе, миндалевидном теле и оlfакторной луковице головного мозга. Непараметрический дисперсионный анализ (критерий Краскелла-Уоллиса). Уровень лактата представлен в нг/мг белка.

Figure 3.

Changes in lactate levels in different brain areas of mice with experimental Alzheimer's disease. Lactate level in mice which received an intrahippocampal injection of β -amyloid (C57BL/6 + Ab1-42) or phosphate-buffered saline (C57BL/6 + PBS) in the hippocampus, amygdala and olfactory bulb. Kruskal-Wallis test. Lactate levels are expressed in ng/mg protein.

Рисунок 4.
Нарушение экспрессии Fe65
на клетках эндотелия при
экспериментальной болезни
Альцгеймера. Экспрессия Fe65 в гиппокампе головного мозга у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида (C57BL/6+Ab1-42) и ложно-оперированных животных (C57BL/6+PBS) (* $P < 0,05$ – сравнение с ложно-оперированными животными, U-критерий Манна-Уитни). Количество положительных клеток представлено в процентах от общего количества клеток в поле зрения (оценивали 3 поля зрения).

Figure 4.
Disruption of Fe65 expression
in cerebrovascular endothelial
cells of mice with experimental
Alzheimer's disease.

Expression of Fe65 in the hippocampus of mice which received an intrahippocampal injection of β -amyloid (C57BL/6 + Ab1-42) or phosphate-buffered saline (C57BL/6 + PBS). Mann-Whitney U-test. The number of positive cells is presented as a proportion of the total number of cells in the field of view (n = 3 fields of view).

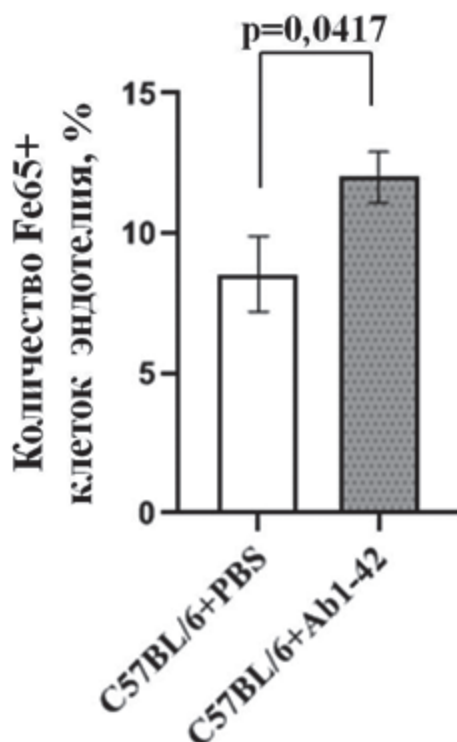
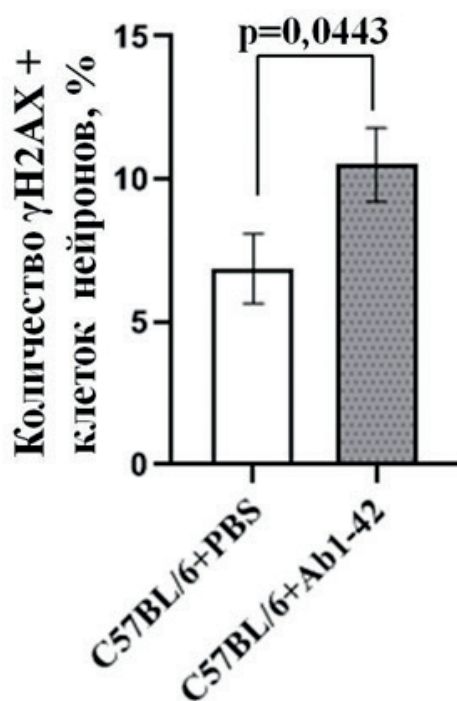


Рисунок 5.
Нарушение экспрессии γ H2AX
на клетках нейрональной при-
роды при экспериментальной
болезни Альцгеймера. Эк-

спрессия γ H2AX в гиппокампе головного мозга у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида (C57BL/6+Ab1-42) и ложно-оперированных животных (C57BL/6+PBS) (* $P < 0,05$ – сравнение с ложно-оперированными животными, U-критерий Манна-Уитни). Количество положительных клеток представлено в процентах от общего количества клеток в поле зрения (оценивали 3 поля зрения).

Figure 5.
Disruption of γ H2AX expression
in neuronal cells of mice with
experimental Alzheimer's
disease.

Expression of γ H2AX in the hippocampus of mice which received an intrahippocampal injection of β -amyloid (C57BL/6 + Ab1-42) or phosphate-buffered saline (C57BL/6 + PBS). Mann-Whitney U-test. The number of positive cells is presented as a proportion of the total number of cells in the field of view (n = 3 fields of view).



Согласно результатам исследований *in vivo*, выявлено присутствие мРНК инсулина в головном мозге, а также зафиксирована секреция инсулина из ГАМКергических нейронов и эпителиальных клеток сосудистого сплетения [31].

Стоит отметить недавно установленный факт, что периферическая резистентность к инсулину вызывает выраженное нарушение функций головного мозга, что убедительно показывает взаимосвязь между метаболическими и когнитивными нарушениями, а также нейродегенерацией альцгеймеровского типа [32].

Несмотря на значительное количество проведенных исследований, существуют довольно неоднозначные данные по определению уровня мРНК инсулина в различных областях головного мозга, как в физиологических, так и патофизиологических условиях, в частности, при болезни Альцгеймера. Так, установлено, что у пациентов с нейродегенерацией альцгеймеровского типа экспрессия мРНК инсулина в нейрональных клетках гипоталамуса ниже в 2 раза, а в гиппокампе – в 4 раза по сравнению с контрольной группой [33]. Однако, согласно результатам другого исследования, экспрессия мРНК инсулина в ткани головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера старше 65 лет имеет значимо высокий уровень по сравнению с группой контроля [34].

Кроме того, также имеются весьма противоречивые экспериментальные данные, касающиеся уровня инсулина, а именно, согласно результатам нескольких исследований, при развитии болезни Альцгеймера его уровень в спинномозговой жидкости может быть повышен, снижен или оставаться без выраженных изменений [35–37].

Важно отметить и тот установленный в ходе ряда проведенных исследований факт, что при развитии болезни Альцгеймера наблюдается снижение как уровня инсулина, так и экспрессии нескольких молекул-компонентов инсулин-сигнального пути [38, 39]. Это, в свою очередь, провоцирует запуск цепи патологических реакций, приводящих к абберрантному метаболизму глюкозы, нарушению уровня АТФ в нервных клетках головного мозга, отложению β -амилоида и формированию нейрофибриллярных клубков [40,41].

Нами установлено, что при моделирова-

нии нейродегенерации происходит увеличение экспрессии гена инсулина – insulin I в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга, а также наблюдается тенденция к повышению уровня инсулина в миндалевидном теле, что может быть обусловлено возникновением конкуренции с β -амилоидом за связывание с рецептором инсулина, а также включением компенсаторных механизмов как ответной реакции на нейротоксическое действие β -амилоида.

Известно, что скорость метаболизма глюкозы в нервных клетках мозга в результате старения организма постоянно изменяется [42], при этом развитие нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера, провоцирует выраженные патологические изменения ее метаболизма [43].

Доклинические и клинические исследования документально подтверждают, что как в процессе старения [44], так и при развитии нейродегенерации альцгеймеровского типа [45] происходит не только снижение экспрессии транспортеров глюкозы в ткани мозга, но и наблюдаются деструктивные изменения в экспрессии ведущих ферментов гликолиза и окислительного фосфорилирования.

Столь значительное сокращение потребления глюкозы нервными клетками может быть обусловлено их гибелью, что является отличительным признаком прогрессирования болезни Альцгеймера [46].

В то же время по результатам другого исследования было сделано предположение, согласно которому при прогрессировании нейродегенерации альцгеймеровского типа, помимо значительного количества нейронов с выраженными структурно-функциональными нарушениями, существует определенная часть нейронов, которые обладают повышенной устойчивостью к нейротоксическому действию β -амилоида. В основе такого защитного механизма лежит способность нейронов использовать энергетически неэффективный метод окисления глюкозы – анаэробный гликолиз – с образованием лактата, что, в свою очередь, в значительной мере повышает устойчивость нейронов к запрограммированной гибели [47].

Согласно другой гипотезе, в астроцитах активно протекает процесс окисления глюкозы с образованием промежуточного продукта метаболизма – лактата, который может быть

использован нейронами как основной источник энергии в условиях, не способствующих аэробному гликолизу [48].

В ходе одного из исследований у пациентов с болезнью Альцгеймера был выявлен высокий уровень лактата в спинномозговой жидкости, что указывало о деструктивных изменениях митохондриального окислительного метаболизма в нервных клетках мозга [49].

Также необходимо сказать об экспериментально установленной взаимосвязи региональной продукции лактата и интерстициальным уровнем β -амилоида. При этом последний вызывает фосфорилирование субстрата рецептора инсулина 1 по остаткам серина, тем самым препятствуя последующей передаче сигналов инсулина и приводя, в конечном итоге, к развитию церебральной инсулинорезистентности. Это, в свою очередь, доказывает наличие связи между инсулинорезистентностью, гликолитическим метаболизмом и главным патологическим белком при развитии болезни Альцгеймера [50, 51].

В результате проведенных нами исследований установлено выраженное повышение уровня лактата в гиппокампе при моделировании болезни Альцгеймера, что может быть обусловлено усиленным поглощением глюкозы нейронами как защитный механизм от нейротоксического действия β -амилоида.

Известно, что адапторный белок Fe65 участвует в различных нейрональных процессах – нейрогенезе и миграции нейронов, образовании синапсов и регуляции синаптической пластичности в процессе обучения и памяти [52, 53].

Необходимо подчеркнуть и тот факт, что уровень экспрессии Fe65 может варьироваться как в процессе развития организма [54], так и при возникновении ряда заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера [55].

Существуют весьма противоречивые экспериментальные данные относительно способности Fe65 оказывать однозначное влияние на уровень β -амилоида. Так, согласно результатам одного из исследований *in vitro* выявлено, что ингибирование активности белка Fe65 приводит к значимому уменьшению секреции β -амилоида в культуре нейронов [56].

Однако данные другого исследования с использованием мышей линии APP / Fe65 показали как значительно более низкий уровень

накопления β -амилоида в коре головного мозга по сравнению с группой контроля, так и выраженное снижение продукции APP [57].

При этом на сегодняшний день все еще остается не до конца ясным роль Fe65 в клетках эндотелиальной природы. Так, Uscio L. V. d' и соавторы продемонстрировали существование метаболизма APP в церебральных эндотелиальных клетках [58], однако значение продуктов протеолиза APP, как и адапторного белка Fe65 в физиологических и патофизиологических условиях до сих пор остается не расшифрованным.

Полученные нами результаты показали, что у животных с интрагиппокампальным введением β -амилоида наблюдается повышение экспрессии белка Fe65 в эндотелиоцитах гиппокампа, что коррелирует с установленным нами ранее [59] данными о гиперэкспрессии β -амилоида в эндотелиоцитах головного мозга животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера. Это может быть связано с нарушением механизма протеолиза APP в эндотелии головного мозга при развитии хронической нейродегенерации, что, в конечном итоге, приводит к дисфункции эндотелия.

Как показали результаты исследований, высокий уровень β -амилоида активирует продукцию активных форм кислорода и ингибирует биодоступность оксида азота, что провоцирует развитие структурно-функциональной нарушений нейрональных клеток, приводя, в конечном итоге, к их гибели [60].

Повреждение ДНК в условиях окислительного стресса было продемонстрировано в ряде исследований, при этом оно может в значительной мере усугубляться при нейродегенеративных заболеваниях, а именно, при болезни Альцгеймера, что доказывает важную роль окислительного повреждения ДНК в патогенезе заболевания [61].

Разрыв молекулы ДНК негативно отражается на выживании нейронов и полноценной реализации ими функций, что, в свою очередь, приводит к патологическим изменениям в познавательной деятельности и прогрессированию нейродегенерации [62].

Так, в ходе недавнего исследования по изучению различных биомаркеров окислительного повреждения ДНК, в частности, γ H2AX, у пациентов с легкими когнитивными нарушениями, а также у пациентов с болезнью

Альцгеймера был обнаружен высокий уровень γ H2AX в лимфоцитах [63].

В другом исследовании было выявлено значимое повышение экспрессии γ H2AX в астроцитах гиппокампа головного мозга пациентов с болезнью Альцгеймера, что может вызвать хромосомное повреждение астроглии, тем самым нарушая способность нейронов гиппокампа в полной мере реализовывать свои функции [64].

В результате проведенных нами исследований установлено, что у животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера наблюдается нейрональная аккумуляция γ H2AX в связи с нарушением структуры молекулы ДНК, что может быть обусловлено токсическим действием β -амилоида. Это активирует избыточную продукцию свободных радикалов, способствуя проявлению абберантной активности нейронов и, как следствие, прогрессированию нейродегенерации.

Заключение

Нейродегенерация альцгеймеровского типа характеризуется увеличением уровня экспрессии гена инсулина (insulin I) в гиппокампе и миндалевидном теле головного мозга, что сопряжено с увеличением уровня инсулина в миндалевидном теле, обусловленным включением защитного механизма в условиях токсического действия β -амилоида, а также его конкурентным связыванием с рецептором инсулина. Это, в свою очередь, запускает цепь патологических реакций вниз по инсулин-сигнальному пути, вызывая снижение поглощения глюкозы нервными клетками и, как следствие, развитие дисметаболизма глюкозы, что проявляется в увеличении уровня лактата в ткани головного мозга, обусловленном включением компенсаторной реакции в ответ на β -амилоидный апоптоз нейронов. Абберантная инсулин-сигнальная трансдукция, сопровождающаяся развитием церебрального дисметаболизма глюкозы, находит свое отражение как в нейрональной аккумуляции γ H2AX, вызывая дисфункцию нейронов, так и гиперэкспрессии белка Fe65 в эндотелии гиппокампа, обусловленной нарушением протеолиза APP за счет неспособности инсулина ингибировать его взаимодействие с белком Fe65, и тем самым препятствовать образованию и отложению β -амилоида.

Литература:

- Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15056. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
- El Haj M, Colombeau F, Kapogiannis D, Gallouj K. False Memory in Alzheimer's Disease. *Behav Neurol*. 2020;2020:5284504. <https://doi.org/10.1155/2020/5284504>
- Fonte C, Smania N, Pedrinolla A, Munari D, Gandolfi M, Picelli A, Varalta V, Benetti MV, Brugnera A, Federico A, Muti E, Tamburin S, Schena F, Venturelli M. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(10):3138-3155. <https://doi.org/10.18632/aging.101970>
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595-608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Johnson LA. APOE and metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2020;154:131-151. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.02.002>
- Clarke JR, Ribeiro FC, Frozza RL, De Felice FG, Lourenco MV. Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease: From Basic Neurobiology to Clinical Approaches. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S405-S426. <https://doi.org/10.3233/JAD-179911>
- Raffaitin C, Gin H, Empana JP, Helmer C, Berr C, Tzourio C, Portet F, Dartigues JF, Alperovitch A, Barberger-Gateau P. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care*. 2009;32(1):169-174. <https://doi.org/10.2337/dc08-0272>
- Mistur R, Mosconi L, De Santi S, Guzman M, Li Y, Tsui W, de Leon MJ. Current Challenges for the Early Detection of Alzheimer's Disease: Brain Imaging and CSF Studies. *J Clin Neurol*. 2009;5(4):153-166. <https://doi.org/10.3988/jcn.2009.5.4.153>
- Croteau E, Castellano CA, Fortier M, Bock C, Fulop T, Paquet N, Cunnane SC. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2018;107:18-26. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.07.004>
- Knezovic A, Barilar JO, Babic A, Bagaric R, Farkas V, Riederer P, Salkovic-Petrisic M. Glucagon-like peptide-1 mediates effects of oral galactose in streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2018;135:48-62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.027>
- Tramutola A, Sharma N, Barone E, Lanzillotta C, Castellani A, Iavarone F, Vincenzoni F, Castagnola M, Butterfield DA, Gaetani S, Cassano T, Perluigi M, Di Domenico F. Proteomic identification of altered protein O-GlcNAcylation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(10):3309-3321. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.07.017>
- Wakabayashi T, Yamaguchi K, Matsui K, Sano T, Kubota T, Hashimoto T, Mano A, Yamada K, Matsuo Y, Kubota N, Kadowaki T, Iwatsubo T. Differential effects of diet- and genetically-induced brain insulin resistance on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0315-7>
- Gupta S, Yadav K, Mantri SS, Singhal NK, Ganesh S, Sandhir R. Evidence for Compromised Insulin Signaling and Neuronal Vulnerability in Experimental Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55(12):8916-8935. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0985-0>
- Werner H, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(12):1947-1953. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.020>
- Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain. *Pharmacol Ther*. 2012;136:82-93. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.006>
- Rhea EM, Torres ERS, Raber J, Banks WA. Insulin BBB pharmacokinetics in young apoE male and female transgenic mice. *PLOS ONE*. 2020;15(1):e0228455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228455>
- Takano K, Koarashi K, Kawabe K, Itakura M, Nakajima H, Moriyama M, Nakamura Y. Insulin expression in cultured astrocytes and the decrease by amyloid β . *Neurochem Int*. 2018;119:171-177. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.10.017>
- Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. I Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:161. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00161>
- Ghasemi R, Haeri A, Dargahi L, Mohamed Z, Ahmadiani A. Insulin in the brain: sources, localization and functions. *Mol Neurobiol*. 2013;47(1):145-171. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8339-9>
- Haapasalo A, Kovacs DM. The Many Substrates of Presenilin/ γ -Secretase. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(1):3-28. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101065>
- Picone P, Giacomazza D, Vetri V, Carrotta R, Militello V, San Biagio PL, Di Carlo M. Insulin-activated Akt rescues A β oxidative stress-induced cell death by orchestrating molecular trafficking: Insulin signaling antagonizes A β toxicity. *Aging Cell*. 2011;10(5):832-843. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00724.x>
- Stöhr O, Schilbach K, Moll L, Hettich MM, Freude S, Wunderlich FT, Ernst M, Zemva J, Brüning JC, Krone W, Udelhoven M, Schubert M. Insulin receptor signaling mediates APP processing and β -amyloid accumulation without altering survival in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Age (Dordr)*. 2013;35(1):83-101. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9333-2>
- Pandini G, Pace V, Copani A, Squatrito S, Milardi D, Vigneri R. Insulin Has Multiple Anti-amyloidogenic Effects on Human Neuronal Cells. *Endocrinology*. 2013;154(1):375-387. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1661>
- Epelbaum S, Youssef I, Lacor PN, Chaurand P, Duplus E, Brugg B, Duyckaerts C, Delatour B. Acute amnesic encephalopathy in amyloid- β oligomer-injected mice is due to their widespread diffusion in vivo. *Neurobiol Aging*. 2015;36(6):2043-2052. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.005>
- Sipos E, Kurunczi A, Kasza A, Horvath J, Felszeghy K, Laroche S, Toldi J, Parducz A, Penke B, Penke Z. Beta-amyloid pathology in the entorhinal cortex of rats induces memory deficits: implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2007;147(1):28-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.04.011>
- Комлева Ю.К., Малиновская Н.А., Горина Я.В., Лопатина О.Л., Волкова В.В., Салмина А.Б. Экспрессия молекул CD38 и CD157 в олифакторных луковицах головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Сибирское медицинское обозрение*. 2015;5:45-49.
- Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Черных А.И., Салмина А.Б. Экспрессия молекул-компонентов инсулин-опосредованной сигнальной трансдукции в клетках головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2019;13(4):1-7. <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.4.5>
- Encinas JM, Enikolopov G. Identifying and quantitating neural stem and progenitor cells in the adult brain. *Methods Cell Biol*. 2008;85:243-272. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(08\)85011-X](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(08)85011-X)
- Salcedo I, Tweedie D, Li Y, Greig NH. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders: Neurological benefits of GLP-1 receptor activation. *Br J Pharmacol*. 2012;166(5):1586-1599. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x>
- Yu L-Y, Pei Y. Insulin Neuroprotection and the Mechanisms. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(7):976-981. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.154323>
- Mazucanti CH, Liu QR, Lang D, Huang N, O'Connell JF, Camandola S, Egan JM. Release of insulin produced by the choroid plexis is regulated by serotonergic signaling. *JCI Insight*. 2019;4(23):e131682. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131682>
- Sripetchwandee J, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Links Between Obesity-Induced Brain Insulin Resistance, Brain Mitochondrial Dysfunction, and Dementia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:496. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00496>

33. Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol*. 2013;108:21-43. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.004>
34. Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, Muschner D, Thalheimer A, Türk A, Hoyer S, Zöchling R, Boissl KW, Jellinger K, Riederer P. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998;105(4-5):423-438. <https://doi.org/10.1007/s007020050068>
35. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte DJr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: Relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology*. 1998;50(1):164-168. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.1.164>
36. Fujisawa Y, Sasaki K, Akiyama K. Increased insulin levels after OGTT load in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with dementia of Alzheimer type. *Biol Psychiatry*. 1991;30(12):1219-1228. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90158-i](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90158-i)
37. Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, Vargas C, Gómez P, de Bustos F, Gómez-Escalonilla C, Zurdo M, Tallón A, Martínez-Salio A, Porta-Etessam J, Villanueva C, Arenas J. Cerebrospinal fluid levels of insulin in patients with Alzheimer's disease: Insulin and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(6):347-350. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.01326.x>
38. Chan ES, Chen C, Soong TW, Wong BS. Differential Binding of Human ApoE Isoforms to Insulin Receptor is Associated with Aberrant Insulin Signaling in AD Brain Samples. *Neuromolecular Med*. 2018;20(1):124-132. <https://doi.org/10.1007/s12017-018-8480-3>
39. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands JR, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*. 2005;8(3):247-268. <https://doi.org/10.3233/jad-2005-8304>
40. Hoyer S. The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002;109(3):341-360. <https://doi.org/10.1007/s007020200028>
41. Hoyer S. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A mini-review. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002;109(7-8):991-1002. <https://doi.org/10.1007/s007020200082>
42. Mamelak M. Sporadic Alzheimer's Disease: The Starving Brain. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(3):459-474. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120370>
43. Hoyer S. The young-adult and normally aged brain. Its blood flow and oxidative metabolism. A review - part I. *Arch Gerontol Geriatr*. 1982;1(2):101-116. [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(82\)90010-3](https://doi.org/10.1016/0167-4943(82)90010-3)
44. Ding F, Yao J, Rettberg JR, Chen S, Brinton RD. Early Decline in Glucose Transport and Metabolism Precedes Shift to Ketogenic System in Female Aging and Alzheimer's Mouse Brain: Implication for Bioenergetic Intervention. *PLoS One*. 2013;8(11):e79977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079977>
45. An Y, Varma VR, Varma S, Casanova R, Dammer E, Pletnikova O, Chia CW, Egan JM, Ferrucci L, Troncoso J, Levey AI, Lah J, Seyfried NT, Legido-Quigley C, O'Brien R, Thambisetty M. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(3):318-329. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.011>
46. Tarczyk MA, Nagel DA, Rhein Parri H, Tse EH, Brown JE, Coleman MD, Hill EJ. Amyloid β 1-42 Induces Hypometabolism in Human Stem Cell-Derived Neuron and Astrocyte Networks. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(8):1348-1357. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.58>
47. Atlante A, de Bari L, Bobba A, Amadoro G. A disease with a sweet tooth: exploring the Warburg effect in Alzheimer's disease. *Biogerontology*. 2017;18(3):301-319. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9692-x>
48. Magistretti PJ, Allaman IA. Cellular Perspective on Brain Energy Metabolism and Functional Imaging. *Neuron*. 2015;86(4):883-901. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.035>
49. Redjems-Bennani N, Jeandel C, Lefebvre E, Blain H, Vidailhet M, Guéant JL. Abnormal Substrate Levels That Depend upon Mitochondrial Function in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer Patients. *Gerontology*. 1998;44(5):300-304. <https://doi.org/10.1159/000022031>
50. Bero AW, Yan P, Roh JH, Cirrito JR, Stewart FR, Raichle ME, Lee JM, Holtzman DM. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. *Nat Neurosci*. 2011;14(6):750-756. <https://doi.org/10.1038/nn.2801>
51. Vlassenko AG, Vaishnavi SN, Couture L, Sacco D, Shannon BJ, Mach RH, Morris JC, Raichle ME, Mintun MA. Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid- β (A β) deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(41):17763-17767. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010461107>
52. Minopoli G, Gargiulo A, Parisi S, Russo T. Fe65 matters: New light on an old molecule. *IUBMB Life*. 2012;64(12):936-942. <https://doi.org/10.1002/iub.1094>
53. Strecker P, Ludewig S, Rust M, Mundinger TA, Görlich A, Krächan EG, Mehrfeld C, Herz J, Korte M, Guénette SY, Kins S. FE65 and FE65L1 share common synaptic functions and genetically interact with the APP family in neuromuscular junction formation. *Sci Rep*. 2016;6:25652. <https://doi.org/10.1038/srep25652>
54. Kesavapany S, Banner SJ, Lau K-F, Shaw CE, Miller CCJ, Cooper JD, McLoughlin DM. Expression of the Fe65 adapter protein in adult and developing mouse brain. *Neuroscience*. 2002;115(3):951-960. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00422-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00422-0)
55. Delatour B, Mercken L, El Hachimi KH, Colle MA, Pradier L, Duyckaerts C. FE65 in Alzheimer's disease: neuronal distribution and association with neurofibrillary tangles. *Am J Pathol*. 2001;158(5):1585-1591. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64113-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64113-2)
56. Suh J, Lyckman A, Wang L, Eckman EA, Guénette SY. FE65 proteins regulate NMDA receptor activation-induced amyloid precursor protein processing. *J Neurochem*. 2011;119(2):377-388. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07419.x>
57. Santiard-Baron D, Langui D, Delehedde M, Delatour B, Schombert B, Touchet N, Tremp G, Paul MF, Blanchard V, Sergeant N, Delacourte A, Duyckaerts C, Pradier L, Mercken L. Expression of human FE65 in amyloid precursor protein transgenic mice is associated with a reduction in beta-amyloid load. *J Neurochem*. 2005;93(2):330-338. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03026.x>
58. d'Uscio LV, He T, Katusic ZS. Expression and Processing of Amyloid Precursor Protein in Vascular Endothelium. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(1):20-32. <https://doi.org/10.1152/physiol.00021.2016>
59. Горина Я.В., Осипова Е.Д., Моргун А.В., Лопатина О.Л., Харитоновна Е.В., Салмина А.Б. Особенности экспрессии бета-амилоида в клетках церебрального эндотелия при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Молекулярная медицина*. 2021;19(2):26-33. <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-04>
60. Porcellotti S, Fanelli F, Fracassi A, Sepe S, Cecconi F, Bernardi C, Cimini A, Cerù MP, Moreno S. Oxidative Stress during the Progression of β -Amyloid Pathology in the Neocortex of the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:967203. <https://doi.org/10.1155/2015/967203>
61. Praticò D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(12):609-615. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.09.001>
62. Madabhushi R, Pan L, Tsai LH. DNA Damage and Its Links to Neurodegeneration. *Neuron*. 2014;83(2):266-282. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.034>
63. Siddiqui MS, Francois M, Hecker J, Faunt J, Fenech MF, Leifert WR. γ H2AX is increased in peripheral blood lymphocytes of Alzheimer's disease patients in the South Australian Neurodegeneration, Nutrition and DNA Damage (SAND) study of aging. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018;829-830:6-18. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.03.001>
64. Myung NH, Zhu X, Kruman II, Castellani RJ, Petersen RB, Siedlak SL, Perry G, Smith MA, Lee HG. Evidence of DNA damage in Alzheimer disease: phosphorylation of histone H2AX in astrocytes. *Age (Dordr)*. 2008;30(4):209-215. <https://doi.org/10.1007/s11357-008-9050-7>

References:

- Masters CL, Bateman R, Blennow K, Rowe CC, Sperling RA, Cummings JL. Alzheimer's disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15056. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
- El Haj M, Colombeau F, Kapogiannis D, Gallouj K. False Memory in Alzheimer's Disease. *Behav Neurol*. 2020;2020:5284504. <https://doi.org/10.1155/2020/5284504>
- Fonte C, Smania N, Pedrinolla A, Munari D, Gandolfi M, Picelli A, Varalta V, Benetti MV, Brugnera A, Federico A, Muti E, Tamburin S, Schena F, Venturelli M. Comparison between physical and cognitive treatment in patients with MCI and Alzheimer's disease. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(10):3138-3155. <https://doi.org/10.18632/aging.101970>
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med*. 2016;8(6):595-608. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606210>
- Johnson LA. APOE and metabolic dysfunction in Alzheimer's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2020;154:131-151. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2020.02.002>
- Clarke JR, Ribeiro FC, Frozza RL, De Felice FG, Lourenco MV. Metabolic Dysfunction in Alzheimer's Disease: From Basic Neurobiology to Clinical Approaches. *J Alzheimers Dis*. 2018;64(s1):S405-S426. <https://doi.org/10.3233/JAD-179911>
- Raffaitin C, Gin H, Empana JP, Helmer C, Berr C, Tzourio C, Portet F, Dartigues JF, Alpérovitch A, Barberger-Gateau P. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. *Diabetes Care*. 2009;32(1):169-174. <https://doi.org/10.2337/dc08-0272>
- Mistur R, Mosconi L, De Santi S, Guzman M, Li Y, Tsui W, de Leon MJ. Current Challenges for the Early Detection of Alzheimer's Disease: Brain Imaging and CSF Studies. *J Clin Neurol*. 2009;5(4):153-166. <https://doi.org/10.3988/jcn.2009.5.4.153>
- Croteau E, Castellano CA, Fortier M, Bocti C, Fulop T, Paquet N, Cunnane SC. A cross-sectional comparison of brain glucose and ketone metabolism in cognitively healthy older adults, mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Exp Gerontol*. 2018;107:18-26. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.07.004>
- Knezovic A, Barilar JO, Babic A, Bagaric R, Farkas V, Riederer P, Salkovic-Petrisic M. Glucagon-like peptide-1 mediates effects of oral galactose in streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2018;135:48-62. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.027>
- Tramutola A, Sharma N, Barone E, Lanzillotta C, Castellani A, Iavarone F, Vincenzoni F, Castagnola M, Butterfield DA, Gaetani S, Cassano T, Perluigi M, Di Domenico F. Proteomic identification of altered protein O-GlcNAcylation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(10):3309-3321. <https://doi.org/10.1016/j.bba-dis.2018.07.017>
- Wakabayashi T, Yamaguchi K, Matsui K, Sano T, Kubota T, Hashimoto T, Mano A, Yamada K, Matsuo Y, Kubota N, Kadowaki T, Iwatsubo T. Differential effects of diet- and genetically-induced brain insulin resistance on amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2019;14(1):15. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0315-7>
- Gupta S, Yadav K, Mantri SS, Singhal NK, Ganesh S, Sandhir R. Evidence for Compromised Insulin Signaling and Neuronal Vulnerability in Experimental Model of Sporadic Alzheimer's Disease. *Mol Neurobiol*. 2018;55(12):8916-8935. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-0985-0>
- Werner H, LeRoith D. Insulin and insulin-like growth factor receptors in the brain: physiological and pathological aspects. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(12):1947-1953. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.020>
- Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the brain. *Pharmacol Ther*. 2012;136:82-93. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.006>
- Rhea EM, Torres ERS, Raber J, Banks WA. Insulin BBB pharmacokinetics in young apoE male and female transgenic mice. *PLOS ONE*. 2020;15(1):e0228455. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228455>
- Takano K, Koarashi K, Kawabe K, Itakura M, Nakajima H, Moriyama M, Nakamura Y. Insulin expression in cultured astrocytes and the decrease by amyloid β . *Neurochem Int*. 2018;119:171-177. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2017.10.017>
- Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. I Insulin in the brain: its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:161. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00161>
- Ghasemi R, Haeri A, Dargahi L, Mohamed Z, Ahmadiani A. Insulin in the brain: sources, localization and functions. *Mol Neurobiol*. 2013;47(1):145-171. <https://doi.org/10.1007/s12035-012-8339-9>
- Haapasalo A, Kovacs DM. The Many Substrates of Presenilin-1/Secretase. *J Alzheimers Dis*. 2011;25(1):3-28. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-101065>
- Picone P, Giacomazza D, Vetri V, Carrota R, Militello V, San Biagio PL, Di Carlo M. Insulin-activated Akt rescues A β oxidative stress-induced cell death by orchestrating molecular trafficking: Insulin signaling antagonizes A β toxicity. *Aging Cell*. 2011;10(5):832-843. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2011.00724.x>
- Stöhr O, Schilbach K, Moll L, Hettich MM, Freude S, Wunderlich FT, Ernst M, Zemva J, Brüning JC, Krone W, Udelhoven M, Schubert M. Insulin receptor signaling mediates APP processing and β -amyloid accumulation without altering survival in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Age (Dordr)*. 2013;35(1):83-101. <https://doi.org/10.1007/s11357-011-9333-2>
- Pandini G, Pace V, Copani A, Squatrito S, Milardi D, Vigneri R. Insulin Has Multiple Anti-amyloidogenic Effects on Human Neuronal Cells. *Endocrinology*. 2013;154(1):375-387. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1661>
- Epelbaum S, Youssef I, Lacor PN, Chaurand P, Duplus E, Brugg B, Duyckaerts C, Delatour B. Acute amnesic encephalopathy in amyloid- β oligomer-injected mice is due to their widespread diffusion in vivo. *Neurobiol Aging*. 2015;36(6):2043-2052. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.03.005>
- Sipos E, Kurunczi A, Kasza A, Horvath J, Felszeghy K, Laroche S, Toldi J, Parducz A, Penke B, Penke Z. Beta-amyloid pathology in the entorhinal cortex of rats induces memory deficits: implications for Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2007;147(1):28-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.04.011>
- Komleva YK, Malinovsky NA, Gorina YV, Lopatina OL, Volkova VV, Salmina AB. CD38 and CD157 expression in the olfactory bulbs in experimental Alzheimer's disease. *Siberian medical review*. 2015;5:45-49. (In Russ).
- Gorina YV, Komleva YK, Lopatina OL, Chernykh AI, Salmina AB. Molecular expression of insulin signal transduction components in brain cells in an experimental model of Alzheimer's disease. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2019;13(4):1-7. (In Russ). <https://doi.org/10.25692/ACEN.2019.4.5>
- Encinas JM, Enikolopov G. Identifying and quantitating neural stem and progenitor cells in the adult brain. *Methods Cell Biol*. 2008;85:243-272. [https://doi.org/10.1016/S0091-679X\(08\)85011-X](https://doi.org/10.1016/S0091-679X(08)85011-X)
- Salcedo I, Tweedie D, Li Y, Greig NH. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders: Neurological benefits of GLP-1 receptor activation. *Br J Pharmacol*. 2012;166(5):1586-1599. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x>
- Yu L-Y, Pei Y. Insulin Neuroprotection and the Mechanisms. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(7):976-981. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.154323>
- Mazucanti CH, Liu QR, Lang D, Huang N, O'Connell JF, Camandola S, Egan JM. Release of insulin produced by the choroid plexis is regulated by serotonergic signaling. *JCI Insight*. 2019;4(23):e131682. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.131682>
- Sripetchwandee J, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Links Between Obesity-Induced Brain Insulin Resistance, Brain Mitochondrial Dysfunction, and Dementia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:496. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00496>

33. Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol*. 2013;108:21-43. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.004>
34. Frölich L, Blum-Degen D, Bernstein HG, Engelsberger S, Humrich J, Laufer S, Muschner D, Thalheimer A, Türk A, Hoyer S, Zöchling R, Boissl KW, Jellinger K, Riederer P. Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998;105(4-5):423-438. <https://doi.org/10.1007/s007020050068>
35. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte DJr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease: Relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology*. 1998;50(1):164-168. <https://doi.org/10.1212/wnl.50.1.164>
36. Fujisawa Y, Sasaki K, Akiyama K. Increased insulin levels after OGTT load in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with dementia of Alzheimer type. *Biol Psychiatry*. 1991;30(12):1219-1228. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(91\)90158-i](https://doi.org/10.1016/0006-3223(91)90158-i)
37. Molina JA, Jiménez-Jiménez FJ, Vargas C, Gómez P, de Bustos F, Gómez-Escalonilla C, Zurdo M, Tallón A, Martínez-Salio A, Porta-Etessam J, Villanueva C, Arenas J. Cerebrospinal fluid levels of insulin in patients with Alzheimer's disease: Insulin and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 2002;106(6):347-350. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.01326.x>
38. Chan ES, Chen C, Soong TW, Wong BS. Differential Binding of Human ApoE Isoforms to Insulin Receptor is Associated with Aberrant Insulin Signaling in AD Brain Samples. *Neuromolecular Med*. 2018;20(1):124-132. <https://doi.org/10.1007/s12017-018-8480-3>
39. Rivera EJ, Goldin A, Fulmer N, Tavares R, Wands J R, de la Monte SM. Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine. *J Alzheimers Dis*. 2005;8(3):247-268. <https://doi.org/10.3233/jad-2005-8304>
40. Hoyer S. The brain insulin signal transduction system and sporadic (type II) Alzheimer disease: an update. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002;109(3):341-360. <https://doi.org/10.1007/s007020200028>
41. Hoyer S. The aging brain. Changes in the neuronal insulin/insulin receptor signal transduction cascade trigger late-onset sporadic Alzheimer disease (SAD). A mini-review. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002;109(7-8):991-1002. <https://doi.org/10.1007/s007020200082>
42. Mamelak M. Sporadic Alzheimer's Disease: The Starving Brain. *J Alzheimers Dis*. 2012;31(3):459-74. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120370>
43. Hoyer S. The young-adult and normally aged brain. Its blood flow and oxidative metabolism. A review - part I. *Arch Gerontol Geriatr*. 1982;1(2):101-116. [https://doi.org/10.1016/0167-4943\(82\)90010-3](https://doi.org/10.1016/0167-4943(82)90010-3)
44. Ding F, Yao J, Rettberg JR, Chen S, Brinton RD. Early Decline in Glucose Transport and Metabolism Precedes Shift to Ketogenic System in Female Aging and Alzheimer's Mouse Brain: Implication for Bioenergetic Intervention. *PLoS One*. 2013;8(11):e79977. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079977>
45. An Y, Varma VR, Varma S, Casanova R, Dammer E, Pletnikova O, Chia CW, Egan JM, Ferrucci L, Troncoso J, Levey AI, Lah J, Seyfried NT, Legido-Quigley C, O'Brien R, Thambisetty M. Evidence for brain glucose dysregulation in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(3):318-329. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.011>
46. Tarczyk MA, Nagel DA, Rhein Parri H, Tse EH, Brown JE, Coleman MD, Hill EJ. Amyloid β 1-42 Induces Hypometabolism in Human Stem Cell-Derived Neuron and Astrocyte Networks. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(8):1348-1357. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2015.58>
47. Atlante A, de Bari L, Bobba A, Amadoro G. A disease with a sweet tooth: exploring the Warburg effect in Alzheimer's disease. *Biogerontology*. 2017;18(3):301-319. <https://doi.org/10.1007/s10522-017-9692-x>
48. Magistretti PJ, Allaman IA Cellular Perspective on Brain Energy Metabolism and Functional Imaging. *Neuron*. 2015;86(4):883-901. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.03.035>
49. Redjems-Bennani N, Jeandel C, Lefebvre E, Blain H, Vidailhet M, Guéant JL. Abnormal Substrate Levels That Depend upon Mitochondrial Function in Cerebrospinal Fluid from Alzheimer Patients. *Gerontology*. 1998;44(5):300-304. <https://doi.org/10.1159/000022031>
50. Bero AW, Yan P, Roh JH, Cirrito JR, Stewart FR, Raichle ME, Lee JM, Holtzman DM. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition. *Nat Neurosci*. 2011;14(6):750-756. <https://doi.org/10.1038/nn.2801>
51. Vlassenko AG, Vaishnavi SN, Couture L, Sacco D, Shannon BJ, Mach RH, Morris JC, Raichle ME, Mintun MA. Spatial correlation between brain aerobic glycolysis and amyloid- β (A β) deposition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010;107(41):17763-17767. <https://doi.org/10.1073/pnas.1010461107>
52. Minopoli G, Gargiulo A, Parisi S, Russo T. Fe65 matters: New light on an old molecule. *IUBMB Life*. 2012;64(12):936-942. <https://doi.org/10.1002/iub.1094>
53. Strecker P, Ludewig S, Rust M, Munding TA, Görlich A, Krächan EG, Mehrfeld C, Herz J, Korte M, Guénette SY, Kins S. FE65 and FE65L1 share common synaptic functions and genetically interact with the APP family in neuromuscular junction formation. *Sci Rep*. 2016;6:25652. <https://doi.org/10.1038/srep25652>
54. Kesavapany S, Banner SJ, Lau K-F, Shaw CE, Miller CCJ, Cooper JD, McLoughlin DM. Expression of the Fe65 adapter protein in adult and developing mouse brain. *Neuroscience*. 2002;115(3):951-960. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00422-0](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00422-0)
55. Delatour B, Mercken L, El Hachimi KH, Colle MA, Pradier L, Duyckaerts C. FE65 in Alzheimer's disease: neuronal distribution and association with neurofibrillary tangles. *Am J Pathol*. 2001;158(5):1585-1591. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64113-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64113-2)
56. Suh J, Lyckman A, Wang L, Eckman EA, Guénette SY. FE65 proteins regulate NMDA receptor activation-induced amyloid precursor protein processing. *J Neurochem*. 2011;119(2):377-388. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2011.07419.x>
57. Santiard-Baron D, Langui D, Delehedde M, Delatour B, Schombert B, Touchet N, Tremp G, Paul MF, Blanchard V, Sergeant N, Delacourte A, Duyckaerts C, Pradier L, Mercken L. Expression of human FE65 in amyloid precursor protein transgenic mice is associated with a reduction in beta-amyloid load. *J Neurochem*. 2005;93(2):330-338. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03026.x>
58. d'Uscio LV, He T, Katusic ZS. Expression and Processing of Amyloid Precursor Protein in Vascular Endothelium. *Physiology (Bethesda)*. 2017;32(1):20-32. <https://doi.org/10.1152/physiol.00021.2016>
59. Gorina YV, Osipova ED, Morgun AV, Lopatina OL, Kharitonova EV, Salmina AB. Features of beta-amyloid expression in cerebral endothelial cells in experimental Alzheimer's disease. *Molekul-yarnaya medicina*. 2021;19(2):26-33. (In Russ). <https://doi.org/10.29296/24999490-2021-02-04>
60. Porcellotti S, Fanelli F, Fracassi A, Sepe S, Cecconi F, Bernardi C, Cimini A, Cerù MP, Moreno S. Oxidative Stress during the Progression of β -Amyloid Pathology in the Neocortex of the Tg2576 Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:967203. <https://doi.org/10.1155/2015/967203>
61. Praticò D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci*. 2008;29(12):609-615. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.09.001>
62. Madabhushi R, Pan L, Tsai LH. DNA Damage and Its Links to Neurodegeneration. *Neuron*. 2014;83(2):266-282. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.06.034>
63. Siddiqui MS, Francois M, Hecker J, Faunt J, Fenech MF, Leifert WR. γ H2AX is increased in peripheral blood lymphocytes of Alzheimer's disease patients in the South Australian Neurodegeneration, Nutrition and DNA Damage (SAND) study of aging. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2018;829-830:6-18. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.03.001>
64. Myung NH, Zhu X, Kruman II, Castellani RJ, Petersen RB, Siedlak SL, Perry G, Smith MA, Lee HG. Evidence of DNA damage in Alzheimer disease: phosphorylation of histone H2AX in astrocytes. *Age (Dordr)*. 2008;30(4):209-215. <https://doi.org/10.1007/s11357-008-9050-7>

Сведения об авторах

Горина Яна Валерьевна, кандидат фармацевтических наук, доцент, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: получение и анализ данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3341-1557

Хилажеева Елена Дмитриевна, старший преподаватель кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: получение и анализ данных.
ORCID: 0000-0002-9718-1260

Комлева Юлия Константиновна, доктор медицинских наук, доцент, доцент кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных.
ORCID: 0000-0001-5742-8356

Лопатина Ольга Леонидовна, доктор биологических наук, доцент, профессор, кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: получение и анализ данных, их интерпретация.
ORCID: 0000-0002-7884-2721

Салмина Алла Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и заведующий лабораторией экспериментальной нейробиологии Отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 80); главный научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: переработка важного интеллектуального содержания рукописи, утверждение окончательной версии для публикации.
ORCID: 0000-0002-9170-0867

Статья поступила: 08.11.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Yana V. Gorina, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3341-1557

Dr. Elena D. Khilazheva, MD, Senior Lecturer, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-9718-1260

Dr. Yulia K. Komleva, MD, DSc, Associate Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0001-5742-8356

Dr. Olga L. Lopatina, DSc, Professor, Department of Biological, Medicinal, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-7884-2721

Prof. Alla B. Salmina, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Brain Cytology, Division of Brain Sciences, Research Center of Neurology (80, Volokolamskoe Highway, Moscow, 125367, Russian Federation); Chief Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathological Biochemistry, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9170-0867

Received: 08.11.2021

Accepted: 30.11.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-22-44>

ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19 НА ЭТАПЕ ПОСТУПЛЕНИЯ/ПЕРЕВОДА В ОТДЕЛЕНИЕ РЕАНИМАЦИИ

ОСЯЕВ Н.Ю.^{1,2}*, ИВАННИКОВА Н.В.², ВАВИН Г.В.², МОЗЕС В.Г.², ГРУЗДЕВА О.В.¹, КУТИХИН А.Г.¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²ГАОУЗ «Кузбасская областная клиническая больница» имени С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучение факторов риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе поступления/перевода в отделение реанимации.

Тяжелое течение COVID-19 сопровождается снижением насыщения крови кислородом, развитием системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточностью, что в совокупности приводит к выраженным нарушениям гомеостаза и увеличивает риск летального исхода. Тем не менее, остается неясным, какие именно факторы риска ассоциированы с летальным исходом на этапе перевода пациентов в реанимационное отделение.

Материалы и методы. В исследование было включено 144 пациента с тяжелым течением COVID-19. Группы умерших и выживших пациентов были равны по численности ($n = 72$) и сопоставимы по полу (по 36 мужчин и женщин) и возрасту (медиана возраста 64 года, межквартильный интервал 58–69 лет в группе умерших и 56–70 лет в группе выживших). При поступлении в реанимационное отделение всем пациентам проводились: 1) общий анализ крови и мочи; 2) биохимическое исследование крови; 3) коагулограмма; 4) определение уровня IgM/IgG к SARS-CoV-2.

Результаты. Факторами риска летального исхода при тяжелом течении COVID-19 на этапе поступления/перевода в отделение реанимации являлись сердечно-сосудистая коморбидность (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, атеросклероз аорты и периферических артерий), нарушения почечного гомеостаза (наличие в анамнезе хронической болезни почек 3–5 стадий, снижение скорости

клубочковой фильтрации, повышение молярной концентрации креатинина и мочевины в крови, протеинурия у мужчин, гематурия), нарушения обмена веществ (повышение молярной концентрации глюкозы крови натощак и лактата, повышенная молярная концентрация общего билирубина у мужчин), нейтрофилия (у мужчин), лимфопения (у женщин), повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам (у женщин), а также сниженный коэффициент позитивности в отношении IgM/IgG к SARS-CoV-2 (у женщин).

Заключение. Проведенное исследование позволило предположить наличие как независимых, так и гендерно-специфичных факторов риска летального исхода при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, тяжелое течение, летальный исход, факторы риска, гомеостаз, интенсивная терапия.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0419-2021-001 «Разработка новых фармакологических подходов к экспериментальной терапии атеросклероза и комплексных цифровых решений на основе искусственного интеллекта для автоматизированной диагностики патологий системы кровообращения и определения риска летального исхода» при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации в рамках национального проекта "Наука и университеты".

Для цитирования:

Осяев Н.Ю., Иванникова Н.В., Вавин Г.В., Мозес В.Г., Груздева О.В., Кутихин А.Г. Факторы риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе поступления/перевода в отделение реанимации. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 22-44. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-22-44>

*Корреспонденцию адресовать:

Осяев Николай Юрьевич, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, E-mail: osyaev.nikolai@mail.ru

© Осяев Н.Ю. и др.

ORIGINAL RESEARCH

RISK FACTORS FOR DEATH IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19 ADMITTED TO AN INTENSIVE CARE UNIT

Nikolay Yu. Osyayev^{1**}, Natalia V. Ivannikova², Grigory V. Vavin², Vadim G. Moses², Olga V. Gruzdeva¹, Anton G. Kutikhin¹¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation²Belyaev Kuzbass Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. Severe COVID-19 is accompanied by reduced blood oxygen saturation, systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure, all causing a significant deterioration of homeostasis associated with death. Here we aimed to study the risk factors for death in patients with severe COVID-19 who have been admitted to an intensive care unit.

Materials and Methods. The study included 144 consecutive patients with severe COVID-19 who have been admitted to an intensive care unit of Kuzbass Clinical Hospital from August to December 2020. Groups of survivors and non-survivors were equal in number ($n = 72$) and matched by gender (36 men and women) and age (median age 64 years, interquartile range 56-70 years in survivors and 58-69 years in non-survivors). Complete blood count, urinalysis, biochemical analysis, coagulation testing, and measurement of anti-SARS-CoV-2 IgM/IgG were carried out in all patients immediately upon the admission to intensive care unit.

Results. Risk factors for death in severe COVID-19 at the admission to intensive care unit were arterial hypertension, chronic heart failure, peripheral atherosclerosis, impaired renal homeo-

stasis (reduced glomerular filtration rate, elevated serum creatinine and urea, proteinuria, hematuria), augmented fasting blood glucose and lactate, neutrophilia (in men), lymphopenia and increased neutrophil-to-lymphocyte ratio (in women), and decreased IgM/IgG to SARS-CoV-2 (in women).

Conclusion. We found both independent and gender-specific risk factors for death due to COVID-19.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, adverse outcome, death, risk factors, homeostasis, intensive care unit.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was supported by the Complex Program of Basic Research under the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences within the Basic Research Topic of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases № 0419-2021-001 «Novel anti-atherosclerotic therapies and machine learning solutions for automated diagnosis and prognostication of cardiovascular disease». The study is financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (National Project Science and Universities).

◀ English

For citation:

Nikolay Yu. Osyayev, Natalia V. Ivannikova, Grigory V. Vavin, Vadim G. Moses, Olga V. Gruzdeva, Anton G. Kutikhin. Risk factors for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 22-44. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-22-44>

****Corresponding author:**

Dr. Nikolay Yu. Osyayev, 6 Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: osyayev.nikolai@mail.ru

© Nikolay Yu. Osyayev et al.

Введение

Как известно, пациенты с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, вызываемой бета-коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), характеризуются высокой распространенностью коморбидных патологий, таких как гиперлипидемия и артериальная гипертензия (от 15 до

40% в зависимости от популяции), а также ишемическая болезнь сердца (до 10% больных), в особенности на фоне сахарного диабета и хронической болезни почек [1, 2]. Наличие сердечно-сосудистой коморбидности существенно повышает риск летального исхода при COVID-19 ($c \approx 2,5\%$ в общей популяции до $\approx 6\%$ у паци-

ентов с артериальной гипертензией и $\approx 11\%$ у больных с ишемической болезнью сердца или хронической ишемией головного мозга) [3]. В частности, сочетание COVID-19 и ишемической болезни сердца может привести к разрыву атеросклеротической бляшки и атеротромбозу коронарных артерий вследствие возникающих при COVID-19 гемодинамических нарушений [4, 5].

Важным отличительным признаком COVID-19 являются тромбоэмболические осложнения, распространенность которых у данных пациентов варьирует от ≈ 10 до $\approx 50\%$ [6]. Наиболее подвержены гиперкоагуляции пациенты с сопутствующей патологией, особенно мужчины с болезнями системы кровообращения и сахарным диабетом [6]. Кроме того, COVID-19 часто сопровождается развитием электролитных нарушений, которое коррелирует с тяжестью его течения [7]. Развитие электролитного дисбаланса связано с развитием патологической активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, прямым вирусным повреждением почечных канальцев, действием провоспалительных цитокинов и инфицированием клеток желудочно-кишечного тракта [7].

Устойчивое выделение вируса и избыточная активация иммунного ответа при тяжелом течении COVID-19 значительно увеличивает риск развития полиорганной недостаточности [8]. Острое сосудистое воспаление, системный воспалительный ответ, снижение насыщения крови кислородом и нарушение фильтрационной функции почек в совокупности приводят к серьезным нарушениям системного гомеостаза и увеличивают риск летального исхода. Несмотря на значительное количество клиничко-лабораторных и клиничко-инструментальных исследований факторов риска смерти при COVID-19, в том числе использующих современные методы высокопроизводительной протеомики [9, 10, 11], к настоящему времени не существует общепризнанной и применимой в широкой клинической практике шкалы риска летального исхода COVID-19 при госпитализации или переводе пациентов в реанимационные отделения.

Причиной этого является как высокая стоимость и ограниченная прогностическая мощность идентифицируемых протеомных маркеров, так и неясная воспроизводимость подобных исследований. В то же время целесообразно проведение многоцентровых исследований анализа распространенности клиничко-anamnestических факторов (к примеру, распространенно-

сти коморбидных состояний) и рутинных клиничко-лабораторных параметров для максимизации объема выборки и объективного анализа результатов вне зависимости от особенностей диагностики и лечения пациентов в каждой конкретной клинике. Подготовительным этапом одного из таких многоцентровых исследований (в рамках специализированных стационаров Кемеровской области – Кузбасса) стал ретроспективный анализ факторов риска летального исхода у умерших и выживших пациентов с тяжелым течением COVID-19 для апробации регистра и получения первичных гипотез. Особенностью данного анализа стала сопоставимость групп умерших и выживших пациентов по полу и возрасту для объективного анализа потенциальной прогностической мощности предикторов.

Цель исследования

Изучить факторы риска летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе поступления/перевода в отделение реанимации.

Материалы и методы

В исследование было включено 144 пациента, госпитализированных в инфекционное реанимационное отделение государственного автономного учреждения здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница» имени С.В. Беляева (ГБУЗ КОКБ) с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) тяжелого течения, диагностированной по клиническим, лабораторным и инструментальным критериям согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» девятого пересмотра (26.10.2020) и верифицированной при помощи полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР в режиме реального времени). При поступлении пациента в стационар забирались мазки из носоглотки (из двух носовых ходов) и ротоглотки. Мазки со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки собирались в одну пробирку для большей концентрации вируса. Выделение РНК производилось при помощи соответствующего набора компании Вектор-Бест «РеалБест Сорбитус» (каталожный номер С-8848) на автоматической роботизированной станции пробоподготовки (Freedom EVO, Tecan), обратная транскрипция и детекция продуктов реакции также проводилась при помощи соответствующего набора (D-5580, «РеалБест РНК SARS-CoV-2», Век-

тор-Бест) на амплификаторе CFX96 Touch (Bio-Rad). Пациенты с острым сосудистым воспалением (COVID-19) были стратифицированы по статусу летального исхода (умершие и выжившие), с целью объективного анализа факторов риска включение пациентов в группы осуществлялось по принципу соблюдения равного гендерного распределения (50:50) и равной медианы возраста (64 года) с близким межквартильным интервалом (58–69 лет в группе умерших и 56–70 лет в группе выживших). Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (дата заседания 20 мая 2021 года, протокол №05/1). До включения в исследование от всех пациентов было получено письменное информированное согласие.

Сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких, астма, хроническая болезнь почек, сахарный диабет и ожирение) были диагностированы согласно соответствующим клиническим рекомендациям и стандартам оказания медицинской помощи, разработанных экспертными медицинскими сообществами (European Society of Cardiology, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Global Initiative for Asthma, Kidney Disease: Improving Global Outcomes, American Diabetes Association и European Association for the Study of Obesity). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали в соответствии с уравнением Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Атеросклеротическое поражение аорты и периферических артерий оценивали с помощью ультразвукового цветного дуплексного сканирования (MINDRAY DC-70, Mindray).

При поступлении в отделение реанимации в крови всех пациентов в экспресс-лаборатории ГАУЗ КОКБ на автоматизированном биохимическом анализаторе (Architect c8000, Abbott), автоматизированном анализаторе газового и электролитного состава крови (ABL800 FLEX, Radiometer) и иммунохроматографическом экспресс-анализаторе (EasyReader+, VEDA.LAB) определяли параметры гомеостаза: молярную концентрацию мочевины и креатинина (почечный гомеостаз), молярную концентрацию общего и ионизированного кальция и фосфора (фосфорнокальциевый гомеостаз), молярную концентрацию глюкозы натощак, молярную концентрацию лактата, мо-

лярную концентрацию общего и прямого билирубина, уровень аспартат- и аланинаминотрансферазы, амилазы (метаболический гомеостаз), концентрацию общего белка и альбумина, концентрацию С-реактивного белка и ферритина (системный гомеостаз). В рамках анализа параметров системного гомеостаза всем пациентам также выполнялся общий анализ крови с подсчетом абсолютного количества эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в крови и измерением гематокрита, уровня гемоглобина, среднего объема эритроцита (MCV), средней массы (MCH) и концентрации гемоглобина в одном эритроците (MCHC) на автоматизированном гематологическом анализаторе (XN-550, Sysmex). Минимальное насыщение крови кислородом (сатурацию) определяли с помощью портативного пульсоксиметра (пульсоксиметр ПО-02, Кардекс). Параметры гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена в крови) определяли на автоматическом анализаторе системы гемостаза (CA1500, Sysmex). Уровень D-димера определяли посредством иммунохемилюминесцентного анализатора (PATHFAST, Mitsubishi). Определение иммуноглобулинов классов М (IgM) и G (IgG) к SARS-CoV-2 в сыворотке крови проводили посредством иммуноферментного анализа с использованием соответствующих наборов реагентов (D-5502, SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ и D-5501, SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ, Вектор-Бест), колориметрическую детекцию результата проводили при помощи спектрофотометра (Infinite F50, Tecan) на длине волны 450 нм. Подсчет эритроцитов в осадке мочи выполняли посредством микроскопии с помощью медицинского бинокулярного микроскопа при увеличении $\times 400$ (Микмед-5, ЛОМО). Определение общего белка в моче производили с помощью фотометрического портативного анализатора общего белка в моче (БЕЛУР 600 АОБМФ-01-«НПП-ТМ», ООО НПП «ТЕХНОМЕДИКА»).

Статистическую обработку и графическое представление результатов проводили с помощью программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Сравнения между двумя группами проводили по критерию хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность при анализе качественных признаков. В силу недостаточного для оценки нормальности распределения объ-

ема выборки данные описывали непараметрическими критериями (медиана и межквартильное расстояние), межгрупповое сравнение проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

Отношение шансов рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора (https://www.medcalc.org/calculators/odds_ratio.php). Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Таблица 1.

Гендерно-возрастные характеристики и коморбидные патологии включенных в исследование пациентов. Значения P рассчитаны по критерию хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность для качественных признаков и по U-критерию Манна-Уитни для количественных признаков.

Table 1.

Age, gender, and comorbidities of study participants. P values calculated by Pearson's chi-squared test with Yates' correction for continuity or by Mann-Whitney U-test.

Группа пациентов / изучаемый сопутствующий фактор Patients / Risk factor	Умершие пациенты Non-survivors	Выжившие пациенты Survivors	P
Гендерно-возрастные характеристики Age and gender			
Мужской пол Male gender	72/144 (50,0%)	72/144 (50,0%)	0,91
Возраст Age	64,0 (58,0-69,0)	64,0 (56,0-70,0)	0,89
Коморбидные патологии Comorbid conditions			
Артериальная гипертензия Arterial hypertension	65/72 (90,28%)	50/72 (69,44%)	0,004
Хроническая сердечная недостаточность Chronic heart failure	43/72 (59,72%)	18/72 (25,00%)	0,001
Атеросклероз аорты и периферических артерий Aortic or peripheral atherosclerosis	33/72 (45,83%)	9/72 (12,50%)	0,001
Хроническая ишемия головного мозга Chronic brain ischaemia	7/72 (9,72%)	8/72 (11,11%)	0,99
ОНМК в течение последнего года перед госпитализацией Stroke within 1 year before hospitalisation	4/72 (5,56%)	2/72 (2,78%)	0,68
Сахарный диабет Diabetes mellitus	36/72 (50,00%)	27/72 (37,50%)	0,18
Хроническая болезнь почек (3-5 стадии) Chronic kidney disease (stages 3-5)	10/72 (13,9%)	2/72 (2,78%)	0,035
Хроническая обструктивная болезнь легких (средней или тяжелой степени тяжести) Moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease	1/72 (1,39%)	4/72 (5,56%)	0,36
Бронхиальная астма Asthma	5/72 (6,94%)	9/72 (12,5%)	0,40
Ожирение Obesity	20/72 (27,78%)	18/72 (25,00%)	0,85
Количественные показатели Quantitative values			
Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI), мл/мин/1,73 м ² Estimated glomerular filtration rate (CKD-EPI), mL/min/1.73 m ²	73,50 (52,50-91,25)	89,00 (65,25-97,50)	0,045
Минимальное насыщение крови кислородом (сатурация) Minimum oxygen saturation	79 (70-82,25)	82 (71,5-86)	0,07

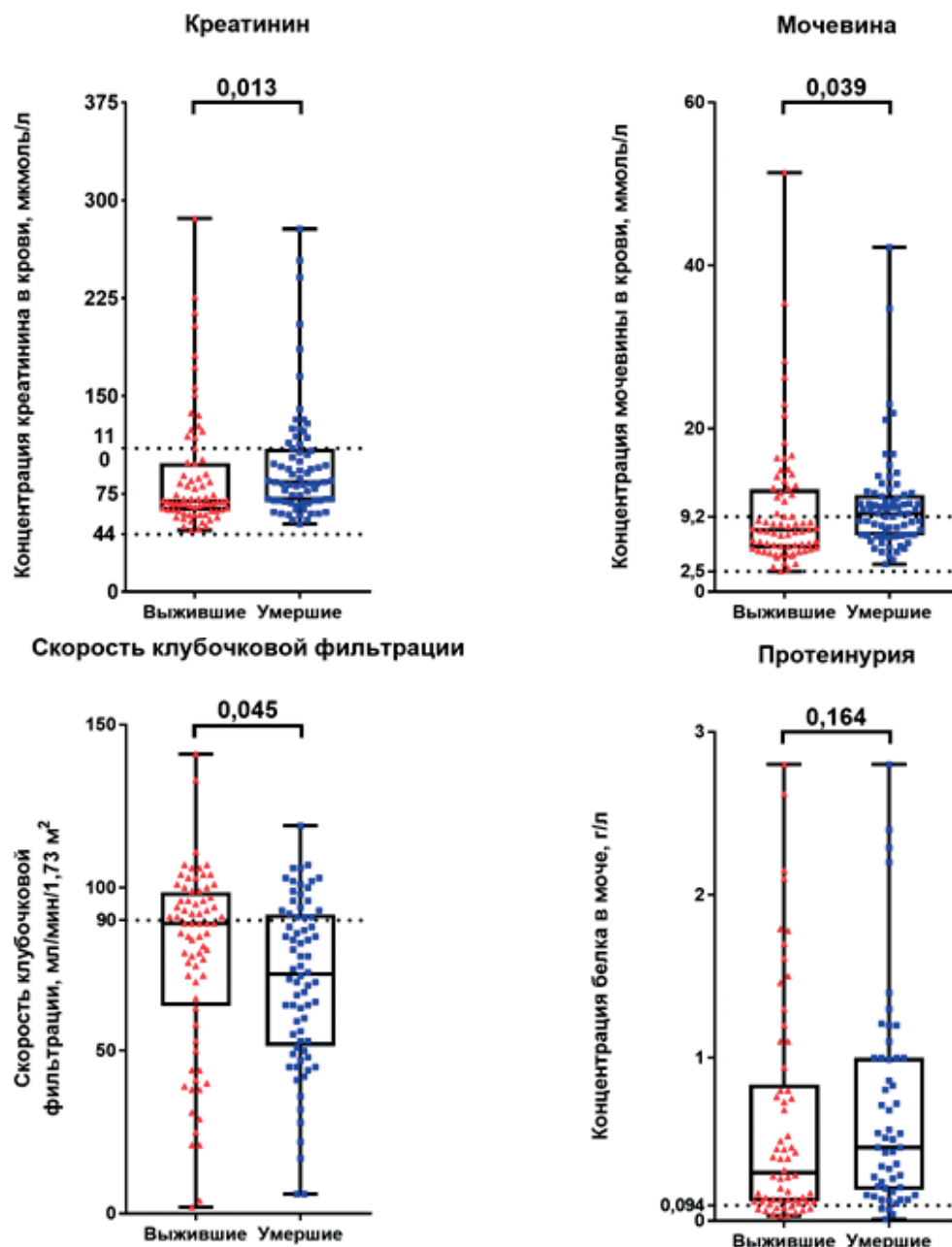


Рисунок 1.

Параметры почечного гомеостаза у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

Figure 1.

Parameters of renal homeostasis in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th–75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values; in the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper reference limit.

Результаты

Анализ коморбидного статуса у умерших и выживших пациентов с тяжелым течением COVID-19 показал, что частота сердечно-сосудистой коморбидности (артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, атеросклероза аорты и периферических артерий) была значимо выше у пациентов с летальным исходом (таблица 1). В то же время интересно, что подобной связи не было выявлено в отношении атеросклеротического поражения цереброваскулярного бассейна, отражаемой хронической ишемией головного мозга и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) в течение последнего года перед госпитализацией по поводу COVID-19 (таблица 1).

Хроническая болезнь почек 3–5 стадий в анамнезе и снижение СКФ были статистически значимо ассоциированы с летальным исходом при тяжелом течении COVID-19 (таблица 1). При оценке минимального насыщения крови кислородом в группах умерших и выживших значимых различий выявлено не было (таблица 1).

С целью выявления биохимических предикторов летального исхода при тяжелом течении COVID-19 были изучены параметры почечного, метаболического и системного гомеостаза у умерших и выживших пациентов на этапе их поступления в отделение реанимации.

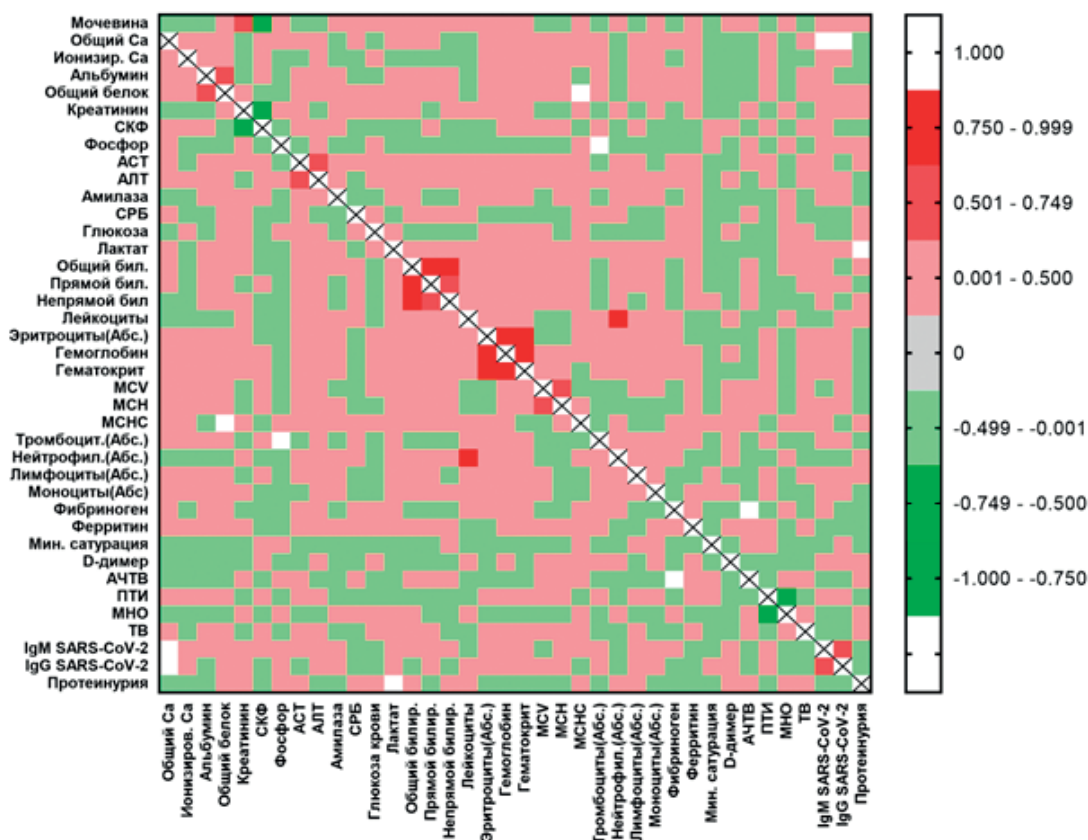
Анализ параметров почечного гомеостаза выявил повышение молярной концентрации креатинина и мочевины в крови и коррелирующее с

Рисунок 2.

Тепловая карта, отражающая результаты анализа ранговой корреляции исследуемых параметров по Спирмену. Легенда, отражающая связь цветов тепловой карты с диапазонами коэффициентов корреляции, приведена справа от графика.

Figure 2.

Heatmap of the Spearman's rank-order correlation analysis. Legend is provided left to the heatmap.



этим ($r = -0,87$ и $r = -0,66$ для креатинина и мочевины соответственно) снижение СКФ в группе умерших пациентов (рисунок 1, рисунок 2). Эти данные свидетельствуют в пользу предположенной при прямом сравнении медиан СКФ гипотезы о том, что пациенты со сниженной (причем не обязательно достигающей уровня коморбидности) функцией почек на момент госпитализации имеют более высокий риск летального исхода при тяжелом течении COVID-19. Помимо этого, большинство пациентов из обеих исследуемых групп имели повышенный уровень белка в моче, однако статистически значимых различий выявлено не было (рисунок 1). При подсчете эритроцитов в осадке мочи (за физиологическую норму принимали ≤ 1 эритроцита в поле зрения у мужчин и ≤ 3 эритроцитов у женщин) в группе умерших гематурия была выявлена в 82,69% случаев, в группе выживших – в 61,67% случаев ($p = 0,025$).

При разбиении сплошной выборки умерших и выживших пациентов на процентиля также было выявлено, что пациенты верхней половины по молярной концентрации мочевины крови, верхнего терциля по молярной концентрации креатинина крови и нижнего терциля по скорости клубочковой фильтрации имели по-

вышенный риск летального исхода, что подчеркивает вклад нарушений почечного гомеостаза в развитие неблагоприятного исхода при COVID-19 (таблица 2).

При изучении обмена кальция и фосфора в группах умерших и выживших значимых различий выявлено не было, однако у значительной части пациентов отмечалось снижение параметров фосфорнокальциевого обмена ниже границ нормы (рисунок 3). Также стоит отметить, что в группе умерших пациентов снижение концентрации ионизированного кальция доходило до более низких уровней (рисунок 3). Расчет отношения шансов аналогично не показал связи значений параметров фосфорнокальциевого гомеостаза с наступлением летального исхода (таблица 3).

При изучении параметров метаболического гомеостаза была выявлена значимо большая молярная концентрация глюкозы крови натощак и лактата в группе умерших пациентов (рисунок 4), что может свидетельствовать об активности индуцированного гипоксией анаэробного расщепления глюкозы и косвенно указывает на большую выраженность микроциркуляторных нарушений в тканях. Расчет отношения шансов также продемонстрировал связь верхнего терциля молярной концентрации глю-

Параметры почечного гомеостаза Renal homeostasis parameters	Верхний процентиль High percentile	Отношение шансов Odds ratio (high to low percentile)	Доверительный интервал Confidence interval	P
Молярная концентрация мочевины в крови Serum urea	Половина Half	2,47	1,26-4,83	0,008
	Терциль Tertile	1,97	0,87-4,45	0,10
	Квартиль Quartile	2,33	0,87-6,20	0,09
Молярная концентрация креатинина в крови Serum creatinine	Половина Half	2,47	1,26-4,83	0,01
	Терциль Tertile	3,36	1,45-7,78	0,005
	Квартиль Quartile	2,50	0,96-6,50	0,06
Скорость клубочковой фильтрации Estimated glomerular filtration rate	Половина Half	0,51	0,26-0,99	0,05
	Терциль Tertile	0,39	0,17-0,89	0,026
	Квартиль Quartile	0,51	0,20-1,30	0,16
Концентрация белка в моче Proteinuria	Половина Half	1,63	0,78-3,40	0,19
	Терциль Tertile	1,71	0,69-4,29	0,25
	Квартиль Quartile	1,17	0,40-3,41	0,78

Таблица 2.

Расчет отношения шансов летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе их поступления в отделение реанимации в зависимости от параметров почечного гомеостаза.

Table 2.

Odds ratio for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit depending on renal homeostasis parameters.

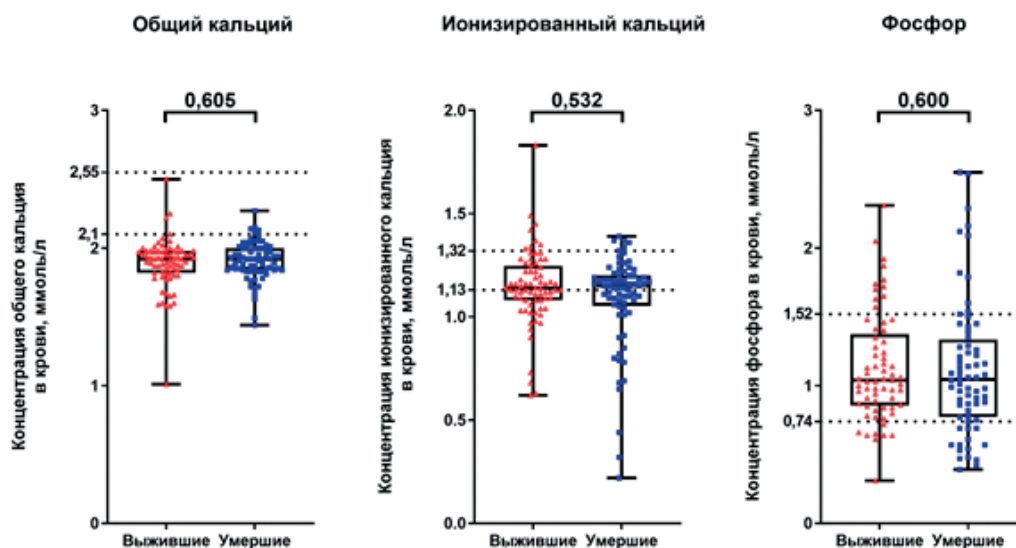


Рисунок 3.

Параметры метаболизма кальция и фосфора у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений.

Figure 3.

Parameters of mineral homeostasis in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th–75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values.

козы натошак и верхнего терциля молярной концентрации лактата с развитием летального исхода (таблица 4). При оценке уровней маркеров повреждения печени был выявлен более высокий уровень общего билирубина в группе умерших пациентов (рисунок 4), однако при этом превышение границ нормы наблюдалось только в единичных случаях. Определение концентрации прямого и непрямого билирубина в группах умерших и выживших значимых раз-

личий не показало. Оценка уровня маркера повреждения поджелудочной железы – амилазы в крови в группах умерших и выживших значимых различий не выявила (рисунок 4). При изучении уровней трансаминаз в группах умерших и выживших пациентов статистически значимых различий также выявлено не было (рисунок 4), однако у большей части пациентов определялось значительное превышение границ нормы по аспартатаминотрансферазе.

Таблица 3.

Расчет отношения шансов летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе их поступления в отделение реанимации в зависимости от параметров минерального гомеостаза.

Table 3.

Odds ratio for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit depending on mineral homeostasis parameters.

Параметры минерального гомеостаза Mineral homeostasis parameters	Верхний процентиль High percentile	Отношение шансов Odds ratio (high to low percentile)	Доверительный интервал Confidence interval	P
Молярная концентрация общего кальция в крови Total serum calcium	Половина Half	0,90	0,47-1,72	0,74
	Терциль Tertile	0,92	0,41-2,05	0,84
	Квартиль Quartile	1,75	0,69-4,45	0,24
Молярная концентрация ионизированного кальция в крови Serum ionized calcium	Половина Half	1,25	0,65-2,40	0,51
	Терциль Tertile	0,85	0,38-1,89	0,68
	Квартиль Quartile	0,64	0,25-1,62	0,35
Молярная концентрация фосфора в крови Serum phosphate	Половина Half	1,00	0,51-1,98	1,00
	Терциль Tertile	0,83	0,36-1,93	0,67
	Квартиль Quartile	0,78	0,30-2,07	0,62

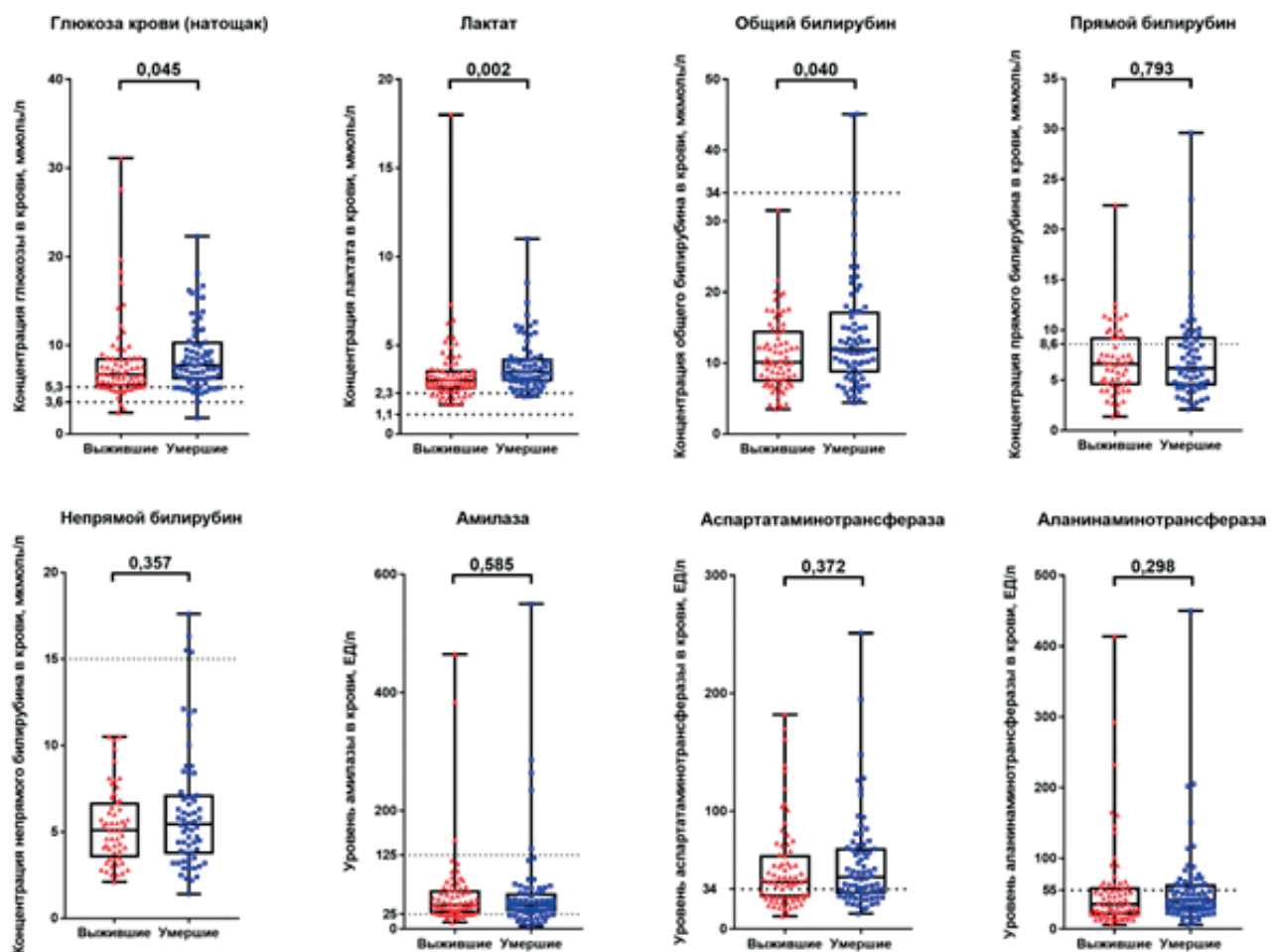


Рисунок 4.

Параметры метаболического гомеостаза у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

Figure 4.

Parameters of metabolic homeostasis in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th-75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values; in the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper reference limit.

Параметры метаболического гомеостаза Metabolic homeostasis parameters	Верхний процентиль High percentile	Отношение шансов Odds ratio (high to low percentile)	Доверительный интервал Confidence interval	P
Молярная концентрация глюкозы крови натощак Fasting blood glucose	Половина Half	2,20	1,13-4,28	0,02
	Терциль Tertile	2,55	1,12-5,79	0,026
	Квартиль Quartile	0,19	0,07-0,52	0,01
Молярная концентрация лактата крови натощак Fasting blood lactate	Половина Half	2,47	1,26-4,83	0,01
	Терциль Tertile	4,40	1,87-10,36	0,001
	Квартиль Quartile	3,54	1,34-9,34	0,01
Молярная концентрация общего билирубина в крови Total serum bilirubin	Половина Half	1,56	0,81-3,02	0,18
	Терциль Tertile	2,14	0,95-4,83	0,07
	Квартиль Quartile	1,96	0,77-5,01	0,16
Молярная концентрация прямого билирубина в крови Direct serum bilirubin	Половина Half	0,87	0,42-1,81	0,71
	Терциль Tertile	1,23	0,50-3,02	0,65
	Квартиль Quartile	1,00	0,36-2,80	1,00
Молярная концентрация непрямого билирубина в крови Indirect serum bilirubin	Половина Half	1,23	0,59-2,55	0,58
	Терциль Tertile	1,51	0,62-3,70	0,36
	Квартиль Quartile	1,53	0,54-4,35	0,43
Уровень амилазы в крови Serum amylase	Половина Half	1,00	0,52-1,94	1,00
	Терциль Tertile	0,77	0,34-1,74	0,54
	Квартиль Quartile	1,00	0,39-2,55	1,00
Уровень аспаратаминотрансферазы в крови Serum aspartate aminotransferase	Половина Half	1,25	0,65-2,40	0,51
	Терциль Tertile	1,65	0,74-3,71	0,22
	Квартиль Quartile	1,75	0,66-4,45	0,24
Уровень аланинаминотрансферазы в крови Serum alanine aminotransferase	Половина Half	1,40	0,73-2,69	0,32
	Терциль Tertile	1,40	0,63-3,12	0,41
	Квартиль Quartile	2,21	0,86-5,70	0,10

Таблица 4.

Расчет отношения шансов летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе их поступления в отделение реанимации в зависимости от параметров минерального гомеостаза.

Table 4.

Odds ratio for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit depending on mineral homeostasis parameters.

При изучении параметров системного гомеостаза с целью оценки интенсивности системного воспаления были определены параметры гемограммы. В группах умерших и выживших пациентов не было выявлено статистически значимых различий в отношении абсолютного количества лейкоцитов, но при этом у пациен-

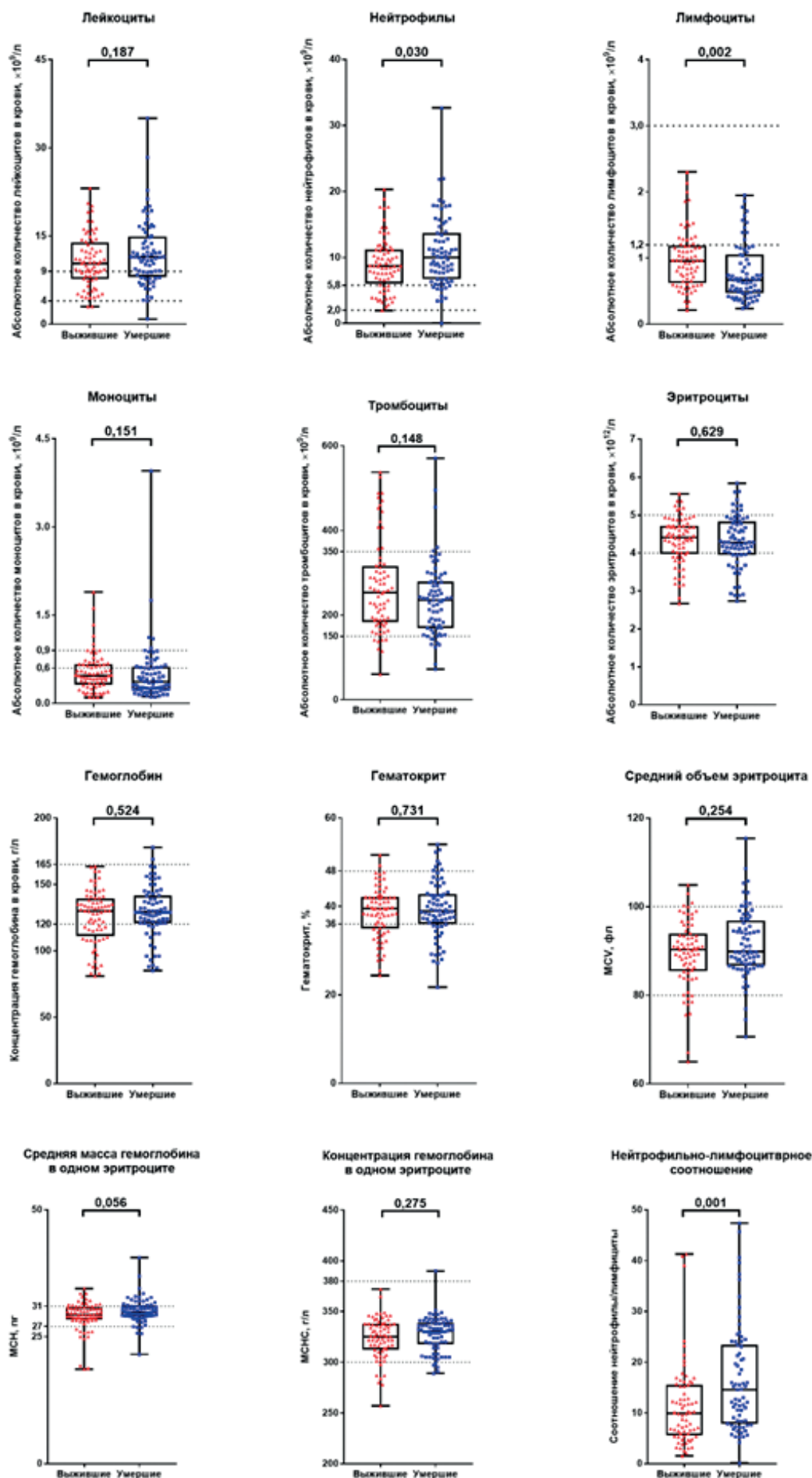
тов из группы умерших была более выражена нейтрофилия и лимфопения (**рисунк 5**). Помимо этого, соотношение абсолютного количества нейтрофилов к абсолютному количеству лимфоцитов у умерших пациентов также было статистически значимо выше, чем у выживших (**рисунк 5**). Расчет отношения шансов

Рисунок 5.

Параметры гемограммы у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. У-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений.

Figure 5.

Haemogram parameters in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th–75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values.



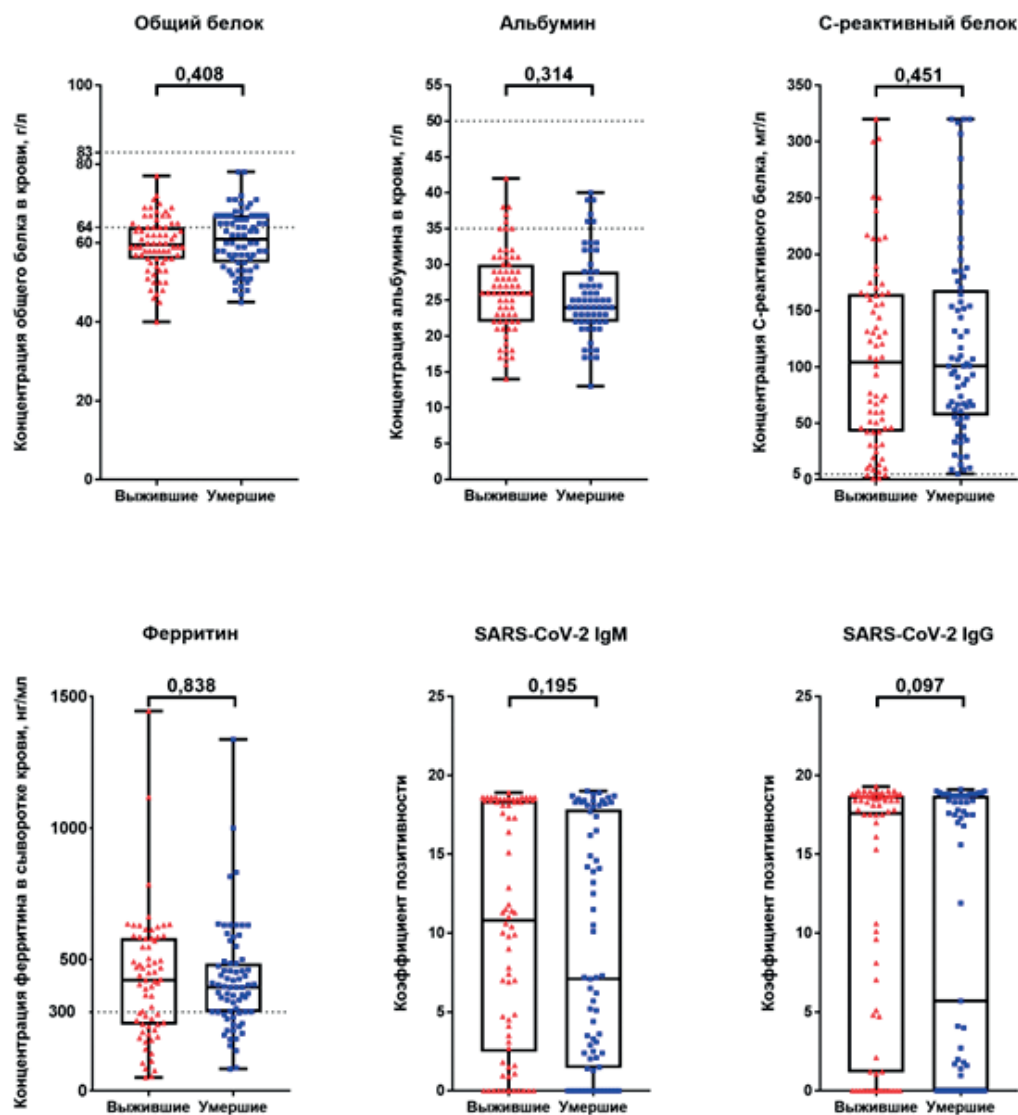


Рисунок 6.

Параметры системного гомеостаза у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

Figure 6.

Parameters of systemic homeostasis in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th–75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values. Dotted lines indicate reference values; in the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper reference limit.

показал связь нижнего квартиля по абсолютному количеству лимфоцитов в крови и верхнего квартиля нейтрофильно-лимфоцитарного соотношения с риском развития летального исхода (таблица 5). Анализ уровня тромбоцитов и основных эритроцитарных параметров значимых различий среди изучаемых групп не выявил, за исключением средней массы гемоглобина в одном эритроците (рисунок 5). Расчет отношения шансов также продемонстрировал связь верхнего терциля средней массы гемоглобина в одном эритроците с развитием летального исхода (таблица 5).

Изучение биохимических параметров системного гомеостаза у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19 (общий белок, альбумин, С-реактивный белок, ферритин) значимых различий не выявило (рисунок 6), однако при разбиении сплошной выборки умерших и выживших пациентов на про-

центили было выявлено, что пациенты нижней половины по концентрации альбумина крови имели повышенный риск летального исхода (таблица 5). Специфические антитела IgM и IgG к SARS-CoV-2 были обнаружены у 81% и 75% пациентов с тяжелым течением COVID-19 соответственно. При изучении уровней коэффициентов позитивности в группах умерших и выживших пациентов значимых различий выявлено не было (рисунок 6).

Также у умерших и выживших пациентов не было выявлено значимых различий в параметрах коагулограммы (рисунок 7). В обеих изучаемых группах было выявлено существенное превышение уровня D-димера, но различия по данному параметру у умерших и выживших пациентов не достигли статистической значимости (рисунок 7). Расчет отношения шансов также не показал связи значений параметров гемостаза с развитием летального исхода (таблица 6).

Таблица 5.

Расчет отношения шансов летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе их поступления в отделение реанимации в зависимости от параметров системного гомеостаза.

Table 5.

Odds ratio for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit depending on systemic homeostasis parameters.

Параметры системного гомеостаза Systemic homeostasis parameters	Верхний процентиль High percentile	Отношение шансов Odds ratio (high to low percentile)	Доверительный интервал Confidence interval	P
Абсолютное количество лейкоцитов в крови Leukocytes	Половина Half	1,75	0,90-3,38	0,10
	Терциль Tertile	1,28	0,58-2,86	0,54
	Квартиль Quartile	1,25	0,50-3,15	0,64
Абсолютное количество нейтрофилов в крови Neutrophils	Половина Half	1,56	0,81-3,02	0,18
	Терциль Tertile	1,80	0,80-4,04	0,15
	Квартиль Quartile	2,24	0,86-5,80	0,10
Абсолютное количество лимфоцитов в крови Lymphocytes	Половина Half	0,27	0,14-0,54	0,01
	Терциль Tertile	0,41	0,18-0,93	0,03
	Квартиль Quartile	0,19	0,07-0,52	0,001
Абсолютное количество моноцитов в крови Monocytes	Половина Half	0,62	0,32-1,20	0,16
	Терциль Tertile	0,51	0,22-1,15	0,10
	Квартиль Quartile	0,45	0,18-1,17	0,10
Абсолютное количество тромбоцитов в крови Platelets	Половина Half	0,80	0,42-1,54	0,51
	Терциль Tertile	0,60	0,27-1,36	0,22
	Квартиль Quartile	0,45	0,18-1,17	0,10
Абсолютное количество эритроцитов в крови Red blood cells	Половина Half	0,64	0,33-1,24	0,18
	Терциль Tertile	0,85	0,38-1,89	0,68
	Квартиль Quartile	1,00	0,40-2,52	1,00
Концентрация гемоглобина Haemoglobin	Половина Half	0,80	0,42-1,54	0,51
	Терциль Tertile	0,18	0,58-2,86	0,54
	Квартиль Quartile	1,76	0,69-4,48	0,24
Гематокрит Haematocrit	Половина Half	0,80	0,42-1,54	0,51
	Терциль Tertile	0,92	0,41-2,05	0,84
	Квартиль Quartile	1,56	0,62-3,97	0,35
Средний объем эритроцита Mean corpuscular volume	Половина Half	0,80	0,42-1,54	0,51
	Терциль Tertile	1,66	0,74-3,73	0,22
	Квартиль Quartile	1,75	0,69-4,45	0,24
Средняя масса гемоглобина в одном эритроците Mean corpuscular hemoglobin	Половина Half	1,40	0,73-2,69	0,32
	Терциль Tertile	2,33	1,03-5,29	0,043
	Квартиль Quartile	2,20	0,86-5,65	0,10
Концентрация гемоглобина в одном эритроците Mean corpuscular haemoglobin concentration	Половина Half	1,75	0,90-3,38	0,10
	Терциль Tertile	1,28	0,58-2,86	0,54
	Квартиль Quartile	1,56	0,62-3,96	0,35

Нейтрофильно-лимфоцитарное соотношение Neutrophil-to-lymphocyte ratio	Половина Half	1,91	0,98-3,72	0,06
	Терциль Tertile	2,94	1,28-6,77	0,01
	Квартиль Quartile	6,58	2,33-18,54	0,011
Концентрация общего белка Total serum protein	Половина Half	0,64	0,33-1,24	0,18
	Терциль Tertile	0,92	0,41-2,06	0,84
	Квартиль Quartile	1,00	0,39-2,56	1,00
Концентрация альбумина Serum albumin	Половина Half	0,44	0,22-0,88	0,02
	Терциль Tertile	0,58	0,25-1,34	0,20
	Квартиль Quartile	0,70	0,27-1,83	0,47
Концентрация С-реактивного белка C-reactive protein	Половина Half	1,00	0,52-1,92	1,00
	Терциль Tertile	1,40	0,62-3,13	0,41
	Квартиль Quartile	1,57	0,62-4,01	0,34
Концентрация ферритина Serum ferritin	Половина Half	0,65	0,33-1,26	0,20
	Терциль Tertile	0,77	0,34-1,75	0,53
	Квартиль Quartile	1,13	0,43-2,91	0,81
Коэффициент позитивности IgM к SARS-CoV-2 Optical density ratio, anti-SARS-CoV-2 IgM	Половина Half	0,60	0,31-1,16	0,13
	Терциль Tertile	0,37	0,15-0,89	0,03
	Квартиль Quartile	0,63	0,24-1,62	0,34
Коэффициент позитивности IgG к SARS-CoV-2 Optical density ratio, anti-SARS-CoV-2 IgG	Половина Half	0,60	0,31-1,16	0,13
	Терциль Tertile	0,54	0,24-1,24	0,15
	Квартиль Quartile	0,44	0,17-1,15	0,09

При анализе гендерных различий по вышеуказанным параметрам были обнаружены статистически значимые различия в отношении протеинурии ($p = 0,031$ у мужчин и $0,711$ у женщин), общего билирубина ($p = 0,026$ у мужчин и $0,673$ у женщин), содержания нейтрофилов ($p = 0,038$ у мужчин и $0,577$ у женщин) и лимфоцитов ($p = 0,911$ у мужчин и $0,001$ у женщин), соотношения нейтрофилов к лимфоцитам ($p = 0,153$ у мужчин и $0,002$ у женщин), а также уровня IgM ($p = 0,686$ у мужчин и $0,007$ у женщин) и IgG к SARS-CoV-2 ($p = 0,988$ у мужчин и $0,026$ у женщин) (**рисунок 8**). Это позволяет говорить о гендерной специфичности данных прогностических признаков, причем, не достигая статистической значимости в общей

популяции, протеинурия и низкая интенсивность гуморального иммунного ответа обладают определенной прогностической значимостью у мужчин и женщин соответственно. Кроме того, такой анализ позволил выявить, что нейтрофилия и лимфопения, являющиеся неблагоприятными прогностическими признаками в общей популяции, напрямую не связаны между собой ($r = 0,11$), и в отношении этих признаков правильно говорить не о корреляции, а о гендерной специфичности (у мужчин прогностической значимостью обладает нейтрофилия, а у женщин – лимфопения, а также повышенное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам). Параметры гемостаза при изучении по гендерному признаку статистически значимых разли-

Рисунок 7.

Параметры гемостаза у выживших и умерших пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

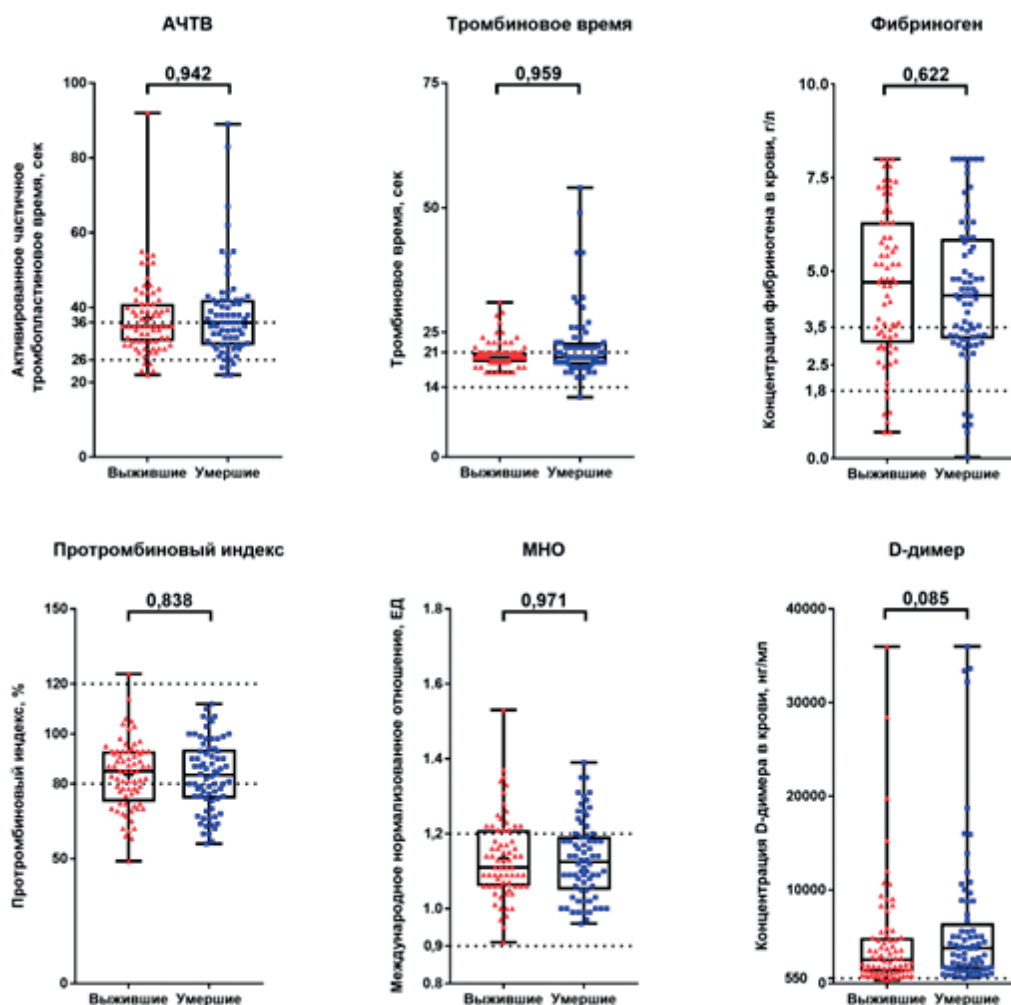


Figure 7.

Parameters of haemostasis in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th–75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values; in the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper reference limit.

Таблица 6.

Расчет отношения шансов летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе их поступления в отделение реанимации в зависимости от параметров гемостаза.

Table 6.

Odds ratio for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit depending on haemostasis parameters.

Параметры гемостаза Haemostasis parameters	Верхний процентиль High percentile	Отношение шансов Odds ratio (high to low percentile)	Доверительный интервал Confidence interval	P
Активированное частичное тромбопластиновое время Activated partial thromboplastin time	Половина Half	1,25	0,65-2,40	0,51
	Терциль Tertile	1,00	0,45-2,23	1,00
	Квартиль Quartile	1,00	0,40-2,52	1,00
Тромбиновое время Thrombin time	Половина Half	0,83	0,42-1,65	0,60
	Терциль Tertile	0,91	0,38-2,15	0,83
	Квартиль Quartile	0,77	0,28-2,10	0,61
Концентрация фибриногена в крови Serum fibrinogen	Половина Half	0,72	0,38-1,38	0,32
	Терциль Tertile	0,85	0,38-1,89	0,68
	Квартиль Quartile	0,80	0,31-2,03	0,64
Протромбиновый индекс Prothrombin time ratio	Половина Half	0,80	0,42-1,54	0,51
	Терциль Tertile	0,78	0,35-1,74	0,54
	Квартиль Quartile	1,00	0,40-2,52	1,00

Концентрация D-димера в крови D-dimer	Половина Half	1,56	0,81-3,02	0,18
	Терциль Tertile	1,65	0,74-3,70	0,22
	Квартиль Quartile	1,96	0,77-5,00	0,16
Международное нормализованное отношение International normalised ratio	Половина Half	0.09	0.56-2.12	0.80
	Терциль Tertile	1.19	0.52-2.70	0.68
	Квартиль Quartile	0.80	0.311-2.03	0.63

чий не имели, что может косвенно говорить о сходных механизмах развития коагуляционных нарушений. Также при изучении гендерных различий расчет отношения шансов продемонстрировал повышенную связь верхнего квартиля концентрации белка в моче и верхнего квартиля молярной концентрации общего

билирубина с риском развития летального исхода у мужчин (таблица 7). У женщин расчет отношения шансов выявил связь нижнего квартиля абсолютного числа лимфоцитов, а также нижнего квартиля коэффициента позитивности IgM и IgG к SARS-CoV-2 с риском летального исхода (таблица 7).

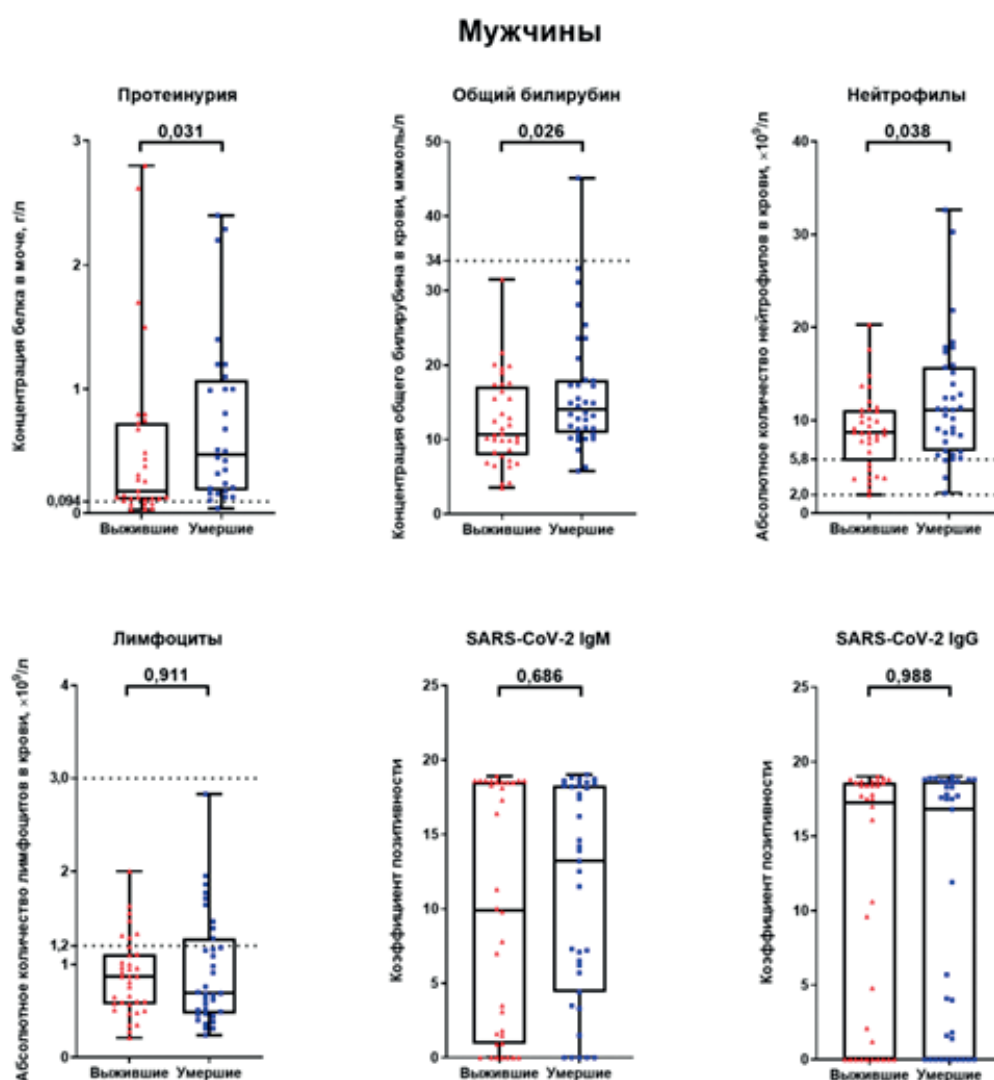


Рисунок 8.

Гендерные различия в параметрах гомеостаза у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Каждая точка на графиках отражает параметры у одного пациента. U-критерий Манна-Уитни, значения P приведены над графиками. Пунктирные линии отражают верхнюю и нижнюю границы физиологических значений. В случае единственной пунктирной линии на графике она отражает верхнюю границу нормы.

Figure 8.

Gender differences in homeostasis parameters in survivors and non-survivors with severe COVID-19. Each dot represents a measurement for one patient. Whiskers indicate range, box bounds indicate 25th–75th percentiles, and centre lines indicate median. Mann-Whitney U-test, P values are provided above the graphs. Dotted lines indicate reference values. Dotted lines indicate reference values; in the case of a single dotted line on the graph, it reflects the upper reference limit.

Женщины

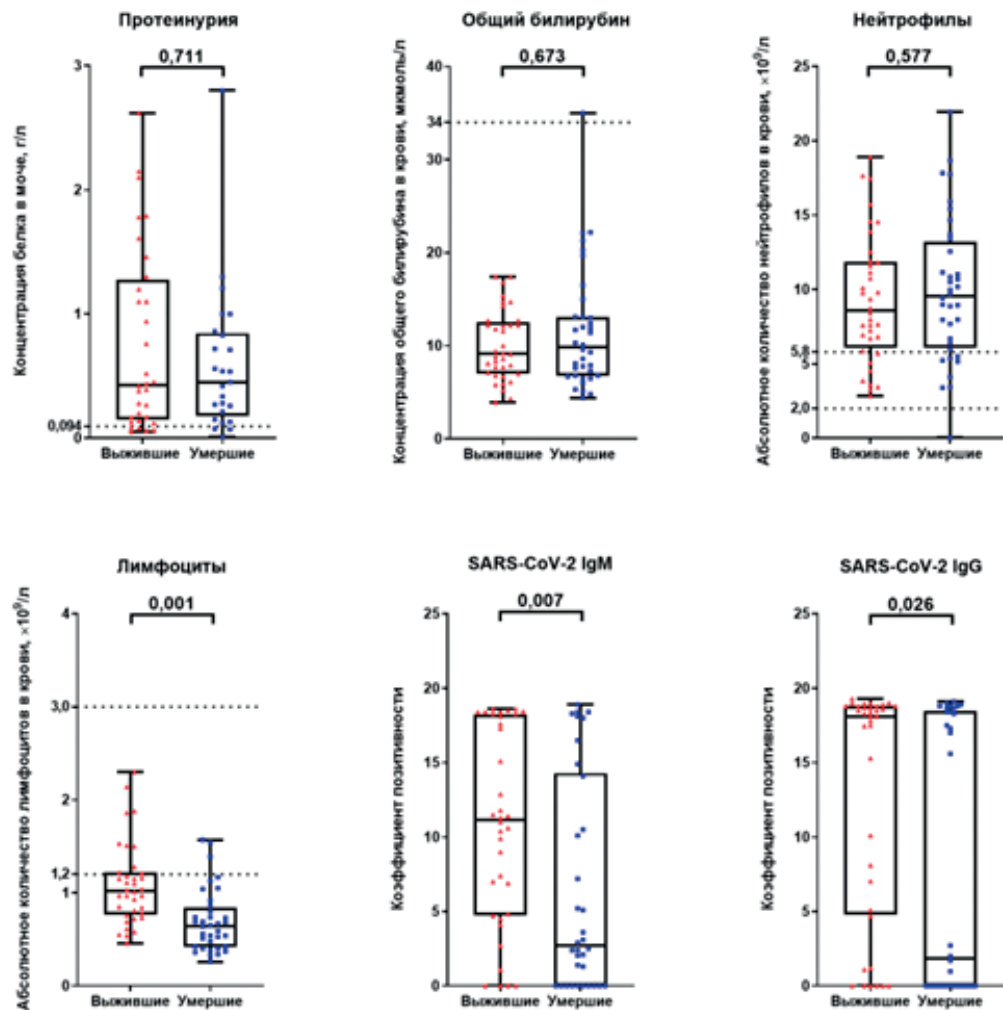


Таблица 7.

Расчет отношения шансов летального исхода у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе их поступления в отделение реанимации в зависимости от параметров гомеостаза у мужчин и женщин.

Table 7.

Odds ratio for death in patients with severe COVID-19 admitted to an intensive care unit depending on homeostasis parameters in men and women.

Параметры гомеостаза Homeostasis parameters	Верхний процентиль High percentile	Отношение шансов Odds ratio (high to low percentile)	Доверительный интервал Confidence interval	P
Мужчины Men				
Концентрация белка в моче Proteinuria	Половина Half	2,59	0,91-7,34	0,07
	Терциль Tertile	3,67	0,96-14,03	0,06
	Квартиль Quartile	7,56	1,50-38,15	0,014
Молярная концентрация общего билирубина крови Total serum bilirubin	Половина Half	2,47	0,96-6,37	0,06
	Терциль Tertile	2,87	0,87-9,45	0,08
	Квартиль Quartile	4,37	1,03-18,63	0,046
Абсолютное количество нейтрофилов в крови Neutrophils	Половина Half	1,87	0,73-4,79	0,19
	Терциль Tertile	0,91	0,28-2,96	0,88
	Квартиль Quartile	2,71	0,71-10,36	0,15
Абсолютное количество лимфоцитов в крови Lymphocytes	Половина Half	0,48	0,18-1,23	0,12
	Терциль Tertile	0,85	0,27-2,63	0,77
	Квартиль Quartile	1,00	0,27-3,72	1,00

Коэффициент позитивности IgM к SARS-CoV-2 Optical density ratio, anti-SARS-CoV-2 IgM	Половина Half	1,69	0,65-4,38	0,28
	Терциль Tertile	1,20	0,37-3,88	0,76
	Квартиль Quartile	1,00	0,24-4,08	1,00
Коэффициент позитивности IgG к SARS-CoV-2 Optical density ratio, anti-SARS-CoV-2 IgG	Половина Half	0,94	0,37-2,43	0,91
	Терциль Tertile	0,71	0,22-2,25	0,56
	Квартиль Quartile	1,00	0,26-3,92	1,00
Женщины Women				
Концентрация белка в моче Proteinuria	Половина Half	1,23	0,43-3,50	0,70
	Терциль Tertile	0,80	0,22-2,95	0,74
	Квартиль Quartile	0,36	0,07-1,91	0,23
Молярная концентрация общего билирубина крови Total serum bilirubin	Половина Half	1,25	0,49-3,15	0,64
	Терциль Tertile	1,00	0,32-3,10	1,00
	Квартиль Quartile	1,26	0,33-4,74	0,74
Абсолютное количество нейтрофилов в крови Neutrophils	Половина Half	1,25	0,50-3,15	0,64
	Терциль Tertile	1,18	0,38-3,67	0,77
	Квартиль Quartile	1,25	0,34-4,64	0,74
Абсолютное количество лимфоцитов в крови Lymphocytes	Половина Half	0,15	0,05-0,41	0,01
	Терциль Tertile	0,11	0,03-0,41	0,01
	Квартиль Quartile	0,06	0,01-0,30	0,001
Коэффициент позитивности IgM к SARS-CoV-2 Optical density ratio, anti-SARS-CoV-2 IgM	Половина Half	0,24	0,09-0,65	0,01
	Терциль Tertile	0,23	0,06-0,79	0,02
	Квартиль Quartile	0,23	0,05-0,96	0,04

Обсуждение

Триггером клинических симптомов и ключевым патофизиологическим процессом при COVID-19 является системная дисфункция эндотелия, поскольку интернализация эндотелиальными клетками SARS-CoV-2 приводит к провоспалительной активации эндотелиальных клеток, выделению ими в микроокружение цитокинов, а при тяжелом нарушении внутриклеточного гомеостаза – к гибели эндотелиоцитов [12]. Прикрепление SARS-CoV-2 к эндотелиальным клеткам опосредовано связыванием вирусного S-белка (вернее, его S1-субъединицы) с мембрансвязанным ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) [8, 12]. После этого S-белок расщепляется на субъединицы S1 и S2 трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS-2) эндотелиальных клеток, что в силу характерной конформации S2-субъединицы облегчает слияние вирусного капсида с мембра-

ной эндотелиальных клеток [8, 12]. Блокирование вирусом ACE2 препятствует расщеплению обладающего вазоконстрикторным действием ангиотензина II в вазодилатирующий пептид ангиотензин 1-7, что приводит к транзиторной артериальной гипертензии [13]. Вызванное интернализацией SARS-CoV-2 повышение экспрессии молекул клеточной адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина на поверхности эндотелиальных клеток способствует адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов, далее инфильтрирующих интиму и выделяющих в микроокружение большое количество провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода [8, 13]. Кроме того, гибель нейтрофилов приводит к формированию нейтрофильных внеклеточных ловушек – сетей деконденсированного хроматина, содержащих миелопероксидазу, нейтрофильную эластазу и другие характерные для нейтрофилов ферменты, кото-

рые также обладают токсическим действием на эндотелиальные клетки [8].

В норме эндотелиальные клетки способствуют сохранению нормального гемостаза за счет поддержания целостности стенки сосуда, экспрессии ингибиторов свертывания крови и тромболитических ферментов, а также наличия механочувствительного гликокаликса [14, 15]. Провоспалительная и протромботическая активация эндотелия в сочетании с гибелью эндотелиальных клеток способствует гиперкоагуляции и активации тромбоцитов [16]. Основными механизмами тромбообразования при COVID-19 являются высвобождение инфицированными эндотелиальными клетками фактора свертывания крови VIII и фактора фон Виллебранда, а также экспрессия тканевого фактора на поверхности активированных эндотелиальных клеток и макрофагов, что инициирует каскады коагуляции и адгезию тромбоцитов на эндотелии [17]. Дополнительным фактором дисфункции эндотелия и связанной с ней коагулопатии является типичный для тяжелого течения COVID-19 цитокиновый шторм, в значительной степени инициируемый патологической активацией эндотелия [17, 18]. Вызываемая SARS-CoV-2 дисфункция эндотелия затрагивает все виды сосудов, результатом чего является развитие системного воспаления, тромбоза сосудов микроциркуляторного русла и, при тяжелом течении заболевания – полиорганной недостаточности [8, 12].

Несмотря на относительную изученность последовательности событий при инфицировании SARS-CoV-2 и развитии COVID-19 на молекулярном и клеточном уровне, клиническая значимость различных патофизиологических процессов и прогностическая мощность клинико-патофизиологических параметров при тяжелом течении COVID-19 остаются не вполне ясными, поскольку в большинстве работ группы умерших и выживших пациентов не являются сопоставимыми по полу и возрасту.

Проведенное исследование показало выраженность метаболических нарушений у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на этапе поступления/перевода в инфекционное отделение реанимации. Одним из основных осложнений COVID-19 является острое поражение почек, опосредованное сосудистым воспалением и сопровождающееся развитием почечной недостаточности, значительно увеличивающей риск летального исхода [8]. Снижение СКФ и разви-

тием протеинурии свидетельствуют о повреждении почечных канальцев и клубочков [8]. Характерное для полиорганной недостаточности нарушение функции почек является значимым фактором риска смерти при тяжелом течении COVID-19 в отделениях интенсивной терапии [8]. Согласно литературным данным, острое повреждение почек наблюдалось более чем у 20% пациентов с COVID-19 и более чем у 50% реанимационных пациентов с этим заболеванием [19]. Пациенты с хронической болезнью почек имеют значительно более высокий риск смерти, а повышенные уровни исходного креатинина в сыворотке или мочевины крови, протеинурия и гематурия являются независимыми факторами риска госпитальной летальности [8]. Полученные в нашем исследовании результаты также свидетельствуют о выраженной патогенетической значимости нарушений почечного гомеостаза при тяжелом течении COVID-19, поскольку практически все отражающие их маркеры (распространенность выраженной хронической болезни почек 3-5 стадий по данным анамнеза, повышение молярной концентрации креатинина и мочевины, снижение СКФ, развитие протеинурии и гематурии) являлись независимыми от возраста предикторами госпитальной смертности. Кроме того, за исключением протеинурии, все данные факторы также не зависели от гендерной принадлежности пациентов.

Тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с развитием нарушений электролитного баланса, в том числе со снижением уровня кальция и фосфора в крови, механизм которого остается неясным [7, 20]. Снижение уровня сывороточного кальция также связывалось с развитием полиорганного поражения, особенно у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [21]. Было отмечено наличие независимой от тяжести течения COVID-19 корреляции между снижением концентрации кальция и повышением уровня одного из основных провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 [21]. Учитывая выделение интерлейкина-6 в системный кровоток артериальными эндотелиальными клетками [22], можно предположить, что электролитные нарушения могут оказывать влияние на развитие дисфункции эндотелия. Тем не менее, в нашем исследовании молярная концентрация общего и ионизированного кальция, а также фосфора не были ассоциированы с повышенным риском летального исхода при тяжелом течении COVID-19.

Другой распространенной коморбидной патологией при COVID-19 является сахарный диабет, связанный с повышенной восприимчивостью к воспалению и сниженным выведением вирусных частиц из крови [23]. Взаимодействуя с другими факторами риска, гипергликемия может усугублять развитие цитокинового шторма и полиорганной недостаточности, тем самым увеличивая риск развития тяжелого течения COVID-19 и летального исхода [24]. В нашем исследовании наличие сахарного диабета не являлось фактором риска смерти при тяжелом течении COVID-19, однако при этом у умерших пациентов чаще наблюдались повышение молярной концентрации глюкозы и лактата в крови, что указывает на патогенетическую роль субклинических нарушений углеводного обмена и кислотно-щелочного дисбаланса при COVID-19.

Лимфопения является характерной особенностью тяжелого течения COVID-19, характеризующейся резким снижением абсолютного количества CD4- и особенно CD8-положительных Т-лимфоцитов [8]. В отсутствие устойчивой активации CD4-положительных Т-клеток (Т-хелперов) В-лимфоциты усиленно продуцируют малоспецифичные поликлональные антитела, которые могут быть неэффективными для нейтрализации SARS-CoV-2; кроме того, при тяжелом течении COVID-19 наблюдается истощение CD8-положительных клеток (Т-киллеров) [8]. Нарушение цитотоксической активности приводит к стойкому выделению вируса, что усиливает активацию тканевых макрофагов и нейтрофилов, приводя к стойкой нейтрофилии и развитию цитокинового шторма [8]. Нейтрофилия, а также высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам являются независимыми факторами риска развития тяжелого течения COVID-19 [8]. В нашем исследовании и лимфопения, и нейтрофилия были идентифицированы в качестве значимых факторов риска летального исхода при тяжелом течении COVID-19, однако оба данных параметра характеризовались гендерной специфичностью – лимфопения была статистически значимым фактором у женщин, а нейтрофилия – у мужчин. Кроме того, более низкий коэффициент позитивности по специфическим антителам (IgM и IgG к SARS-CoV-2) обладал прогностической значимостью именно у женщин, а не у мужчин, и этот феномен, вероятно, может быть связанным именно с лимфопенией.

Под действием цитокинов происходит стимуляция адаптивного иммунного ответа, опосредованного CD4- и CD8-положительными лимфоцитами [8]. Исходя из того, что эстрогены подавляют выброс цитокинов в системный кровоток, можно предположить, что у женщин также подавляется активация лимфоцитов. Это способно объяснить значимое снижение уровня IgM и IgG у умерших женщин в сравнении с умершими мужчинами, что в совокупности со снижением IgM и IgG у умерших женщин в сравнении с выжившими может указывать на коэффициент позитивности по специфическим антителам как потенциально эффективный прогностический маркер летального исхода у женщин. Касательно типов иммунных клеток стоит отметить важность дальнейших сравнительных исследований прогностической мощности нейтрофилии и лимфопении при тяжелом течении COVID-19 у мужчин и женщин, поскольку стабильная связь данных параметров с риском летального исхода в общей популяции маскирует гендерно-специфичные эффекты. Аналогичное утверждение можно также сделать и в отношении протеинурии и молярной концентрации билирубина, существенная прогностическая мощность которых у мужчин обуславливает таковую в общей популяции, при этом для женщин данные факторы, вероятно, не являются прогностически значимыми.

В завершение стоит подчеркнуть важность сопоставимости групп умерших и выживших пациентов по возрасту, что с учетом равной представленности обоих полов предоставляет возможность объективного сопоставления распространенности коморбидных состояний и значений клинико-лабораторных параметров и, соответственно, позволяет провести объективный анализ факторов риска летального исхода. К ограничениям данного исследования, несомненно, можно отнести его одноцентровой характер, а также отсутствие определения более «тонких» патофизиологических маркеров, таких, как интерлейкин-6 в сыворотке крови. В то же время стоит отметить, что разработка применимой в широкой клинической практике шкалы стратификации риска требует относительно дешевых и распространенных методов исследования, к которым, к сожалению, определение интерлейкина-6 на данный момент не относится. В настоящее время планируется проведение ретроспективного многоцентрового исследования в рамках клиник одного города

(Кемерово), на основании которого возможно будет разрабатывать непосредственно прогноз-стическую шкалу как клинический инструмент.

Заключение

Предикторами летального исхода при тя-желом течении COVID-19 являются практи-чески все клинические и параклинические маркеры нарушений почечного гомеоста-за (наличие в анамнезе хронической болез-ни почек 3–5 стадий, снижение СКФ, повы-

шение молярной концентрации креатинина и мочевины крови, протеинурия у мужчин, гематурия), параклинические маркеры нару-шений обмена веществ (повышение моляр-ной концентрации глюкозы крови натошак и лактата, повышенная молярная концентрация общего билирубина у мужчин), нейтрофилия (у мужчин), лимфопения (у женщин), а также сниженный коэффициент позитивности в от-ношении специфических антител (IgM и IgG к SARS-CoV-2) у женщин.

Литература :

1. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ahmed Z, Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health*. 2020;13(12):1833-1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
2. Loffi M, Piccolo R, Regazzoni V, Di Tano G, Moschini L, Robba D, Quinzani F, Esposito G, Franzoni A, Danzi GB. Coronary artery disease in patients hospitalised with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Open Heart*. 2020;7(2):e001428. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001428>
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
5. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Der Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(18):2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
6. Hajra A, Mathai SV, Ball S, Bandyopadhyay D, Veyseh M, Chakraborty S, Lavie CJ, Aronow WS. Management of Thrombotic Complications in COVID-19: An Update. *Drugs*. 2020;80(15):1553-1562. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01377-x>
7. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem*. 2020;57(3):262-265. <https://doi.org/10.1177/0004563220922255>
8. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2021;17(1):46-64. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>
9. Gutmann C, Takov K, Burnap SA, Singh B, Ali H, Theofilatos K, Reed E, Hasman M, Nabeebaccus A, Fish M, McPhail MJ, O'Gallagher K, Schmidt LE, Cassel C, Rienks M, Yin X, Auzinger G, Napoli S, Mujib SF, Trovato F, Sanderson B, Merrick B, Niazi U, Saqi M, Dimitrakopoulou K, Fernández-Leiro R, Braun S, Kronstein-Wiedemann R, Doores KJ, Edgeworth JD, Shah AM, Bornstein SR, Tonn T, Hayday AC, Giacca M, Shankar-Hari M, Mayr M. SARS-CoV-2 RNAemia and proteomic trajectories inform prognostication in COVID-19 patients admitted to intensive care. *Nat Commun*. 2021;12(1):3406. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23494-1>
10. Demichev V, Tober-Lau P, Lemke O, Nazarenko T, Thibeault C, Whitwell H, Röhl A, Freiwald A, Szyrwił L, Ludwig D, Correia-Melo C, Aulakh SK, Helbig ET, Stubbemann P, Lippert LJ, Grüning NM, Blyuss O, Vernardis S, White M, Messner CB, Joannidis M, Sonnweber T, Klein SJ, Pizzini A, Wohlfarter Y, Sahanic S, Hilbe R, Schaefer B, Wagner S, Mittermaier M, Machleidt F, Garcia C, Ruwwe-Glösenkamp C, Lingscheid T, Bosquillon de Jarcy L, Stegemann MS, Pfeiffer M, Jürgens L, Denker S, Zickler D, Enghard P, Zelezniak A, Campbell A, Hayward C, Porteous DJ, Marioni RE, Uhrig A, Müller-Redetzky H, Zoller H, Löffler-Ragg J, Keller MA, Tancevski I, Timms JF, Zaikin A, Hippenstiel S, Ramharter M, Witzenth M, Suttrop N, Lilley K, Mülleder M, Sander LE; PA-COVID-19 Study group, Ralser M, Kurth F. A time-resolved proteomic and prognostic map of COVID-19. *Cell Syst*. 2021;S2405-4712(21)00160-5. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.05.005>
11. Fraser DD, Cepinskas G, Patterson EK, Slessarev M, Martin C, Daley M, Patel MA, Miller MR, O'Gorman DB, Gill SE, Pare G, Prassas I, Diamandis E. Novel Outcome Biomarkers Identified With Targeted Proteomic Analyses of Plasma From Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Explor*. 2020;2(9):e0189. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000189>
12. Varghese PM, Tsolaki AG, Yasmin H, Shastri A, Ferluga J, Vatsish M, Madan T, Kishore U. Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. *Immunobiology*. 2020;225(6):152008. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.152008.020.152008>
13. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652. <https://doi.org/10.3390/cells9071652>
14. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2015;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
15. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2019;17(2):283-294. <https://doi.org/10.1111/jth.14371>
16. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res*. 2020;69(12):1181-1189. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>
17. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation*. 2021;44(1):13-34. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01337-3>
18. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038-3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
19. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, Rimmelé T, Zarbock A, Bell S, Bihorac A, Cantaluppi V, Hoste E, Husain-Syed F, Germain MJ, Goldstein SL, Gupta S, Joannidis M, Kashani K, Koyner JL, Legrand M, Lumlertgul N, Mohan S, Pannu N, Peng Z, Perez-Fernandez XL, Pickkers P, Prowle J, Reis T, Srisawat N, Tolwani A, Vijayan A, Villa G, Yang L, Ronco C, Kellum JA. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(12):747-764. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>
20. Yang C, Ma X, Wu J, Han J, Zheng Z, Duan H, Liu Q, Wu C, Dong Y, Dong L. Low serum calcium and phosphorus and their

- clinical performance in detecting COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(3):1639-1651. <https://doi.org/10.1002/jmv.26515>
21. Zhou X, Chen D, Wang L, Zhao Y, Wei L, Chen Z, Yang B. Low serum calcium: a new, important indicator of COVID-19 patients from mild/moderate to severe/critical. *Biosci Rep.* 2020;40(12):BSR20202690. <https://doi.org/10.1042/BSR20202690>
 22. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Borisov VV, Matveeva VG, Antonova LV, Filip'ev DE, Golovkin AS, Shishkova DK, Burago AY, Frolov AV, Dolgov VY, Efimova OS, Popova AN, Malysheva VY, Vladimirov AA, Sozinov SA, Ismagilov ZR, Russakov DM, Lomzov AA, Pyshnyi DV, Gutakovskiy AK, Zhivodkov YA, Demidov EA, Peltek SE, Dolganyuk VF, Babich OO, Grigoriev EV, Brusina EB, Barbarash OL, Yuzhalin AE. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep.* 2016;6:27255. <https://doi.org/10.1038/srep27255>
 23. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2020;11(5):1104-1114. <https://doi.org/10.1111/jdi.13326>
 24. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021;17(1):11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>

References:

1. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, Abosalif KOA, Ahmed Z, Younas S. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *J Infect Public Health.* 2020;13(12):1833-1839. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.07.014>
2. Loffi M, Piccolo R, Regazzoni V, Di Tano G, Moschini L, Robba D, Quinzani F, Esposito G, Franzoni A, Danzi GB. Coronary artery disease in patients hospitalised with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Open Heart.* 2020;7(2):e001428. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001428>
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239-1242. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
5. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, Biondi-Zoccai G, Brown TS, Der Nigoghossian C, Zidar DA, Haythe J, Brodie D, Beckman JA, Kirtane AJ, Stone GW, Krumholz HM, Parikh SA. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(18):2352-2371. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.031>
6. Hajra A, Mathai SV, Ball S, Bandyopadhyay D, Veyseh M, Chakraborty S, Lavie CJ, Aronow WS. Management of Thrombotic Complications in COVID-19: An Update. *Drugs.* 2020;80(15):1553-1562. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01377-x>
7. Lippi G, South AM, Henry BM. Electrolyte imbalances in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Ann Clin Biochem.* 2020;57(3):262-265. <https://doi.org/10.1177/0004563220922255>
8. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(1):46-64. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>
9. Gutmann C, Takov K, Burnap SA, Singh B, Ali H, Theofilatos K, Reed E, Hasman M, Nabeebaccus A, Fish M, McPhail MJ, O'Gallagher K, Schmidt LE, Cassel C, Rienks M, Yin X, Auzinger G, Napoli S, Mujib SF, Trovato F, Sanderson B, Merrick B, Niazi U, Saqi M, Dimitrakopoulou K, Fernández-Leiro R, Braun S, Kronstein-Wiedemann R, Doores KJ, Edgeworth JD, Shah AM, Bornstein SR, Tonn T, Hayday AC, Giacca M, Shankar-Hari M, Mayr M. SARS-CoV-2 RNAemia and proteomic trajectories inform prognostication in COVID-19 patients admitted to intensive care. *Nat Commun.* 2021;12(1):3406. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-23494-1>
10. Demichev V, Tober-Lau P, Lemke O, Nazarenko T, Thibeault C, Whitwell H, Röhl A, Freiwald A, Szyrwiel L, Ludwig D, Correia-Melo C, Aulakh SK, Helbig ET, Stubbemann P, Lippert LJ, Grüning NM, Blyuss O, Vernardis S, White M, Messner CB, Joannidis M, Sonnweber T, Klein SJ, Pizzini A, Wohlfarter Y, Sahanic S, Hilbe R, Schaefer B, Wagner S, Mittermaier M, Machleidt F, Garcia C, Ruwwe-Glösenkamp C, Lingscheid T, Bosquillon de Jarcy L, Stegemann MS, Pfeiffer M, Jürgens L, Denker S, Zickler D, Enghard P, Zelezniak A, Campbell A, Hayward C, Porteous DJ, Marioni RE, Uhrig A, Müller-Redetzky H, Zoller H, Löffler-Ragg J, Keller MA, Tancevski I, Timms JF, Zaikin A, Hippenstiel S, Ramharter M, Witzernath M, Suttrop N, Lilley K, Müllereder M, Sander LE; PA-COVID-19 Study group, Ralser M, Kurth F. A time-resolved proteomic and prognostic map of COVID-19. *Cell Syst.* 2021;S2405-4712(21)00160-5. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2021.05.005>
11. Fraser DD, Cepinskas G, Patterson EK, Slessarev M, Martin C, Daley M, Patel MA, Miller MR, O'Gorman DB, Gill SE, Pare G, Prasas I, Diamandis E. Novel Outcome Biomarkers Identified With Targeted Proteomic Analyses of Plasma From Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Explor.* 2020;2(9):e0189. <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000189>
12. Varghese PM, Tzolaki AG, Yasmin H, Shastri A, Ferluga J, Vatis M, Madan T, Kishore U. Host-pathogen interaction in COVID-19: Pathogenesis, potential therapeutics and vaccination strategies. *Immunobiology.* 2020;225(6):152008. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.152008>
13. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells.* 2020;9(7):1652. <https://doi.org/10.3390/cells9071652>
14. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0124-z>
15. Iba T, Levy JH. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost.* 2019;17(2):283-294. <https://doi.org/10.1111/jth.14371>
16. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res.* 2020;69(12):1181-1189. <https://doi.org/10.1007/s00011-020-01401-6>
17. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation.* 2021;44(1):13-34. <https://doi.org/10.1007/s10753-020-01337-3>
18. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J.* 2020;41(32):3038-3044. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa623>
19. Nadim MK, Forni LG, Mehta RL, Connor MJ Jr, Liu KD, Ostermann M, Rimmelé T, Zarbock A, Bell S, Bihorac A, Cantaluppi V, Hoste E, Husain-Syed F, Germain MJ, Goldstein SL, Gupta S, Joannidis M, Kashani K, Koyner JL, Legrand M, Lumlertgul N, Mohan S, Pannu N, Peng Z, Perez-Fernandez XL, Pickkers P, Prowle J, Reis T, Sri-sawati N, Tolwani A, Vijayan A, Villa G, Yang L, Ronco C, Kellum JA. COVID-19-associated acute kidney injury: consensus report of the 25th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) Workgroup. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(12):747-764. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-00356-5>
20. Yang C, Ma X, Wu J, Han J, Zheng Z, Duan H, Liu Q, Wu C, Dong Y, Dong L. Low serum calcium and phosphorus and their clinical performance in detecting COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2021;93(3):1639-1651. <https://doi.org/10.1002/jmv.26515>
21. Zhou X, Chen D, Wang L, Zhao Y, Wei L, Chen Z, Yang B. Low serum calcium: a new, important indicator of COVID-19 patients from mild/moderate to severe/critical. *Biosci Rep.* 2020;40(12):BSR20202690. <https://doi.org/10.1042/BSR20202690>
22. Kutikhin AG, Velikanova EA, Mukhamadiyarov RA, Glushkova TV, Borisov VV, Matveeva VG, Antonova LV, Filip'ev DE, Golovkin AS, Shishkova DK, Burago AY, Frolov AV, Dolgov VY, Efimova OS, Pop-

ova AN, Malysheva VY, Vladimirov AA, Sozinov SA, Ismagilov ZR, Russakov DM, Lomzov AA, Pyshnyi DV, Gutakovskiy AK, Zhivodkov YA, Demidov EA, Peltek SE, Dolganyuk VF, Babich OO, Grigoriev EV, Brusina EB, Barbarash OL, Yuzhalin AE. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions. *Sci Rep*. 2016;6:27255. <https://doi.org/10.1038/srep27255>

23. Chee YJ, Tan SK, Yeoh E. Dissecting the interaction between COVID-19 and diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2020;11(5):1104-1114. <https://doi.org/10.1111/jdi.13326>
24. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):11-30. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00435-4>

Сведения об авторах

Осяев Николай Юрьевич, лаборант-исследователь лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6); врач клинической лабораторной диагностики, врач-бактериолог, ГАУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, получение и анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-5186-7873

Иваницова Наталья Владимировна, заведующая экспресс-лабораторией ГАУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: получение и анализ клинико-лабораторных данных.

ORCID: 0000-0003-1127-8684

Вавин Григорий Валерьевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по клинико-диагностической службе ГАУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: получение и анализ клинико-лабораторных данных.

ORCID: 0000-0003-0179-0983

Мозес Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по науке ГАУЗ КО «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: получение и анализ клинико-лабораторных данных.

ORCID: 0000-0002-3269-9018

Груздева Ольга Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией исследования гомеостаза отдела экспериментальной медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: анализ клинико-лабораторных данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-7780-829X

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Статья поступила: 03.11.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Nikolay Yu. Osyayev, MD, Research Technician; Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation); Clinical Laboratory Scientist, Clinical Laboratory, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5186-7873

Dr. Natalia V. Ivannikova, MD, Head of the Express Laboratory, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-1127-8684

Dr. Grigory V. Vavin, MD, PhD, Deputy Chief Executive Officer, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-0179-0983

Prof. Vadim G. Moses, MD, DSc, Professor, Chief Scientific Officer, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-3269-9018

Dr. Olga V. Gruzdeva, MD, DSc, Head of the Laboratory for Homeostasis Research, Division of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-7780-829X

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Received: 03.11.2021

Accepted: 30.11.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-45-53>

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГАЛЕКТИНОВ 1 И 3 ПРИ РАКЕ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ ОПУХОЛИ

КОЛОБОВНИКОВА Ю.В.¹, УРАЗОВА О.И.¹, ПОЛЕТИКА В.С.¹, РЕЙНГАРДТ Г.В.^{1,2*}, РОМАНОВА Е.В.¹, КУРНОСЕНКО А.В.^{1,2}, ДМИТРИЕВА А.И.², ЯНКОВИЧ К.И.², ГРИЩЕНКО М.Ю.²

¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск, Россия

²ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер, г. Томск, Россия

Резюме

Цель. Выявление особенностей экспрессии галектина-1 и галектина-3 в опухолевой ткани и содержания галектинов 1 и 3 в плазме периферической крови во взаимосвязи со степенью дифференцированности и распространения (инвазии) первичной опухоли, наличием метастазов у больных раком толстого кишечника.

Материал и методы. Обследован 81 пациент с диагнозом рак толстого кишечника. Материалом исследования служили образцы тканей толстого кишечника, полученные при операционном вмешательстве, и цельная периферическая кровь. Методом иммуногистохимии оценивали экспрессию опухолевыми клетками галектина-1 и галектина-3 на гистологических препаратах опухолевой ткани. Концентрацию галектинов 1 и 3 в плазме периферической крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Описание анатомического распространения опухоли у пациентов с раком толстого кишечника проводили в соответствии с международной классификацией стадий злокачественных новообразований по системе TNM (7 Edition AJCC, 2009 г.), установление степени дифференцированности опухолевых клеток осуществляли согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению опухолей (Ассоциация онкологов России, 2018). Полученные результаты анализировали статистическими методами.

Результаты. У больных раком толстого кишечника установлено увеличение внутриопухолевой экспрессии галектинов 1 и 3 (в сравнении

с таковой у пациентов с аденомой толстого кишечника), и концентрации данных лектинов в периферической крови (относительно параметров у здоровых доноров). Высокое содержание галектина-1 (внутри опухоли и в крови) у больных колоректальным раком сопряжено с выраженной степенью распространения первичной опухоли (T3, T4) и наличием метастазов (регионарных и отдаленных). Гиперэкспрессия опухолевыми клетками галектина-3 обнаруживается при раке толстого кишечника с низкой степенью дифференцированности новообразования и присутствием лимфогенных метастазов.

Заключение. Связь высокой экспрессии галектинов 1 и 3 в опухолевой ткани и их плазменной концентрации с низкой дифференцированностью, высоким инвазивным и метастатическим потенциалом опухоли свидетельствует об участии лектинов в механизмах прогрессии рака толстого кишечника, и обосновывает возможность их использования в качестве предиктора неблагоприятного прогноза заболевания.

Ключевые слова: галектины, дифференцировка, инвазия, метастазирование, рак толстого кишечника.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (МД-2788.2019.7).

Для цитирования:

Колобовникова Ю.В., Уразова О.И., Полетика В.С., Рейнгардт Г.В., Романова Е.В., Курносенко А.В., Дмитриева А.И., Янкович К.И., Грищенко М.Ю. Особенности экспрессии галектинов 1 и 3 при раке толстого кишечника во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами опухоли. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 45-53. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-45-53>

*Корреспонденцию адресовать:

Рейнгардт Глеб Вадимович, 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, 2, glebreynardt@gmail.com

© Рейнгардт Г.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

GALECTIN-1 AND GALECTIN-3 EXPRESSION IN COLON CANCER AND ITS CORRELATION WITH TUMOR INVASION, DIFFERENTIATION, AND METASTATIC SPREAD

Yulia V. Kolobovnikova¹, Olga I. Urazova¹, Vadim S. Poletika¹, Gleb V. Reyngardt^{1,2**}, Elena V. Romanova¹, Anna V. Kurnosenko^{1,2}, Alla I. Dmitrieva², Kristina I. Yankovich², Maxim Yu. Grishchenko²

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

²Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To study the expression of galectin-1 and galectin-3 in colon cancer and the levels of these proteins in the peripheral blood in relation to the differentiation, invasion, and metastatic dissemination.

Materials and Methods. We examined primary tumors and the corresponding peripheral blood samples from 81 patients with colon cancer. Control group consisted of 49 patients with colon adenoma and 17 healthy volunteers. Expression of galectin-1 and galectin-3 in colon tissue was determined by immunohistochemical staining, while their plasma level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Tumor staging was performed in accordance with the TNM system (AJCC, 2009). Cell differentiation was defined according to the respective clinical guidelines (Russian Cancer Association, 2018).

Results. We detected an elevated expression of galectin-1 and galectin-3 in primary colon cancer

as compared with colon adenoma and higher plasma levels of these proteins in colon cancer patients in comparison with healthy volunteers. High expression of tumor and plasma galectin-1 was associated with higher tumor stage (T3/T4) and the presence of local and distant metastases. Overexpression of galectin-3 in the primary tumor correlated with lower differentiation and lymph node metastasis.

Conclusion. Galectin-1 and galectin-3 are involved in colon cancer progression and might be used as predictors of an adverse outcome.

Keywords: galectin-1, galectin-3, differentiation, invasion, metastasis, colon cancer.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was carried out with the financial support of the Council for Grants of the President of the Russian Federation for State Support of Young Russian Scientists (MD-2788.2019.7).

For citation:

Yulia V. Kolobovnikova, Olga I. Urazova, Vadim S. Poletika, Gleb V. Reyngardt, Elena V. Romanova, Anna V. Kurnosenko, Alla I. Dmitrieva, Kristina I. Yankovich, Maxim Yu. Grishchenko. Galectin-1 and galectin-3 expression in colon cancer and its correlation with tumor invasion, differentiation, and metastatic spread. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 45-53. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-45-53>

****Corresponding author:**

Dr. Gleb V. Reyngardt, 2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation, E-mail: glebreyngardt@gmail.com

© Gleb V. Reyngardt et al.

Введение

Рак толстого кишечника (РТК) наиболее часто встречается среди опухолей желудочно-кишечного тракта и уступает по уровню смертности лишь злокачественным новообразованиям молочной железы и легких [1–3]. Современные подходы к диагностике и лечению распространенных форм РТК не обеспечивают высокой пятилетней выживаемости пациентов, что обуславливает актуальность поиска биомолекул,

способных служить диагностическими и прогностическими маркерами, а также потенциальными мишенями для таргетной терапии данного заболевания [4]. Такими молекулами могут являться галектин-1 и галектин-3 – галактозид-связывающие белки с широким спектром биологического действия, экспрессия которых особенно выражена в опухолевой ткани [5–9].

Согласно данным литературы, гиперэкспрессия галектинов 1 и 3 опухолевыми клет-

ками и элементами опухоль-ассоциированной стромы при злокачественных новообразованиях различной локализации коррелирует с агрессивным течением опухолевого процесса и низкой выживаемостью пациентов [10–13] и может, в том числе, способствовать развитию лекарственной устойчивости к цитостатическим препаратам [6]. Дисбаланс экспрессии опухолевых и циркулирующих галектинов-1,3, ассоциированный с инвазивным и метастатическим потенциалом опухолевых клеток [14–19], позволяет рассматривать данные белки в качестве биомаркеров для диагностики и прогнозирования клинического течения новообразований. В целом сведения литературы, касающиеся особенностей экспрессии галектинов (типы 1 и 3) при РТК, остаются противоречивыми и требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования

Выявление особенностей экспрессии галектина-1 и галектина-3 в опухолевой ткани и содержания галектинов 1 и 3 в плазме периферической крови во взаимосвязи со степенью дифференцированности и распространения (инвазии) первичной опухоли, наличием метастазов у больных раком толстого кишечника.

Материалы и методы

Исследование выполнено в лаборатории клинической и экспериментальной патофизиологии кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН О.И. Уразова) и патологоанатомическом отделении (заведующий – Л.Э. Ерендеева) ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» («ТООД») (главный врач – канд. мед. наук М.Ю. Грищенко). В исследование были включены пациенты (81 человек) с диагнозом РТК (код по МКБ С18-С20) – 36 мужчин и 45 женщин (средний возраст $62,3 \pm 5,3$ лет). Все пациенты находились на лечении в ОГАУЗ «ТООД» (г. Томск). Группу сравнения составили 49 пациентов с аденомой толстого кишечника (АТК) – 22 мужчины и 27 женщин (средний возраст $62,9 \pm 6,0$ лет), контрольную группу – 17 здоровых доноров (8 мужчин и 9 женщин, средний возраст $63,0 \pm 7,3$ лет).

Материалом исследования служили образцы тканей толстого кишечника, полученные при операционном вмешательстве, у больных РТК и АТК, а также цельная периферическая

кровь, полученная из локтевой вены у пациентов с РТК и здоровых доноров (группа здоровья II–IIIa). Критериями исключения пациентов из исследования были: предоперационная лучевая терапия и химиотерапия, новообразования других локализаций, хронические инфекционные, аллергические, аутоиммунные заболевания в стадии обострения, а также отказ от участия в исследовании.

Оценку экспрессии галектина-1 и галектина-3 в опухолевой ткани проводили на парафиновых срезах методом иммуногистохимии с применением антител фирмы «GeneTex» к галектину-1 (поликлональные, рабочее разведение 1:500, кроличьи) и фирмы «Cell Marque» к галектину-3 (клон 9C4, RTU, мышиные). Измерение концентрации галектинов 1 и 3 в плазме крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа, согласно инструкциям производителя тест-систем (BosterBio, США). Для описания распространения опухолевого поражения у пациентов с РТК использовали международную классификацию по системе TNM (7 Edition AJCC, 2009 г.). Разделение злокачественных новообразований толстого кишечника по степени дифференцированности опухолевых клеток выполняли в соответствии с «Клиническими рекомендациями: Рак ободочной кишки и ректосигмоидного отдела (взрослые)» [20]. Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением программы «Statistica for Windows» Version 12.0 («StatSoft Inc.», США). Для сравнения двух независимых выборок использовали непараметрический критерий Манна-Уитни с введением поправки Бенджамина-Хохберга. Результаты статистического анализа считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования

При изучении экспрессии галектинов типа 1 и 3 в опухолевой ткани методом иммуногистохимии у больных РТК и АТК отмечено, что экспрессия исследуемых галектинов регистрировалась на мембране и в цитоплазме опухолевых клеток во всех исследуемых образцах новообразований толстого кишечника.

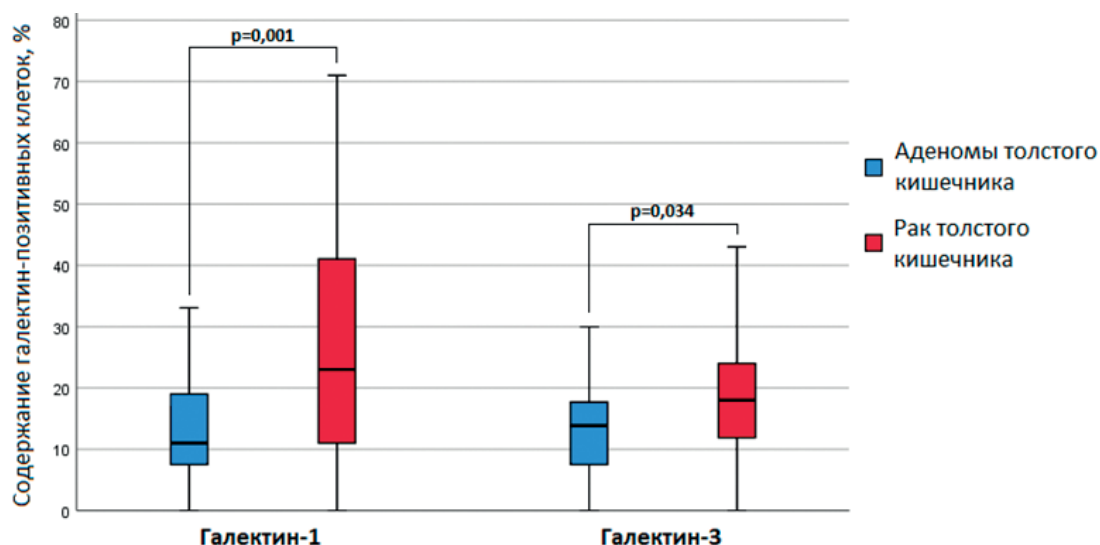
Установлено статистически значимое увеличение (в 2,1 раза) процентного содержания галектин-1-позитивных опухолевых клеток у больных РТК по сравнению с аналогичным показателем у пациентов с АТК (рисунок 1). Сходная тенденция выявлена при сравнитель-

Рисунок 1.

Относительное содержание галектин-1- и галектин-3-позитивных опухолевых клеток (%) у больных раком толстого кишечника

Figure 1.

Proportion of galectin-1- and galectin-3-positive cells in patients with colon cancer and colon adenoma



ном анализе внутриопухолевой экспрессии галектина-3 у пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями толстого кишечника. Относительное содержание опухолевых клеток, экспрессирующих галектин-3, при РТК также достоверно превышало соответствующий параметр у больных АТК (**рисунок 1**).

Наряду с дисбалансом экспрессии внутриопухолевых галектинов-1,3 при РТК в исследовании были зарегистрированы статистически значимые изменения содержания галектинов в крови. Так, у больных РТК концентрация галектина-1 и галектина-3 в плазме периферической крови оказалась выше таковой у здоровых доноров (**рисунок 2**).

Примечательно, что при РТК высокий плазменный уровень галектина-1 был взаимосвязан с относительным содержанием галектин-1-эксп-

прессирующих клеток в опухолевой ткани (коэффициент корреляции $r=0,59$; $p=0,002$).

Для определения значимости галектинов-1,3, как факторов прогнозирования клинического течения РТК, нами была проанализирована взаимосвязь содержания галектинов 1 и 3 в опухолевой ткани и периферической крови с основными клинико-морфологическими показателями новообразования, к которым принято относить степень дифференцированности и распространения первичной опухоли, а также наличие очагов метастазирования.

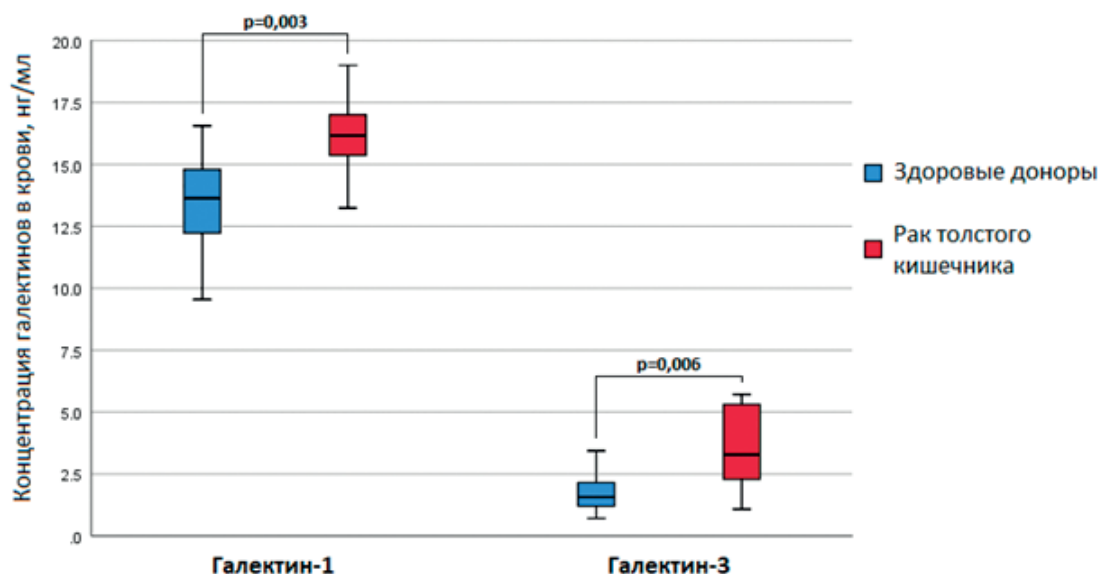
Согласно результатам гистологического исследования, при РТК у 60 пациентов (в 74 % случаев) регистрировалась аденокарцинома высокой и умеренной степени дифференцированности, у 21 пациента (в 25,9 % случаев) был выявлен низкодифференцированный рак. При

Рисунок 2.

Концентрация галектина-1 и галектина-3 в плазме периферической крови (нг/мл) у больных раком толстого кишечника

Figure 2.

Plasma levels (ng/mL) of galectin-1 and galectin-3 in patients with colon cancer and healthy volunteers



Содержание галектина Galectin level		Степень инвазии опухоли Tumor invasion Me (Q ₁ -Q ₃)		Степень дифференцированности опухоли Tumor differentiation Me (Q ₁ -Q ₃)		Регионарные метастазы Local metastasis Me (Q ₁ -Q ₃)	
		T1, T2	T3, T4	Высокая и умеренная High/moderate	Низкая Low	N0	N1, N2
Галектин-1 Galectin-1	В опухоли (% опухолевых клеток) Proportion of positive cells within the primary tumor	13,0 (9,0-19,0)	27,0 (15,0-45,0) p=0,032	20,0 (8,0-41,0)	23,0 (15,0-38,0)	20,0 (9,0-32,0)	38,0 (23,0-55,0) p=0,006
	В крови (нг/мл) Plasma level (ng/mL)	14,83 (13,10-15,84)	16,68 (15,72-17,88) p=0,006	15,58 (14,31-16,83)	17,01 (16,09-19,26)	14,90 (13,17-16,01)	16,59 (16,13-19,00) p=0,021
Галектин-3 Galectin-3	В опухоли (% опухолевых клеток) Proportion of positive cells within the primary tumor	16,0 (6,0-21,5)	17,0 (7,0-24,0)	15,0 (7,0-22,0)	33,5 (17,5-57,5) p=0,038	13,0 (5,0-20,0)	28,0 (17,0-43,0) p=0,001
	В крови (нг/мл) Plasma level (ng/mL)	3,13 (1,24-4,90)	3,63 (2,35-7,86)	2,69 (1,77-4,11)	7,22 (3,41-10,32) p=0,018	3,78 (2,26-7,61)	3,83 (2,42-9,91)

Таблица 1.

Плазменная концентрация (нг/мл) и опухолевая экспрессия (% позитивных клеток) галектина-1 и галектина-3 у больных РТК в зависимости от клинко-морфологических характеристик опухоли

Table 1.

Plasma levels (ng/mL) of galectin-1 and galectin-3 and proportion of galectin-1- and galectin-3-positive cells within the primary tumors in patients with colon cancer depending on TNM stage

этом у пациентов с низкодифференцированным РТК значение внутриопухолевой экспрессии и плазменной концентрации галектина-3 достоверно превышало (более чем в 2 раза) аналогичные параметры у больных с высокодифференцированным колоректальным раком (**таблица 1**).

Сравнительный анализ содержания галектина-1 (внутри опухоли и в крови) при РТК в зависимости от степени дифференцированности опухоли не позволил выявить статистически значимых различий (**таблица 1**).

К клинко-морфологическим характеристикам опухоли относится также степень распространения (инвазии) первичного опухолевого узла, которую оценивают по международной TNM классификации (7 Edition AJCC, 2009 г.). В нашем исследовании у 20 больных РТК (в 24,7 % случаев) распространение первичной опухоли (Т) соответствовало Т1 (прорастание слизистой и подслизистой оболочек) и Т2 (прорастание мышечного слоя), у 61 пациента

с РТК (в 75,3 % случаев) – Т3 (распространение опухоли в субсерозный слой или перитонизированные участки ободочной кишки) и Т4 (распространение в висцеральную брюшину или соседние органы). По результатам сравнительного исследования содержания галектинов 1 и 3 в опухолевой ткани и периферической крови в зависимости от степени инвазии первичной опухоли оказалось, что концентрация галектина-1 в плазме крови и экспрессия галектина-1 в опухолевой ткани при РТК с высокой степенью распространения первичной опухоли (Т3, Т4) достоверно превышали аналогичные параметры у пациентов с менее инвазивным ростом опухоли (Т1, Т2) (**таблица 1**). При этом экспрессия галектина-3 в опухолевой ткани и его концентрация в периферической крови при РТК не зависели от степени выраженности инфильтрирующего роста опухоли и были сопоставимыми (**таблица 1**).

Важным клинко-морфологическим параметром опухолевого процесса является метаста-

зирование. При РТК метастазы регистрируются главным образом в регионарных лимфатических узлах (N1, N2) и лимфоузлах, расположенных по ходу аорты и наружных подвздошных сосудов (M1).

Среди обследованных нами пациентов у 29 (35,8 %) человек были зарегистрированы очаги регионарного метастазирования, у 12 (14,8 %) выявлялись отдаленные метастазы. У больных РТК с регионарными метастазами экспрессия галектина-1 и галектина-3 в опухолевой ткани, а также плазменный уровень галектина-1 значительно превышали аналогичные показатели у больных с колоректальным раком без метастатического поражения (таблица 1). При этом увеличение концентрации циркулирующего в крови галектина-1 было ассоциировано с развитием не только регионарных, но и отдаленных метастазов. Концентрация галектина-1 в плазме периферической крови у больных РТК, сопровождающимся появлением отдаленных метастазов, оказалась равной 18,10 (16,90-19,00) нг/мл, что превышало (в 1,2 раза, $p=0,023$) соответствующий параметр у пациентов без метастазов (15,84 (14,35-16,59) нг/мл).

Обсуждение

Известно, что на поверхности эпителиоцитов слизистой оболочки толстого кишечника присутствуют галектины 1-го и 3-го типов, экспрессия которых может значительно возрастать при опухолевой трансформации клеток [13, 18].

По результатам исследования у больных РТК установлено увеличение как внутриопухолевой экспрессии галектинов 1 и 3 (в сравнении с таковой у больных АТК), так и концентрации данных лектинов в периферической крови (относительно нормальных значений у здоровых доноров). Основными продуцентами галектинов при злокачественных новообразованиях считаются сами опухолевые клетки и элементы микроокружения опухоли [10–12], что согласуется с установленной нами корреляцией между высоким плазменным уровнем галектина-1 и процентным содержанием галектин-1-позитивных опухолевых клеток у больных РТК ($r=0,59$; $p=0,002$). По данным литературы, высокая концентрация галектина-1 в периферической крови у пациентов с колоректальным раком может определять агрессивный характер роста опухоли и неблагоприятное клиническое течение болезни [11]. При злокачественных новообразованиях желудочно-кишечного тракта показана ас-

социация внутриопухолевой гиперэкспрессии галектина-3 со стадией заболевания и наличием очагов метастазирования [18]. В то же время K. Tsuboi et al. (2007), напротив, зарегистрировали дефицит экспрессии галектина-3 в опухолевой ткани при РТК с метастатическим поражением печени [17].

Известно, что галектины могут принимать непосредственное участие в механизмах злокачественной трансформации клеток и инвазии первичной опухоли, а также формировании очагов метастазирования [11].

В результате проведенного нами исследования высокая экспрессия галектина-1 в опухолевой ткани и повышение его плазменного уровня были зарегистрированы при РТК, характеризующемся распространением опухоли на субсерозный слой толстой кишки, появлением регионарных и (в случае циркулирующего галектина-1) отдаленных метастазов. При этом анализ экспрессии в опухолевой ткани галектина-3 позволил выявить взаимосвязь исследуемого показателя с наличием у пациентов очагов регионарного метастазирования.

Рассуждая о механизмах влияния галектинов 1 и 3 на способность опухолевых клеток к инвазивному росту и метастатическому распространению, следует отметить, что галектины способны *in vitro* модулировать адгезию опухолевых клеток к белкам внеклеточного матрикса путем активации MAPK- и PI3K-зависимых механизмов сигнальной трансдукции [21, 22]. По сведениям K. Wu et al. (2013), гиперэкспрессия галектина-3 в *in vitro* культуре клеточной линии колоректального рака индуцировала запуск K-Ras-Raf-Erk1/2-каскада, усиливая метастатическую активность клеток [13]. Показана также галектин-1-опосредованная секреция клетками опухолевого микроокружения протеолитических ферментов, расплавляющих внеклеточные компоненты, облегчая интра- и экстравазацию опухолевых клеток [15, 18]. Вместе с тем галектины-1, 3 обладают проангиогенной активностью и инициируют формирование разветвленной сети кровеносных сосудов в опухолевом очаге [12, 14].

В литературе представлены также сведения о неодинаковой экспрессии галектина-1 и галектина-3 опухолевыми клетками толстого кишечника в зависимости от степени дифференцированности новообразования [11, 15, 19]. Результаты нашего исследования позволили установить значимое увеличение экспрессии галектина-3 в опухолевой ткани и повышение концентрации этого

лектина в периферической крови у пациентов с низкодифференцированным колоректальным раком. Данная особенность, по-видимому, обусловлена действием внутриопухолевой гипоксии, степень которой нарастает по мере снижения дифференцированности клеток опухоли [11].

Заключение

Рак толстого кишечника характеризуется гиперэкспрессией галектинов 1 и 3 в опухолевой

ткани и увеличением их концентрации в плазме периферической крови во взаимосвязи с низкой дифференцированностью и высокой степенью инвазии первичной опухоли, а также появлением очагов регионарного и отдаленного метастазирования. Это позволяет рассматривать повышение содержания галектина-1 и галектина-3 в опухоли и крови при колоректальном раке в качестве предиктора агрессивного течения заболевания.

Литература:

- Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2016;7(3):105-114.
- Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;66(4):683-691. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
- Fung KY, Nice E, Priebe I, Belobrajdic D, Phatak A, Purins L, Tabor B, Pompeia C, Lockett T, Adams TE, Burgess A, Cosgrove L. Colorectal cancer biomarkers: to be or not to be? Cautionary tales from a road well travelled. *World J Gastroenterol.* 2014;20(4):888-98. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i4.888>
- Rabinovich GA, Conejo-García JR. Shaping the Immune Landscape in Cancer by Galectin-Driven Regulatory Pathways. *J Mol Biol.* 2016;428(16):3266-3281. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.03.021>
- Chou FC, Chen HY, Kuo CC, Sytwu HK. Role of Galectins in Tumors and in Clinical Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):430. <https://doi.org/10.3390/ijms19020430>
- Orozco CA, Martinez-Bosch N, Guerrero PE, Vinaixa J, Dalotto-Moreno T, Iglesias M, Moreno M, Djurec M, Poirier F, Gabius HJ, Fernandez-Zapico ME, Hwang RF, Guerra C, Rabinovich GA, Navarro P. Targeting galectin-1 inhibits pancreatic cancer progression by modulating tumor-stroma crosstalk. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(16):E3769-E3778. <https://doi.org/10.1073/pnas.1722434115>
- Dalotto-Moreno T, Croci DO, Cerliani JP, Martinez-Allo VC, Dergan-Dylon S, Méndez-Huergo SP, Stupirski JC, Mazal D, Osinaga E, Toscano MA, Sundblad V, Rabinovich GA, Salatino M. Targeting galectin-1 overcomes breast cancer-associated immunosuppression and prevents metastatic disease. *Cancer Res.* 2013;73(3):1107-17. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2418>
- Méndez-Huergo SP, Blidner AG, Rabinovich GA. Galectins: emerging regulatory checkpoints linking tumor immunity and angiogenesis. *Curr Opin Immunol.* 2017;45:8-15. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.12.003>
- Ebrahim AH, Alalawi Z, Mirandola L, Rakhshanda R, Dahlbeck S, Nguyen D, Jenkins M, Grizzi F, Cobos E, Figueroa JA, Chiriva-Internati M. Galectins in cancer: carcinogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Transl Med.* 2014;2(9):88. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.09.12>
- Zhao XY, Chen TT, Xia L, Guo M, Xu Y, Yue F, Jiang Y, Chen GQ, Zhao KW. Hypoxia inducible factor-1 mediates expression of galectin-1: the potential role in migration/invasion of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis.* 2010;31(8):1367-75. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg116>
- Tang D, Gao J, Wang S, Ye N, Chong Y, Huang Y, Wang J, Li B, Yin W, Wang D. Cancer-associated fibroblasts promote angiogenesis in gastric cancer through galectin-1 expression. *Tumour Biol.* 2016;37(2):1889-99. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3942-9>
- Wu R, Wu T, Wang K, Luo S, Chen Z, Fan M, Xue D, Lu H, Zhuang Q, Xu X. Prognostic significance of galectin-1 expression in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2018;18:108. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0607-y>
- Barrow H, Guo X, Wandall HH, Pedersen JW, Fu B, Zhao Q, Chen C, Rhodes JM, Yu LG. Serum galectin-2, -4, and -8 are greatly increased in colon and breast cancer patients and promote cancer cell adhesion to blood vascular endothelium. *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):7035-46. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1462>
- Bacigalupo ML, Carabias P, Troncoso MF. Contribution of galectin-1, a glycan-binding protein, to gastrointestinal tumor progression. *World J Gastroenterol.* 2017;23(29):5266-5281. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i29.5266>
- Califice S, Castronovo V, Bracke M, van den Brûle F. Dual activities of galectin-3 in human prostate cancer: tumor suppression of nuclear galectin-3 vs tumor promotion of cytoplasmic galectin-3. *Oncogene.* 2004;23(45):7527-36. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207997>
- Tsuboi K, Shimura T, Masuda N, Ide M, Tsutsumi S, Yamaguchi S, Asao T, Kuwano H. Galectin-3 expression in colorectal cancer: relation to invasion and metastasis. *Anticancer Res.* 2007;27(4B):2289-2296.
- Endo K, Kohnoe S, Tsujita E, Watanabe A, Nakashima H, Baba H, Maehara Y. Galectin-3 expression is a potent prognostic marker in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2005;25(4):3117-3121.
- Zhao Q, Barclay M, Hilken J, Guo X, Barrow H, Rhodes JM, Yu LG. Interaction between circulating galectin-3 and cancer-associated MUC1 enhances tumour cell homotypic aggregation and prevents anoikis. *Mol Cancer.* 2010;9:154. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-154>
- Злокачественные образования ободочной кишки и ректосигмоидного отдела. Клинические рекомендации. 2020. Ссылка активна на 30.09.2021. http://www.oncology.ru/association/clinicalguidelines/2018/rak_obodochnoy_kishki_pr2018.pdf
- Shimura T, Shibata M, Gonda K, Nakajima T, Chida S, Noda M, Suzuki S, Nakamura I, Ohki S, Takenoshita S. Association between circulating galectin-3 levels and the immunological, inflammatory and nutritional parameters in patients with colorectal cancer. *Biomed Rep.* 2016;5(2):203-207. <https://doi.org/10.3892/br.2016.696>
- Horiguchi N, Arimoto K, Mizutani A, Endo-Ichikawa Y, Nakada H, Taketani S. Galectin-1 induces cell adhesion to the extracellular matrix and apoptosis of non-adherent human colon cancer Colo201 cells. *J Biochem.* 2003;134(6):869-874. <https://doi.org/10.1093/jb/mvg213>

References:

- Marley AR, Nan H. Epidemiology of colorectal cancer. *Int J Mol Epidemiol Genet.* 2016;7(3):105-114.
- Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut.* 2017;66(4):683-691. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310912>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.

4. Fung KY, Nice E, Priebe I, Belobrajdic D, Phatak A, Purins L, Tabor B, Pompeia C, Lockett T, Adams TE, Burgess A, Cosgrove L. Colorectal cancer biomarkers: to be or not to be? Cautionary tales from a road well travelled. *World J Gastroenterol.* 2014;20(4):888-98. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i4.888>
5. Rabinovich GA, Conejo-García JR. Shaping the Immune Landscape in Cancer by Galectin-Driven Regulatory Pathways. *J Mol Biol.* 2016;428(16):3266-3281. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2016.03.021>
6. Chou FC, Chen HY, Kuo CC, Sytwu HK. Role of Galectins in Tumors and in Clinical Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2018;19(2):430. <https://doi.org/10.3390/ijms19020430>
7. Orozco CA, Martinez-Bosch N, Guerrero PE, Vinaixa J, Dalotto-Moreno T, Iglesias M, Moreno M, Djurec M, Poirier F, Gabius HJ, Fernandez-Zapico ME, Hwang RF, Guerra C, Rabinovich GA, Navarro P. Targeting galectin-1 inhibits pancreatic cancer progression by modulating tumor-stroma crosstalk. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018;115(16):E3769-E3778. <https://doi.org/10.1073/pnas.1722434115>
8. Dalotto-Moreno T, Croci DO, Cerliani JP, Martinez-Allo VC, Dergan-Dylon S, Méndez-Huergo SP, Stupirski JC, Mazal D, Osinaga E, Toscano MA, Sundblad V, Rabinovich GA, Salatino M. Targeting galectin-1 overcomes breast cancer-associated immunosuppression and prevents metastatic disease. *Cancer Res.* 2013;73(3):1107-17. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-2418>
9. Méndez-Huergo SP, Blidner AG, Rabinovich GA. Galectins: emerging regulatory checkpoints linking tumor immunity and angiogenesis. *Curr Opin Immunol.* 2017;45:8-15. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2016.12.003>
10. Ebrahim AH, Alalawi Z, Mirandola L, Rakhshanda R, Dahlbeck S, Nguyen D, Jenkins M, Grizzi F, Cobos E, Figueroa JA, Chiriva-Internati M. Galectins in cancer: carcinogenesis, diagnosis and therapy. *Ann Transl Med.* 2014;2(9):88. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.09.12>
11. Zhao XY, Chen TT, Xia L, Guo M, Xu Y, Yue F, Jiang Y, Chen GQ, Zhao KW. Hypoxia inducible factor-1 mediates expression of galectin-1: the potential role in migration/invasion of colorectal cancer cells. *Carcinogenesis.* 2010;31(8):1367-75. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgq116>
12. Tang D, Gao J, Wang S, Ye N, Chong Y, Huang Y, Wang J, Li B, Yin W, Wang D. Cancer-associated fibroblasts promote angiogenesis in gastric cancer through galectin-1 expression. *Tumour Biol.* 2016;37(2):1889-99. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3942-9>
13. Wu R, Wu T, Wang K, Luo S, Chen Z, Fan M, Xue D, Lu H, Zhuang Q, Xu X. Prognostic significance of galectin-1 expression in patients with cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int.* 2018;18:108. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0607-y>
14. Barrow H, Guo X, Wandall HH, Pedersen JW, Fu B, Zhao Q, Chen C, Rhodes JM, Yu LG. Serum galectin-2, -4, and -8 are greatly increased in colon and breast cancer patients and promote cancer cell adhesion to blood vascular endothelium. *Clin Cancer Res.* 2011;17(22):7035-46. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1462>
15. Bacigalupo ML, Carabias P, Troncoso MF. Contribution of galectin-1, a glycan-binding protein, to gastrointestinal tumor progression. *World J Gastroenterol.* 2017;23(29):5266-5281. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i29.5266>
16. Califice S, Castronovo V, Bracke M, van den Brûle F. Dual activities of galectin-3 in human prostate cancer: tumor suppression of nuclear galectin-3 vs tumor promotion of cytoplasmic galectin-3. *Oncogene.* 2004;23(45):7527-36. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1207997>
17. Tsuboi K, Shimura T, Masuda N, Ide M, Tsutsumi S, Yamaguchi S, Asao T, Kuwano H. Galectin-3 expression in colorectal cancer: relation to invasion and metastasis. *Anticancer Res.* 2007;27(4B):2289-2296.
18. Endo K, Kohnoe S, Tsujita E, Watanabe A, Nakashima H, Baba H, Maehara Y. Galectin-3 expression is a potent prognostic marker in colorectal cancer. *Anticancer Res.* 2005;25(4):3117-3121.
19. Zhao Q, Barclay M, Hilken J, Guo X, Barrow H, Rhodes JM, Yu LG. Interaction between circulating galectin-3 and cancer-associated MUC1 enhances tumour cell homotypic aggregation and prevents anoikis. *Mol Cancer.* 2010;9:154. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-9-154>
20. Zlokachestvennye obrazovaniya obodochnoy kishki i rektosigmoidnogo otdela. Klinicheskie rekomendatsii. 2020. (In Russ). Available at: http://www.oncology.ru/association/clinicalguidelines/2018/rak_obodochnoy_kishki_pr2018.pdf. Accessed: 30 November, 2021.
21. Shimura T, Shibata M, Gonda K, Nakajima T, Chida S, Noda M, Suzuki S, Nakamura I, Ohki S, Takenoshita S. Association between circulating galectin-3 levels and the immunological, inflammatory and nutritional parameters in patients with colorectal cancer. *Biomed Rep.* 2016;5(2):203-207. <https://doi.org/10.3892/br.2016.696>
22. Horiguchi N, Arimoto K, Mizutani A, Endo-Ichikawa Y, Nakada H, Taketani S. Galectin-1 induces cell adhesion to the extracellular matrix and apoptosis of non-adherent human colon cancer Colo201 cells. *J Biochem.* 2003;134(6):869-874. <https://doi.org/10.1093/jb/mvg213>

Сведения об авторах

Колобовникова Юлия Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, д. 2).

Вклад в статью: идея исследования, интерпретация данных, написание рукописи.

ORCID: 0000-0001-7156-2471

Уразова Ольга Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующая кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, д. 2).

Вклад в статью: критический анализ и утверждение рукописи для публикации.

ORCID: 0000-0002-9457-8879

Полетика Вадим Сергеевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, д. 2).

Вклад в статью: интерпретация данных, написание рукописи.

ORCID: 0000-0002-2005-305X

Authors

Prof. Yulia V. Kolobovnikova, MD, DSc, Professor of the Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-7156-2471

Prof. Olga I. Urazova, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Head of Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9457-8879

Dr. Vadim S. Poletika, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2005-305X

Dr. Gleb V. Reyngardt, MD, PhD Student, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation); Oncologist, Department of Anticancer Therapy, Tomsk Regional Oncology Center (115, Lenina Prospect, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: provided the medical care; collected the data; wrote the manuscript.

Рейнгардт Глеб Вадимович, аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, д. 2); врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: обследование пациентов, сбор данных, написание рукописи.

ORCID: 0000-0003-3148-0900

Романова Елена Викторовна, старший преподаватель кафедры микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, д. 2).

Вклад в статью: анализ данных.

ORCID: 0000-0002-8769-5743

Курносенко Анна Васильевна, аспирант кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, д. 2); врач-радиотерапевт радиотерапевтического отделения ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: сбор данных, статистический анализ данных.

ORCID: 0000-0002-3210-0298

Дмитриева Алла Ивановна, доктор медицинских наук, и.о. заведующего клинико-диагностической лабораторией ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: сбор данных, анализ данных.

ORCID: 0000-0002-5247-9872

Янкович Кристина Игоревна, кандидат медицинских наук, врач клинико-диагностической лаборатории ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: сбор данных, анализ данных.

ORCID: 0000-0001-8893-0939

Грищенко Максим Юрьевич, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением, главный врач ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, д. 40).

Вклад в статью: обследование пациентов, сбор данных.

ORCID: 0000-0002-0961-7336

ORCID: 0000-0003-3148-0900

Dr. Elena V. Romanova, MD, Senior Lecturer, Department of Microbiology and Virology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract, Tomsk, Russian Federation, 634050).

Contribution: performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-8769-5743

Dr. Anna V. Kurnosenko, MD, PhD Student, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University (2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation); Radiotherapist, Department of Radiotherapy, Tomsk Regional Oncology Center (115, Lenina Prospect, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-3210-0298

Dr. Alla I. Dmitrieva, MD, DSc, Clinical Laboratory Scientist, Clinical Laboratory, Tomsk Regional Oncology Center (115, Lenina Prospect, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0002-5247-9872

Dr. Kristina I. Yankovich, MD, PhD, Clinical Laboratory Scientist, Clinical Laboratory, Tomsk Regional Oncology Center (115, Lenina Prospect, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0001-8893-0939

Dr. Maxim Yu. Grishchenko, MD, PhD, Chief Physician, Head of the Oncology Department, Tomsk Regional Oncology Center (115, Lenina Prospect, Tomsk, 634050, Russian Federation).

Contribution: provided the medical care; collected the data.

ORCID: 0000-0002-0961-7336

Статья поступила: 24.11.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Received: 24.11.2021

Accepted: 30.11.2021

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-54-66>

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕРОТИПОВ *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ УНИВЕРСАЛЬНОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

ПРОТАСОВА И.Н.^{1*}, СИДОРЕНКО С.В.², ФЕЛЬДБЛЮМ И.В.³, БАХАРЕВА Н.В.⁴

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск, Россия

²ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», г. Санкт-Петербург, Россия

³ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Россия

⁴КГАУЗ «Красноярский краевой Центр профилактики и борьбы со СПИД» г. Красноярск, Россия

Резюме

Цель. Изучение влияния специфической профилактики пневмококковой инфекции на эпидемиологию серотипов *Streptococcus pneumoniae*.

Материалы и методы. За 2011–2019 гг. проведено обследование на носительство *Streptococcus pneumoniae* 1852 здоровых детей, из них 1354 – в возрасте до 5 лет и 498 – в возрасте от 6 до 17 лет. До начала массовой иммунизации (2011–2014 гг.) было обследовано 539 человек, на фоне иммунизации (2015–2019 гг.) – 1313 человек. Выделенные культуры пневмококка подвергались серотипированию с помощью мультиплексной ПЦР.

Результаты. Структура серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей до 5 лет и детей 6–17 лет различалась. В младшей возрастной группе преобладали серотипы 23F, 19F, 19A, 6AB, 15BC. В группе детей 6–7 лет, наряду с пневмококками 19F, 6AB и 6CD, часто встречались серотипы с выраженной капсулой – 3 и 33AF/37, относящиеся к 9-й серогруппе (9AV и 9LN), а также «нетипируемые» штаммы. На фоне вакцинопрофилактики произошло существенное снижение доли носительства *Streptococcus pneumoniae* среди детей в возрасте

до 5 лет – с 41,5 до 19,2%. Среди старших детей носительство также несколько уменьшилось (с 13,5 до 9%). На фоне иммунизации наблюдалось изменение структуры серотипов популяции пневмококков, более выраженное среди детей до 5 лет: снижение частоты встречаемости «вакцинных» серотипов и увеличение доли «невакцинных». Установлено уменьшение распространенности пневмококков 23F и 19A при одновременном увеличении доли 11AD и появлении серотипов, не встречавшихся ранее: 8, 10A, 17F, 22F, 24ABF, 34, 39 и других.

Заключение. Массовая иммунизация детей раннего возраста обусловила снижение уровня носительства *Streptococcus pneumoniae* среди привитых и не привитых детей и существенно изменила структуру серотипов циркулирующих штаммов пневмококка. Установленный эффект «замещения серотипов» диктует необходимость совершенствования микробиологического мониторинга *Streptococcus pneumoniae* в системе эпидемиологического надзора за пневмококковой инфекцией.

Ключевые слова: пневмококк, носительство, дети, серотипы, вакцинация.

Конфликт интересов

Конфликт интересов авторами не заявлен.

Для цитирования:

Протасова И. Н., Сидоренко С. В., Фельдблум И. В., Бахарева Н. В. Эпидемиология серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей на фоне универсальной вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 54–66. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-54-66>

*Корреспонденцию адресовать:

Протасова Ирина Николаевна, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, E-mail: ovsyanka802@gmail.com

© Протасова И. Н. и др.

Источник финансирования

Финансирование проведенных исследований осуществлялось частично из следующих источников:

– Государственное задание МЗ РФ «Молекулярно-генетические основы антибиотикорезистентности и патогенности актуальных нозокомиальных и внебольничных возбудителей гнойно-воспалительных заболеваний» (2015–2018 гг.), регистрационный номер НИ-ОКТР 117060810032-3;

– многоцентровое проспективное исследование особенностей пневмококковой инфекции в Российской Федерации (программа SAPIENs), 2016–2018 гг. Пожертвователю на исследование – Благотворительный фонд Ростроповича–Вишневецкой «Во имя здоровья и будущего детей»;

– финансирование исследований также частично осуществлялось за счет внебюджетных средств ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава РФ и за счет личных средств авторов.

ORIGINAL RESEARCH

EPIDEMIOLOGY OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE SEROTYPES IN CHILDREN BEFORE AND AFTER PNEUMOCOCCAL VACCINATION

IRINA N. PROTASOVA^{1**}, SERGEY V. SIDORENKO², IRINA V. FELDBLUM³, NATALIA V. BAKHAREVA⁴

¹Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, St. Petersburg, Russian Federation

³Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

⁴Krasnoyarsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To investigate how the pneumococcal vaccination affects the distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes.

Materials and Methods. In 2011–2019, 1,852 healthy children (1,354 aged ≤ 5 years and 480 aged from 6 to 17 years) were examined for the nasopharyngeal pneumococcal carriage. Of them, 539 children were tested before the start of pneumococcal vaccination (2011–2014), while 1,313 were tested during the vaccine campaign (2015–2019). Pneumococcal strains were serotyped using multiplex polymerase chain reaction.

Results. *Streptococcus pneumoniae* serotype distribution considerably differed between children ≤ 5 and 6–17 years of age. Serotypes 23F, 19F, 19A, 6AB, and 15BC were prevalent in children ≤ 5 years of age while the older children were

characterised by a high prevalence of capsular serotypes (3 and 33AF/37), serogroup 9 (9AV and 9LN), non-typeable streptococci, as well as 19F, 6AB and 6CD serotypes. Vaccination was associated with a significantly decreased prevalence of *Streptococcus pneumoniae* carriage (from 41.5% to 19.2%) among children ≤ 5 years of age, while this reduction was less pronounced (from 13.5 to 9.0%) in older children. Vaccination led to the shift in the distribution of pneumococcal serotypes towards an increased prevalence of non-vaccine serotypes that was particularly prominent in children ≤ 5 years of age. In particular, vaccination reduced the prevalence of 23F and 19A pneumococcal serotypes but heightened prevalence of 11AD serotype and to the appearance of previously undetected serotypes such as 8, 10A, 17F, 22F, 24ABF, 34, and 39.

◀ English

For citation:

Irina N. Protasova, Sergey V. Sidorenko, Irina V. Feldblum, Natalia V. Bakhareva. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* serotypes in children before and after pneumococcal vaccination. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 54–66. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-54-66>

****Corresponding author:**

Dr. Irina N. Protasova, 1 Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, E-mail: ovsyanka802@gmail.com
© Irina N. Protasova et al.

Conclusion. Pneumococcal vaccination decreased prevalence of pneumococcal carriage, yet causing a serotype replacement effect requiring improved microbiological monitoring in children of all age groups.

Keywords: *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal carriage, children, pneumococcal serotypes, pneumococcal vaccination.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The research was financially supported by:

Ministry of Health of the Russian Federation (State Task “Molecular genetic basis of antibiotic resistance and pathogenicity of actual nosocomial and community-acquired pathogens of pyoinflammatory diseases” (2015-2018)), R&D registration number 117060810032-3.

Rostropovich-Vishnevskaya Foundation (Multicenter study “Scientific Assessment of Pneumococcal Infection Epidemiology Networks (SAPI-ENs)”, 2016-2018)

Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University.

Введение

Инфекционные заболевания, вызываемые пневмококком, являются глобальной проблемой ввиду широкой распространенности и высокого патогенного потенциала *Streptococcus pneumoniae*. Данный микроорганизм присутствует в носоглотке 40–60% детей и 5–30% взрослых [1–3]. Распространенность носительства в различных возрастных группах зависит от семейного, социального статуса, состояния здоровья и других факторов: в детском возрасте доля носителей выше среди воспитанников организованных коллективов (детские сады, интернаты, дома ребенка).

Несмотря на то, что колонизация носоглотки пневмококком не всегда предшествует развитию заболевания, носительство, как правило, является начальным этапом инфекционного процесса [4, 5]. Кроме того, именно носитель *Streptococcus pneumoniae* является наиболее значимой категорией источника возбудителя инфекции при пневмококковой инфекции [6].

В качестве пускового фактора развития пневмококковых заболеваний обычно выступает острая респираторная вирусная инфекция. Поражение вирусом эпителия дыхательных путей способствует интенсивной колонизации и инвазии бактерий, в том числе их аспирации в альвеолы [7]. Распространение *Streptococcus pneumoniae* в пределах дыхательных путей приводит к развитию неинвазивных (поверхностных) воспалительных заболеваний – синусита, среднего отита, конъюнктивита, острого бронхита, внебольничной (небактериальной) пневмонии. Инвазивными пневмококковыми заболеваниями являются менингит, пневмония с бактериемией, септицемия, эндокардит, артрит и другие. Инвазивные инфекции отличаются высокой летальностью и большим количеством осложнений [6, 8].

Основной мерой борьбы с пневмококковыми заболеваниями является вакцинопрофилактика, что обусловлено не только их высокой распространенностью и многообразием клинических форм, высокой инвалидностью и летальностью, но и неконтролируемостью путей передачи в сочетании с отсутствием возможности эффективного воздействия на источник возбудителя инфекции.

Универсальная иммунизация детей и взрослых из групп риска против пневмококковой инфекции (ПИ) в Российской Федерации началась в конце 2014 г. с применением 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины (ПКВ13) [6, 9, 10]. К 2019 г. доля детей, своевременно получивших вакцинацию против ПИ (т.е., в возрасте до 1 года), составила 94%, превысив 90%-й порог в большинстве федеральных округов [11].

Как правило, длительность массового применения пневмококковых вакцин ограничена в связи с разнообразием серотипов *Streptococcus pneumoniae* (в настоящее время их насчитывается 100) и возможностью их «переключения» – элиминации «вакцинных» типов и замещения их на «невакцинные» [12, 13]. В результате специфической профилактики в популяции пневмококков неизбежно происходит изменение серотипового пейзажа. Данная проблема требует проведения эпидемиологического и микробиологического мониторинга с целью своевременной коррекции и смены применяемых вакцин. В Российской Федерации исследования по оценке серотипового состава циркулирующих пневмококков и его изменению на фоне проводимой вакцинопрофилактики весьма малочисленны и не интегрированы в эпидемиологию пневмококковой инфекции.

Цель исследования

Изучение влияния специфической профи-

лактики пневмококковой инфекции на эпидемиологию серотипов *Streptococcus pneumoniae*.

Материалы и методы

Для сравнительной оценки структуры серотипов пневмококков было обследовано 1354 здоровых ребенка в возрасте от 2 мес. до 5 лет 11 мес. 29 дней, а также 498 здоровых детей в возрасте от 6 до 17 лет 30 мес. 29 дней. Критериями включения являлись: отсутствие инфекционных заболеваний на момент обследования, наличие информированного согласия, подписанного родителем или законным представителем ребенка, не достигшего 15 лет, или самим ребенком в возрасте 15 лет и старше.

Часть детей – 354 ребенка в возрасте до 5 лет и 185 детей в возрасте 6–17 лет – была обследована до начала массовой иммунизации против ПИ в рамках национального календаря (довакцинальный период, 2011–2014 гг.).

Остальные дети – 1000 детей в возрасте до 5 лет и 313 детей в возрасте 6–17 лет – были обследованы на фоне проведения массовой иммунизации против ПИ (поствакцинальный период, 2015–2019 гг.).

Проведение исследований одобрено локальным этическим комитетом КрасГМУ №№ 2/2011 от 19.05.2011 г., 59/2014 от 02.12.2014 г. и 69/2016 от 28.04.2016 г.

У детей в возрасте до 5 лет мазки забирались из носоглотки, у детей старшего возраста – из ротоглотки. Забор материала производился с использованием транспортных систем со средой Эймса (HiMedia, Индия или Соран, Италия). Образцы хранились при температуре 20–25 °С в пределах 48 часов.

Посев материала производился методом «секторных посевов» на Columbia Agar (Bio-Rad, Франция) с добавлением 5% крови барана или лошади. Культивирование и идентификация *Streptococcus pneumoniae* производились согласно методическим рекомендациям [14].

Для выделения геномной ДНК штаммы *Streptococcus pneumoniae* культивировали на 5-процентном колумбийском агаре с кровью барана в атмосфере CO₂ в течение 18–24 часов. ДНК выделяли кипячением: в 700 мкл стерильной деионизированной воды суспендировали полную микробиологическую петлю чистой культуры. Пробирку с суспензией инкубировали в термостате 10 мин при температуре 100 °С, затем охлаждали на льду в течение 10 мин и центрифугировали на центрифуге Eppendorf

MiniSpin Plus (Германия) при 10000–12000 оборотов в течение 10 мин.

Все выделенные культуры анализировали на наличие *cpsA* (фрагмент гена, кодирующего синтез капсулы) и *lytA* (фрагмент гена, кодирующего пневмококковый аутолизин) с помощью традиционной ПЦР [15]. В реакционную смесь добавляли 8 мкл деионизированной воды, 10 мкл пневмококковой ДНК, по 1 мкл прямого и обратного праймера и 5 мкл готовой окрашенной ПЦР-смеси «ScreenMix-HS» (ЗАО Евrogen, Россия). Реакцию проводили на амплификаторах Applied Biosystems (Thermo Fisher Scientific, США) и Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Протокол амплификации: предварительный прогрев системы 95 °С – 3 мин, далее 35 циклов: 95 °С – 10 с, 56 °С – 15 с, 72 °С – 10 с; достройка цепей 72 °С – 2 мин. Продукты амплификации детектировали в 1,5% агарозном геле (Sigma, США) с последующей визуализацией бромистым этидием (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) при УФ-излучении (λ=310 нм) в трансиллюминаторе Molecular Imager® Gel Doc XR System (Bio-Rad, США). Размеры ПЦР-продуктов определяли сравнением с маркером молекулярных масс (100 bp DNA Ladder; Евrogen, Россия).

Серотип *Streptococcus pneumoniae* определяли с помощью мультиплексной ПЦР, используя 40 пар праймеров [16]. В реакционную смесь добавляли 10 мкл пневмококковой ДНК, по 1 мкл прямого и обратного праймера (всех, входящих в состав сета), 5 мкл готовой окрашенной ПЦР-смеси «ScreenMix-HS» (ЗАО Евrogen, Россия) и деионизированную воду до достижения объема 25 мкл. Реакции каждого сета ставили последовательно до появления положительного результата. Протокол амплификации был аналогичен описанному выше. Детекцию проводили электрофорезом в 1,5% агарозном геле с последующей визуализацией бромистым этидием.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программ Microsoft Excel 2007 и StatPlus Pro (Build 6.9.1.0/Core 6.9.0.28215). Количественные признаки были представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Стандартное отклонение рассчитывалось по формуле ,

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - x_{cp})^2}{n - 1}}$$

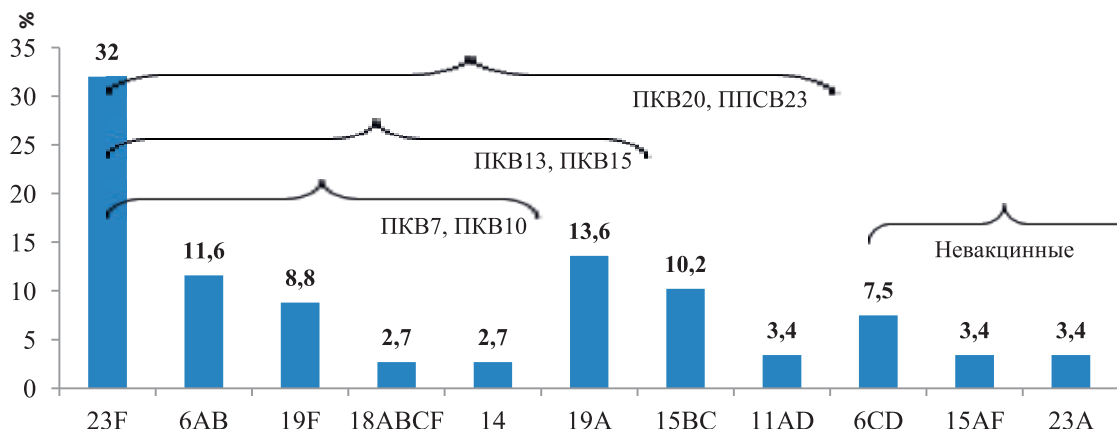
где S — стандартное отклонение, n — размер выборки, x_i — величина отдельного значения выборки, x_{cp} — среднее арифметическое выборки.

Рисунок 1.

Распределение серотипов/серогрупп пневмококка у здоровых детей до 5 лет в довакцинальном периоде (n = 147).

Figure 1.

Distribution of pneumococcal serotypes among the healthy children ≤ 5 years of age before the pneumococcal vaccination (2011-2014, n = 147)



Качественные признаки были представлены в виде абсолютных чисел и долей (%). Для проверки статистической значимости гипотез использовали критерий хи-квадрат (χ^2) (степень свободы = 1). При частоте встречаемости признака менее 10 применялась поправка Йетса, менее 5 – точный критерий Фишера (двусторонний). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Серотипы *Streptococcus pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет в довакцинальном периоде.

За 2011–2014 гг. на носительство пневмококка были обследованы 354 ребенка в возрасте до 5 лет. Исследование проводилось совместно с Красноярским городским управлением здравоохранения в рамках программы «Вакцинопрофилактика». Средний возраст детей составил $2,7 \pm 0,33$ г.

Большинство детей находилось в организованных коллективах (68,31%), посещали детские сады либо были воспитанниками домов ребенка.

Streptococcus pneumoniae был выделен у 41,53% (147) обследованных детей. Преобладающими серотипами/серогруппами являлись 23F, 19A, 6AB (рисунок 1).

Привитыми от пневмококковой инфекции 7-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (ПКВ7) оказались 183 ребенка.

Доля носителей *Streptococcus pneumoniae* среди детей, вакцинированных ПКВ7 и невакцинированных против ПИ, существенно различалась, составив 31,58% (54 из 171) и 50,82% (93 из 183), соответственно ($\chi^2 = 13,477$; $p = 0,0002$).

Среди штаммов пневмококка, выделенных от невакцинированных детей, были выявлены представители 4 серогрупп и 5 серотипов (таблица 1). Преобладающую роль играли серотипы 23F и 19F, входящие в состав ПКВ7 и составившие в совокупности 64,5%. У привитых

Таблица 1.

Серотипы пневмококков в довакцинальном периоде (2011–2014 гг.) у здоровых детей до 5 лет, привитых ПКВ7 и невакцинированных против ПИ

Table 1.

Pneumococcal serotypes before the pneumococcal vaccination (2011–2014) in healthy children ≤ 5 years of age either vaccinated (PKV-7) or unvaccinated

Серотип (серогруппа) Serotype	Невакцинированные (n = 93) Unvaccinated		Вакцинированные (n = 54) Vaccinated (PKV-7)		χ^2 df = 1	p
	Число штаммов Number of strains	Доля, % Proportion, %	Число штаммов Number of strains	Доля, % Proportion, %		
6AB	4	4.3	12	22.22	-	0.001
6CD	5	5.38	7	12.96	1.708	0.191
11AD	0	0	4	7.41	-	0.016
14	4	4.30	0	0	-	0.296
15AF	5	5.38	0	0	-	0.158
15BC	6	6.45	9	16.67	3.89	0.048
18ABCF	4	4.30	0	0	-	0.296
19A	0	0	18	33.33	-	0.0018⁻¹⁰
19F	13	13.97	4	7.41	-	0.057
23A	5	5.38	0	0	-	0.158
23F	47	50.53	0	0	-	0.0018⁻¹³

ПКВ7 серотиповой пейзаж был иным: встречались «невакцинные» штаммы типа 19А и серогруппы 11AD, не встречавшиеся у непривитых детей, а также серотипы 6AB и 15BC (таблица 1). В целом он был представлен 3 серогруппами и 2 серотипами, т.е. был менее разнообразен. «Вакцинный» серотип 23F отсутствовал полностью, а доля серотипа 19F была значительно ниже. Нетипируемые изоляты не встречались ни в одной из групп.

В целом серотиповое соответствие составу штаммов, входящих в состав вакцины ПКВ7, полученных от непривитых детей, наблюдалось на уровне 77,41%, от привитых – 29,63%. В отношении вакцины ПКВ13 соответствие составило 77,41% (непривитые) и 62,96% (привитые).

Серотипы *Streptococcus pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет в поствакцинальном периоде.

Данная часть работы выполнена в рамках многоцентрового исследования особенностей пневмококковой инфекции SAPIENS [17]. Обследовались дети из организованных коллективов (детских садов) города Красноярск в возрасте от 1 до 5 лет включительно; средний возраст составил $4,15 \pm 0,93$ года. В исследование было включено 1000 детей.

Streptococcus pneumoniae был обнаружен у 19,9% обследованных детей. Преобладающими серотипами/серогруппами являлись 19F, 6AB, 15BC и 11AD. Достаточно велика была доля «нетипируемых» изолятов (рисунок 2).

Из числа обследованных детей 642 ребенка (64,2%) не были привиты против пневмококко-

вой инфекции, 358 детей (35,8%) были вакцинированы ПКВ13.

Доля носительства *Streptococcus pneumoniae* среди непривитых детей составила 22,9% (147 из 642); среди вакцинированных – 14,53% (52 из 358) ($\chi^2 = 10,106$; $p = 0,001$), что свидетельствует о значительном снижении уровня носительства среди детей, привитых против ПИ.

Количество серогрупп/серотипов *Streptococcus pneumoniae* у непривитых детей составило 10/11, у привитых – 9/4, т.е. среди вакцинированных структура серотипов была менее разнообразна, как и в довакцинальный период. Среди серогрупп/серотипов, выявленных у непривитых детей, преобладали 19F, 6AB, 15BC, 23F: все они, кроме 15BC, входят в состав ПКВ13. В целом соответствие серотипов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у непривитых детей, серотипам, входящим в состав различных вакцин, составило при ПКВ13 – 50,34%; ПКВ15 – 52,37%, ПКВ20 – 76,85%, ППСВ23 – 79,57%.

Среди привитых детей серотиповое соответствие вакцине ПКВ13 отмечалось лишь на уровне 26,92%; преобладали серогруппы/типы 15BC, 6AB, 11AD. Необходимо отметить, что у иммунизированных вакциной ПКВ13 отмечалось достоверное снижение доли «вакцинного» серотипа 19F и появление типа 34 (таблица 2). Соответствие составу вакцин ПКВ15, ПКВ20 и ППСВ23 наблюдалось на уровне 28,84% (ПКВ15) и 57,69% (ПКВ20 и ППСВ23). Доля нетипируемых изолятов *Streptococcus pneumoniae* была равнозначной.

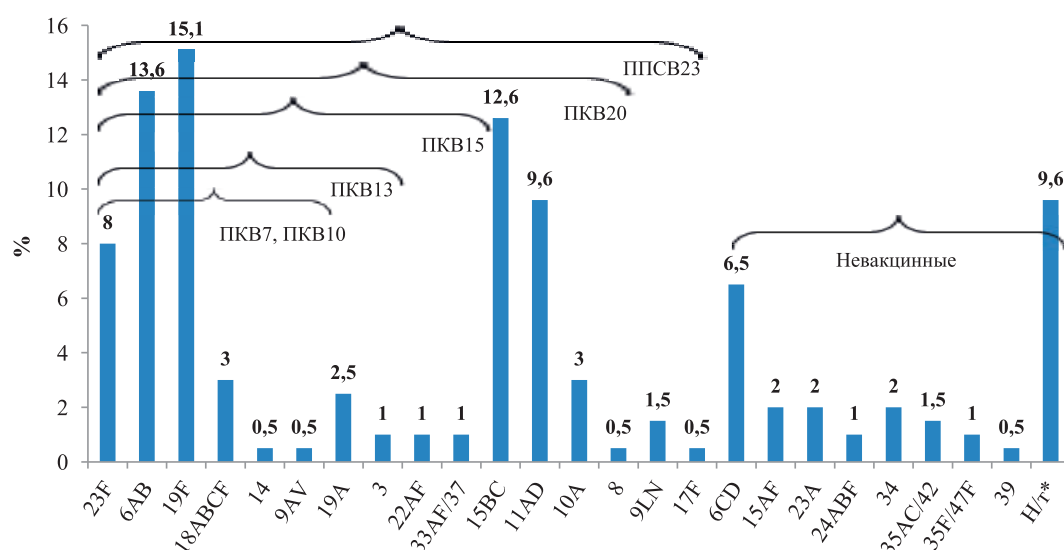


Рисунок 2.

Распределение серотипов пневмококка у здоровых детей до 5 лет в поствакцинальном периоде (n = 199). *N/t – нетипируемые изоляты

Figure 2.

Distribution of pneumococcal serotypes in healthy children ≤ 5 years of age after the pneumococcal vaccination (n = 199). N/t are for undefined isolates.

Таблица 2.

Серотипы пневмококков в поствакцинальном периоде (2015–2019 гг.) у здоровых детей до 5 лет, привитых ПКВ13 и не вакцинированных против ПИ

Table 2.

Pneumococcal serotypes after vaccination (2015–2019) in healthy children ≤ 5 years of age either vaccinated (PKV-13) or unvaccinated

Серотип (серо-группа) Serotype	Невакцинированные (n = 147) Unvaccinated		Вакцинированные (n = 52) Vaccinated (PKV-13)		χ^2 df = 1	p
	Число штаммов Number of strains	Доля, % Proportion, %	Число штаммов Number of strains	Доля, % Proportion, %		
3	2	1.36	0	0	-	1.0
6AB	21	14.29	6	11.54	0.186	0.665
6CD	9	6.12	4	7.69	-	0.745
8	1	0.68	0	0	-	1.0
9AV	1	0.68	0	0	-	1.0
9LN	3	2.04	0	0	-	0.568
10A	6	4.08	0	0	-	0.342
11AD	13	8.84	6	11.54	0.086	0.768
14	1	0.68	0	0	-	1.0
15AF	2	1.36	2	3.85	-	0.279
15BC	16	10.88	9	17.31	0.917	0.338
17F	1	0.68	0	0	-	1.0
18ABCF	3	2.04	3	5.77	-	0.184
19A	5	3.4	0	0	-	0.329
19F	27	18.36	3	5.77	-	0.04
22AF	1	0.68	1	1.92	-	0.455
23A	4	2.72	0	0	-	0.574
23F	15	10.2	1	1.92	-	0.074
24ABF	1	0.68	1	1.92	-	0.455
33AF/37	1	0.68	1	1.92	-	0.455
34	0	0	4	7.69	-	0.004
35AC/42	1	0.68	2	3.85	-	0.167
35F/47F	0	0	2	3.85	-	0.067
39	0	0	1	1.92	-	0.261
Нетипируемый Undefined	14	9,52	5	9,62	0,065	0,798

Выявлены различия серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих в до- и поствакцинальном периодах. Разнообразие серотипов со временем увеличилось, появились «нетипируемые» изоляты и типы, не выявляемые ранее: 3, 8, 9AV, 9LN, 10A, 17F, 22F, 24ABF, 33AF/37, 34, 35AC/42, 35F/47F, 39 (рисунок 3). Доля «новых» и «нетипируемых» штаммов в поствакцинальном периоде была велика и составила 24,65% (49 из 199) против 14,3% (21 из 147) в довакцинальном ($\chi^2 = 5,598$; $p = 0,017$). Отмечалось также достоверное увеличение в поствакцинальном периоде распространенности серотипа 11AD ($\chi^2 = 4,041$; $p = 0,044$). В то же время значительно снизилась частота встречаемости «вакцинных» серотипов 23F ($\chi^2 = 32,516$; $p = 0,0118^{10}$) и

19A ($\chi^2 = 13,909$; $p = 0,0002$). В отношении *Streptococcus pneumoniae* 19F подобного эффекта не наблюдалось: напротив, имело место некоторое увеличение распространенности этого антигенного варианта (рисунок 3).

Серотипы *Streptococcus pneumoniae* у здоровых детей в возрасте 6–17 лет в до- и поствакцинальном периоде.

Обследовано 498 детей, жителей г. Красноярска и Красноярского края, учащихся лицеев и школ, средний возраст составил $11,47 \pm 2,12$ года. Из числа обследованных никто не был вакцинирован против пневмококковой инфекции. В довакцинальный период было обследовано 185 человек, на фоне массовой иммунизации детей раннего возраста – 313.

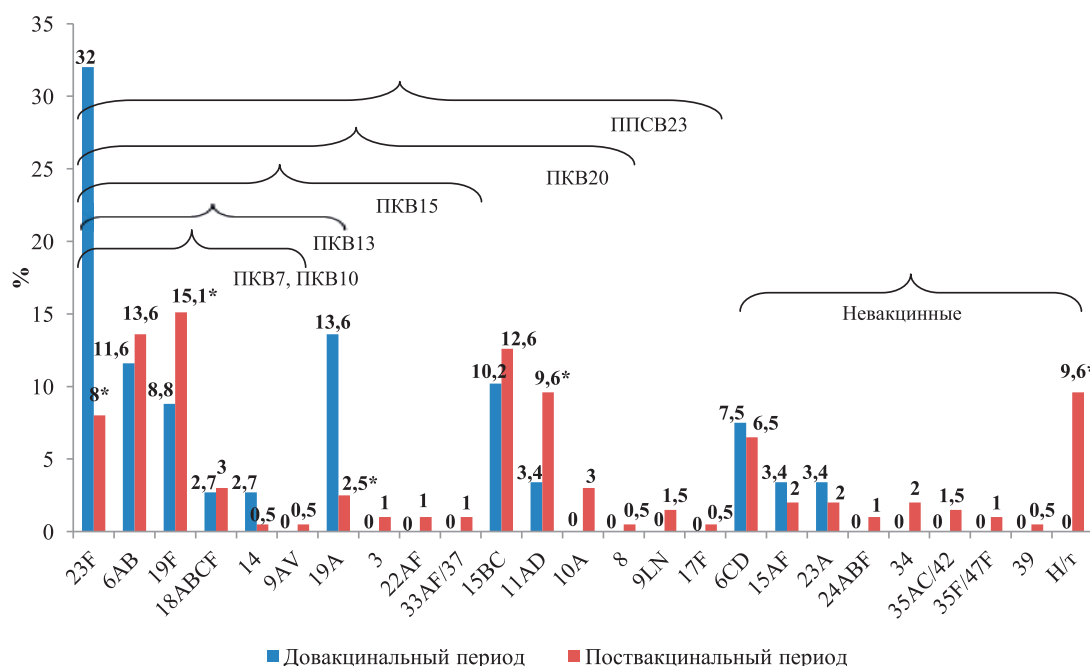


Рисунок 3.

Распределение серотипов *Streptococcus pneumoniae* в до- и поствакцинальном периодах у здоровых детей в возрасте до 5 лет ($n = 199$ и $n = 147$, соответственно); * – различия статистически достоверны.

Figure 3.

Distribution of pneumococcal serotypes in children ≤ 5 years of age before ($n = 199$) and after ($n = 147$) pneumococcal vaccination periods

Streptococcus pneumoniae был выделен у 53 детей, что составило 10,64%. Преобладающими серотипами/серогруппами являлись 19F, 33AF/37, 9AV и 6 (рисунок 4). Соответствие выявленных серотипов составу вакцины ПКВ13 составило 45,29%, ПКВ15 – 54,72%, ПКВ20 – 64,15%, ППСВ23 – 69,81%.

Из числа полученных культур *Streptococcus pneumoniae* 25 были выделены до начала рутинной иммунизации детей раннего возраста, а 28 – на ее фоне. Представители серотипов/серогрупп 3, 33AF/37 и 9LN несколько чаще встречались в поствакцинальном периоде, а 9AV – значительно чаще в довакцинальном ($p = 0,043$) (рисунок 5).

Соответствие серотиповому составу пневмококковых вакцин в до- и поствакцинальный периоды составило: при вакцине ПКВ7 – 48 и 32,2%; ПКВ13 – 48 и 42,9%; ПКВ15 – 48 и 60,8%; ПКВ20 – 64 и 64,4%, ППСВ23 – 64 и 75,1% (рисунок 5). Распространенность невакцинных серотипов также существенно не различалась, составив 36 и 25,1% соответственно.

Как известно, замена «вакцинных» серотипов пневмококка «невакцинными» во многом зависит от длительности применения и антигенного состава вакцин, используемых в той или иной стране или регионе [18]. В Российской Федерации до настоящего времени большая часть циркулирующих серотипов пневмо-

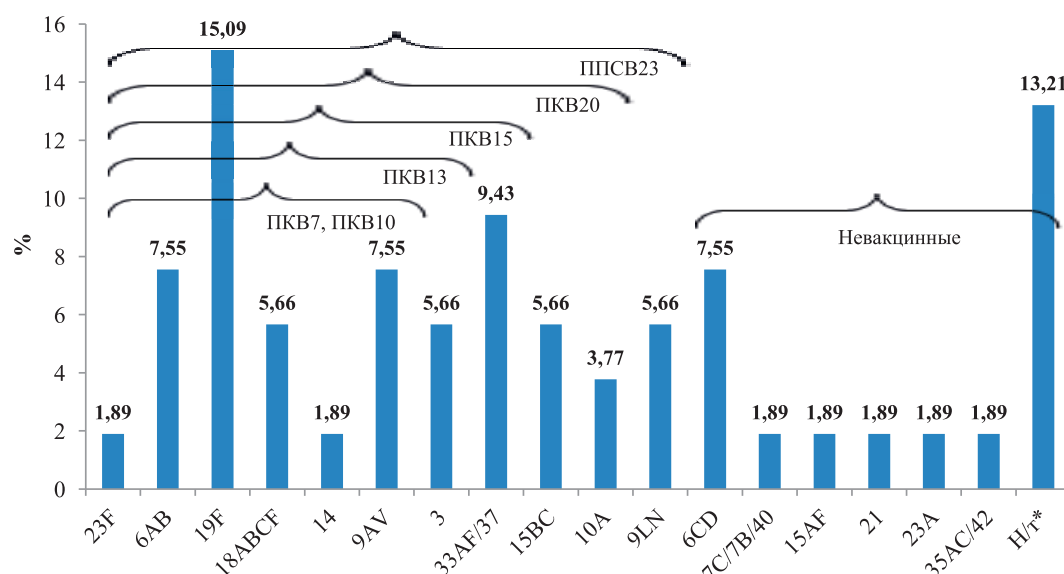


Рисунок 4.

Распределение серотипов *Streptococcus pneumoniae* в до- и поствакцинальном периодах у здоровых детей в возрасте до 5 лет ($n = 199$ и $n = 147$, соответственно); * – различия статистически достоверны.

Figure 4.

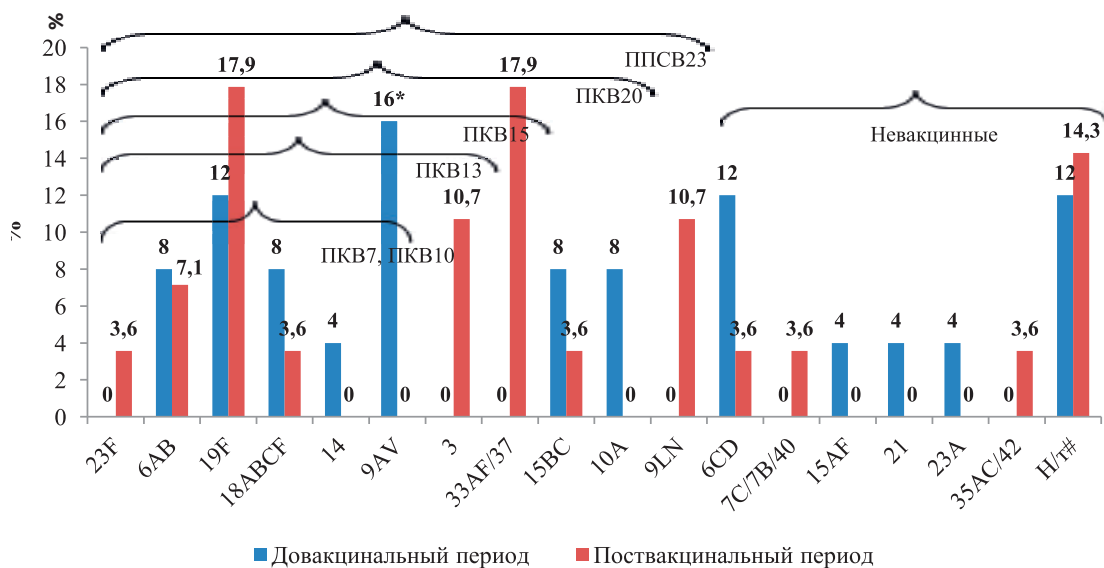
Distribution of pneumococcal serotypes in children aged 6-17 years ($n = 53$). N/t are for undefined isolates.

Рисунок 5.

Распределение серотипов *Streptococcus pneumoniae* у детей в возрасте от 6 до 17 лет в довакцинальный (n = 25) и поствакцинальный (n = 28) периоды; * – различия статистически достоверны. #Н/т – нетипируемые изоляты.

Figure 5.

Distribution of pneumococcal serotypes in children aged 6-17 years (n = 53) before (n = 25) and after (n = 28) the pneumococcal vaccination. *statistically significant differences. N/t are for undefined isolates.



кокка относится к «вакциным» [17]. В США и странах Европы, имеющих длительный (более 10 лет) опыт применения ПКВ, основная масса изолятов *S. pneumoniae*, выделяемых от больных и носителей, не перекрывается ПКВ13 [19, 20]. В странах, использующих ПКВ10, велика этиологическая роль серотипов 3 и 19А [21].

За 2011–2019 гг. на фоне массовой иммунизации детей раннего возраста против ПИ в рамках Национального календаря профилактических прививок произошло существенное снижение уровня носительства *Streptococcus pneumoniae* среди детей до 5 лет, в значительно большей степени наблюдаемое среди привитых детей ($\chi^2 = 21,005$; $p = 0,005^{-7}$), рисунок 6.

Распространенность носительства пневмококка среди детей в возрасте 6–17 лет была значительно ниже, чем в группе до 5 лет, как до начала массовой иммунизации, так и на фоне ее проведения ($\chi^2 = 32,876$; $p = 0,001^{-10}$), рисунок 7.

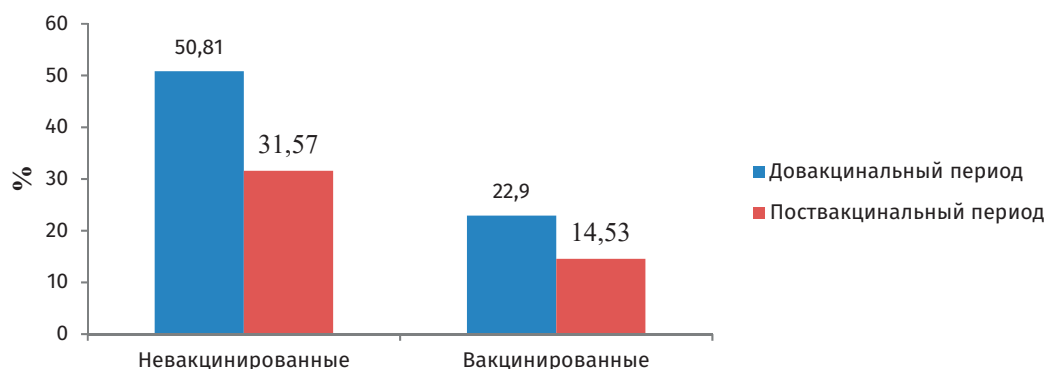
Достоверного снижения уровня носительства среди старших детей на фоне иммунизации не выявлено.

Рисунок 6.

Распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* среди здоровых детей в возрасте до 5 лет.

Figure 6.

Prevalence of nasopharyngeal pneumococcal carriage in children ≤ 5 years of age before and after the pneumococcal vaccination.



Структура серотипов пневмококков у детей до 5 лет и у детей 6–17 лет также различалась (рисунок 8). В старшей возрастной группе чаще встречались «мукоидные» серотипы – 3 ($p = 0,018$) и 33AF/37 ($p = 0,0006$). Также с более высокой частотой встречались представители 9 серогруппы – 9AV ($p = 0,001$) и 9LN ($p = 0,033$), и «нетипируемые» ($\chi^2 = 4,492$; $p = 0,034$). Серотип 23F был более распространен среди детей в возрасте до 5 лет ($p = 0,001$).

Представленная структура серотипов пневмококков, выделенных от детей Красноярского края, была сходна с таковой в других регионах Российской Федерации в части преобладания 6-й, 19-й и 23-й серогрупп [17, 22–24]. Значительно меньшей по сравнению с другими регионами была доля серотипов 3, 14, 9VA, отсутствовали типы 1, 12F, 13, 16F, 20 [17, 22–24]. В то же время значительной являлась доля пневмококков 11-й и 15-й серогрупп; также обращает на себя внимание увеличение количества «нетипируемых» штаммов (рисунок 8).

Анализируя соответствие серотипов *Streptococcus pneumoniae* детей в возрасте до

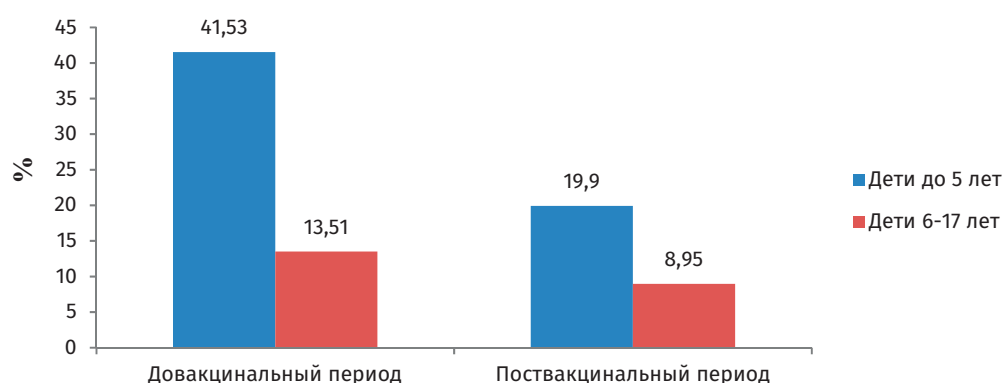


Рисунок 7.

Распространенность носительства *Streptococcus pneumoniae* среди детей в возрасте до 5 лет и 6–17 лет.

Figure 7.

Prevalence of nasopharyngeal pneumococcal carriage in children ≤ 5 and 6–17 years of age.

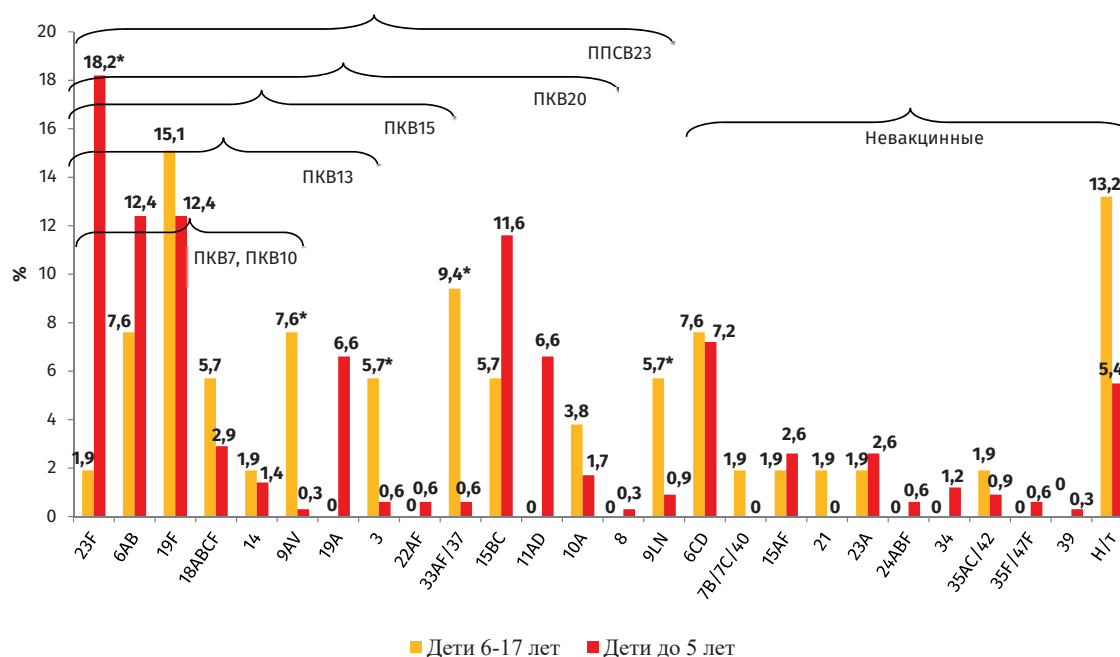


Рисунок 8.

Распределение серотипов *Streptococcus pneumoniae* у здоровых детей в возрасте 6–17 лет (n = 53) и детей до 5 лет (n = 346); * – различия статистически достоверны.

Figure 7.

Distribution of pneumococcal serotypes in healthy children 6–17 (n = 53) and ≤ 5 (n = 346) years of age. *statistically significant differences. ≤ 5 and 6–17 years of age.

5 лет составу пневмококковых вакцин можно отметить значительное снижение данного показателя с течением времени и в зависимости от вакцинального статуса обследуемых. Так, в довакцинальном периоде (2011–2014 гг.) у невакцинированных против ПИ детей серотиповое соответствие составило 77,4% для конъюгированных вакцин и 83,9% – для 23-валентной полисахаридной (рисунок 9). В то же время у привитых ПКВ7 процент соответствия несколько снизился для всех вакцин, а в отношении ПКВ10 снижение произошло в 2,6 раза по причине отсутствия в ее составе серотипа 19A.

В поствакцинальном периоде (2015–2019 гг.) у непривитых против ПИ детей процент серотипового соответствия снизился по сравнению с довакцинальным периодом в 1,5 раза для конъюгированных вакцин и в 1,25 раза для пневмококковой полисахаридной вакцины (ППСВ). Среди детей, привитых ПКВ13, серотиповое соответствие снизилось в 3–3,5 раза

для конъюгированных вакцин и в 1,8 раза для ППСВ (рисунок 9).

Полученные данные свидетельствуют о значительном изменении серотипового пейзажа пневмококков на фоне массовой иммунизации. В настоящее время лишь $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{3}$ серотипов, обнаруживаемых у бактерионосителей, соответствует составу пневмококковых конъюгированных вакцин, зарегистрированных в Российской Федерации – ПКВ10 и ПКВ13. В отношении ПКВ15 данный показатель составил 52,4% для серотипов, выявленных у непривитых детей, т.к. дополнительные серотипы 22F и 33F, включенные в состав ПКВ15, встречались у обследуемых в небольшом проценте случаев (рисунок 8).

Заключение

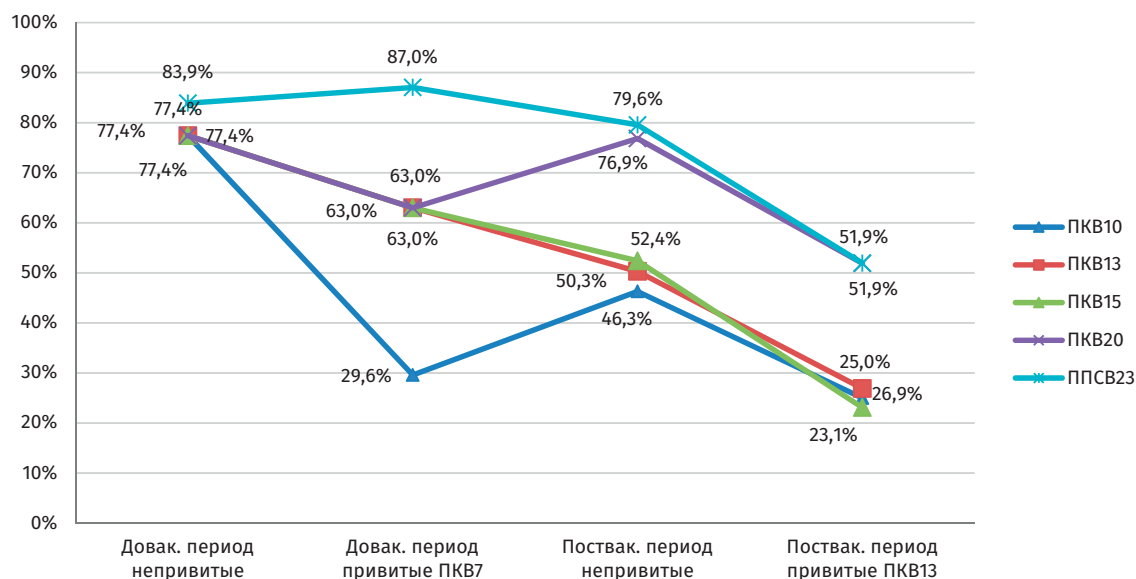
Вакцинация конъюгированными пневмококковыми вакцинами приводит к снижению распространенности носительства *Streptococcus*

Рисунок 9.

Динамика соответствия серотипов *Streptococcus pneumoniae* у здоровых детей в возрасте до 5 лет серотиповому составу пневмококковых вакцин в зависимости от периода наблюдения и вакцинального статуса.

Figure 9.

Correspondence between pneumococcal serotypes in healthy children ≤ 5 years of age and vaccinal serotypes.



pneumoniae в популяции с одновременным эффектом смены преобладающих серотипов возбудителя. «Замещение серотипов» более выражено среди привитых детей, нежели в старших возрастных группах.

Современная эпидемическая ситуация в отношении пневмококковой инфекции в Российской Федерации и неравнозначность серотипо-

вого пейзажа *Streptococcus pneumoniae* в различных субъектах и возрастных группах требуют внедрения в систему эпидемиологического надзора микробиологического мониторинга с целью своевременной коррекции существующих подходов к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций.

Литература :

- Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, Pinco E, Keller N, Rubinstein E. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*. 2004;38(5):632-639. <https://doi.org/10.1086/381547>
- Kelly MS, Surette MG, Smieja M, Rossi L, Luinstra K, Steenhoff AP, Goldfarb DM, Pernica JM, Arscott-Mills T, Boiditswe S, Mazhani T, Rawls JF, Cunningham CK, Shah SS, Feemster KA, Seed PC. Pneumococcal Colonization and the Nasopharyngeal Microbiota of Children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(11):1176-1183. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002174>
- Streptococcus pneumoniae*. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus-pneumoniae.html>. Accessed : November 6, 2021.
- Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *The Lancet. Infectious diseases*. 2004;4(3):144-154. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7)
- Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction : A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2017;35(22):2882-2891. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.032>
- Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Козлов Р.С., Костинов М.П., Королёва И.С., Рудакова А.В., Сидоренко С.В., Таточенко В.К., Харит С.Р., Федосеев М.В., Вишнёва Е.А., Селимзянова Л.Р. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2018;15(3):200-211. <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1899>
- File TM Jr. *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumonia: a cause for concern. *The American journal of medicine*. 2004;117(suppl 3A):39S-50S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.07.007>
- Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Бикмиева А.В., Авдеев С.Н., Драпкина О.М., Игнатова Г.Л., Демко И.В., Жестков А.В. Вакцинопрофилактика взрослого населения против пневмококковой инфекции. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2019;64(1-2):37-43. <https://doi.org/10.24411/0235W2990W2019W10007>
- Приказ Минздрава РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ от 21.03.2014 N 125Н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Ссылка активна на 11.11.2021. <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=379483>
- Костинов М.П., Елагина Т.Н., Филатов Н.Н., Костинова А.М. Ожидаемые эпидемиологический и клинический эффекты вакцинации против пневмококковой инфекции в России. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2018;7(2):107-114. <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12013>
- Брико Н.И., Коршунов В.А., Ломоносов К.С. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021;76(1):28-42. <https://doi.org/10.15690/vramn1404>
- Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, Konradsen HB, Nahm MH. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *Clinical microbiology reviews*. 2015;28(3):871-899. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-15>
- Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhon MA, Cherian T, Levine OS, Whitney CG, O'Brien KL, Moore MR. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Medicine*. 2013;10(9):e1001517. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001517>
- МР 4.2.0114-16. Лабораторная диагностика внебольничной пневмонии пневмококковой этиологии. Москва : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии, 2016. Ссылка активна на 11.11.2021. <https://docs.cntd.ru/document/456092897> МР 4.2.0114-16

15. Coskun-Ari FF, Guldemir D, Durmaz R. One-step multiplex PCR assay for detecting *Streptococcus pneumoniae* serogroups/types covered by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). *PLoS One*. 2012;7(12):e50406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050406>
16. Streptococcus Laboratory. *Conventional PCR serotype deduction protocols*. Centers for Disease Control and Prevention July 23, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/streplab/pneumococcus/resources.html>. Accessed : November 6, 2021.
17. Sidorenko S, Rennert W, Lobzin Y, Briko N, Kozlov R, Namazova-Baranova L, Tsvetkova I, Ageevets V, Nikitina E, Ardysheva A, Bikmieva A, Bolgarova E, Volkova M, Verentsova I, Girina A, Gordeeva N, Demko I, Dushchenko A, Evseeva G, Zharkova L, Yelistratova T, Zakharova J, Ivakhnishina N, Zubova E, Kalinogorskaya O, Klimashina A, Kozeeva T, Kraposhina A, Krechikova O, Mamaeva M, Nagovitsyna E, Protasova I, Semerikov V, Sokolova N, Soloveva I, Strelnikova N, Telepneva R, Feldblum I, Kholodok G, Chagaryan A, Sheglinkova N. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2020;96(1):114914. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914>
18. Levy C, Ouldali N, Caemaex L., Angoulvant F, Varon E., Cohen R. Diversity of serotype replacement after pneumococcal conjugate vaccine implementation in Europe. *The Journal of paediatrics*. 2019;213:252-253.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.057>
19. *Invasive pneumococcal disease – Annual epidemiological report for 2017*. European Centre for Disease Prevention and Control. May 2019. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017>. Accessed : November 6, 2021.
20. Navarro-Torné A, Dias JG, Hrubá F, Lopalco PL, Pastore-Celentano L, Gauci AJ; Invasive Pneumococcal Disease Study Group. Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. *Emerging infectious diseases*. 2015;21(3):417-425. <https://doi.org/10.3201/eid2103.140634>
21. WHO. *SAGE evidence to recommendation framework*. Pneumococcal conjugate vaccine PICO 2: product choice impact. Available at: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/recommendation_table_PCV_product_choice_impact.pdf?ua=1. Accessed : November 6, 2021.
22. Калиногорская О.С., Беланов С.С., Волкова М.О., Гостев В.В., Сидоренко С.В. Антибиотикорезистентность и серотиповый состав *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у детей в Санкт-Петербурге в 2010-2013 гг. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2015;60(1-2):10-18.
23. Романенко В.В., Бейкин Я.Б., Сомова А.В., Сбитнева Н.Н., Рожкова Т.В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2017;16(3):33-38. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-3-33-38>
24. Mayanskiy N, Kulichenko T, Alyabieva N, Brzhozovskaya E, Ponomarenko O, Savinova T, Lazareva A. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010-2017. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2019;94(4):385-390. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.02.010>

References:

1. Regev-Yochay G, Raz M, Dagan R, Porat N, Shainberg B, Pinco E, Keller N, Rubinstein E. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* by adults and children in community and family settings. *Clin Infect Dis*. 2004;38(5):632-639. <https://doi.org/10.1086/381547>
2. Kelly MS, Surette MG, Smieja M, Rossi L, Luinstra K, Steenhoff AP, Goldfarb DM, Pernica JM, Arscott-Mills T, Boiditswe S, Mazhani T, Rawls JF, Cunningham CK, Shah SS, Feemster KA, Seed PC. Pneumococcal Colonization and the Nasopharyngeal Microbiota of Children in Botswana. *Pediatr Infect Dis J*. 2018;37(11):1176-1183. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002174>
3. *Streptococcus pneumoniae*. *Centers for Disease Control and Prevention*. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/clinicians/streptococcus-pneumoniae.html>. Accessed : November 6, 2021.
4. Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet. Infect Dis*. 2004;4(3):144-154. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7)
5. Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction : A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2017;35(22):2882-2891. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.032>
6. Baranov AA, Namazova-Baranova LS, Briko NI, Lobzin YuV, Kozlov R, Kostinov MP, Koroleva IS, Rudakova AV, Sidorenko SV, Tatchenko VK, Kharit SM, Fedoseenko MV, Vishneva EA, Selimzyanova LR. Vaccine Prevention of pneumococcal infection in children. *Pediatric pharmacology*. 2018;15(3):200-211. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/pf.v15i3.1899>
7. File TM Jr. *Streptococcus pneumoniae* and community-acquired pneumo-nia: a cause for concern. *Am J Med*. 2004;117 Suppl 3A(3):39S-50S. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2004.07.007>
8. Briko NI, Feldblum IV, Bikmieva AV, Avdeev SN, Drapkina OM, Ignatova GL, Demko IV, Gestkov AV. Vaccine prophylaxis of the adult population against pneumococcal infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2019;64(1-2):37-43. (In Russ). <https://doi.org/10.2441/0235W2990W2019W10007>
9. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2014 N 125N «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям». (In Russ.) Available at: <https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=379483>. Accessed: November 10, 2020.
10. Kostinov MP, Elagina TN, Filatov NN, Kostinova AM. Expected epidemiological and clinical effects of vaccination against pneumococcal infection in Russia. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2018;7(2):107-114. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2305-3496-2018-12013>
11. Briko NI, Korshunov VA, Lomonosov KS. Pneumococcal infection in Russia: state of the issue. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2021;76(1):28-42. (In Russ). <https://doi.org/10.15690/vramn1404>
12. Geno KA, Gilbert GL, Song JY, Skovsted IC, Klugman KP, Jones C, Konradsen HB, Nahm MH. Pneumococcal capsules and their types: past, present, and future. *Clin microbiol rev*. 2015;28(3):871-899. <https://doi.org/10.1128/CMR.00024-15>
13. Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhan MA, Cherian T, Levine OS, Whitney CG, O'Brien KL, Moore MR. Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*. 2013;10(9):e1001517. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001517>
14. *Laboratornaya diagnostika vnebochnoy pnevmonii pneumokokkovoy etiologii*. Moskva : Federal'nyy tsentr gigieny i epidemiologii, 2016. (In Russ). Available at: <https://docs.cntd.ru/document/456092897MR4.2.0114-16>. Accessed : November 6, 2021.
15. Coskun-Ari FF, Guldemir D, Durmaz R. One-step multiplex PCR assay for detecting *Streptococcus pneumoniae* serogroups/types covered by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13). *PLoS One*. 2012;7(12):e50406. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050406>
16. Streptococcus Laboratory. *Conventional PCR serotype deduction protocols*. Centers for Disease Control and Prevention July 23, 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/streplab/pneumococcus/resources.html>. Accessed : November 6, 2021.
17. Sidorenko S, Rennert W, Lobzin Y, Briko N, Kozlov R, Namazova-Baranova L, Tsvetkova I, Ageevets V, Nikitina E, Ardysheva A, Bikmieva A, Bolgarova E, Volkova M, Verentsova I, Girina A, Gordeeva N, Demko I, Dushchenko A, Evseeva G, Zharkova L, Yelistratova T, Zakharova J, Ivakhnishina N, Zubova E, Kalinogorskaya O, Klimashina A, Kozeeva T, Kraposhina A, Krechikova O, Mamaeva M, Nagovitsyna E, Protasova I, Semerikov V, Sokolova N, Soloveva I, Strelnikova N, Telepneva R, Feldblum I, Kholodok G, Chagaryan A, Sheglinkova N. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National

- Vaccination Calendar. *Diagn microbiol Infect Dis.* 2020;96(1):114914. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914>
18. Levy C, Ouldali N, Caeymaex L., Angoulvant F, Varon E., Cohen R. Diversity of serotype replacement after pneumococcal conjugate vaccine implementation in Europe. *J Paediatr.* 2019;213:252-253.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.07.057>
 19. Invasive pneumococcal disease – Annual epidemiological report for 2017. European Centre for Disease Prevention and Control. May 14, 2019. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2017>. Accessed : November 6, 2021.
 20. Navarro-Torné A, Dias JG, Hrubá F, Lopalco PL, Pastore-Celentano L, Gauci AJ; Invasive Pneumococcal Disease Study Group. Risk factors for death from invasive pneumococcal disease, Europe, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(3):417-425. <https://doi.org/10.3201/eid2103.140634>
 21. WHO. SAGE evidence to recommendation framework. Pneumococcal conjugate vaccine PICO 2: product choice impact. Available at: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/recommendation_table_PCV_product_choice_impact.pdf?ua=1. Accessed : November 6, 2021.
 22. Kalinogorskaya OS, Belanov SS, Volkova MO, Gostev VV, Sidorenko SV. Antibiotic resistance and serotype pattern of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children in St. Petersburg in 2010-2013. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2015;60(1-2):10-18. (In Russ).
 23. Romanenko VV, Beikin YaB, Somova AV, Sbitneva NN, Rozhkova T.V. Serological characteristics of pneumococci isolated from children with acute otitis media in Sverdlovsk Region. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(3):33-38. (In Russ). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-3-33-38>
 24. Mayanskiy N, Kulichenko T, Alyabieva N, Brzhozovskaya E, Ponomarenko O, Savinova T, Lazareva A. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010-2017. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2019;94(4):385-390. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2019.02.010>

Сведения об авторах

Протасова Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии имени доцента Б. М. Зельмановича, ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1).

Вклад в статью: сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи.

ORCID: 0000-0001-6521-8615

Сидоренко Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом медицинской микробиологии и молекулярной эпидемиологии ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» (197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0003-3550-7875

Фельдблюм Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е. А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, написание текста статьи.

ORCID: 0000-0003-4398-5703

Бахарева Наталья Васильевна, врач-эпидемиолог Красноярского краевого Центра профилактики и борьбы со СПИД; главный внештатный специалист-эпидемиолог министерства здравоохранения Красноярского края, (660049, Россия, г. Красноярск, ул. Карла Маркса, д. 45, стр. 1).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, сбор материала.

ORCID: 0000-0003-2868-1509

Статья поступила: 08.11.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Irina N. Protasova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-6521-8615

Prof. Sergey V. Sidorenko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Medical Microbiology and Molecular Epidemiology, Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases (9, Professora Popova Street, St. Petersburg, 197022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0003-3550-7875

Prof. Irina V. Feldblum, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Hygiene, Vagner Perm State Medical University (26, Petropavlovskaya Street, Perm, 614990, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4398-5703

Dr. Natalia V. Bakhareva, MD, Epidemiologist, Krasnoyarsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS; Expert, Ministry of Public Health of Krasnoyarsk Region (45/1, Karl Marx Street, Krasnoyarsk, 660049, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected the data.

ORCID: 0000-0003-2868-1509

Received: 08.11.2021

Accepted: 30.11.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-67-81>

НЕЙРОСЕТЕВЫЕ ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОГО МОДУЛЯ ДЛЯ ОЦЕНКИ ВЕРОЯТНОСТИ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ИСХОДА В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ

БОГДАНОВ Л.А.*, КОМОССКИЙ Е.А., ВОРОНКОВА В.В., ТОЛСТОШЕЕВ Д.Е., МАРЦЕНЮК Г.В., АГИЕНКО А.С., ИНДУКАЕВА Е.В., ЦЫГАНКОВА Д.П., КУТИХИН А.Г.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Разработать научно-технологический процесс конструирования модуля искусственного интеллекта, направленного на анализ вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции.

Материалы и методы. Для разработки прототипов, решающих задачу классификации прогностических нейронных сетей, был использован массив данных 1525 субъектов, полученный в результате международного многоцентрового проспективного исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology Study). Хотя данное исследование и является пролонгированным (с последующим мониторингом собранных на начальном этапе параметров), вследствие его незавершенности были проанализированы лишь данные с поперечного среза, выполненного на начальном этапе исследования (baseline), поэтому на данном этапе решалась задача виртуальной диагностики, а не прогноза. В качестве неблагоприятного исхода было выбрано развитие артериальной гипертензии как самого распространенного сердечно-сосудистого заболевания. Нейронные сети были разработаны в среде для автоматизированной генерации и анализа нейросетевых моделей STATISTICA Automated Neural Networks (SANN) и после мануальной селекции и кросс-валидации перенесены в оригинальную компьютерную программу с графическим интерфейсом пользователя.

Результаты. Входными параметрами нейронной сети для виртуальной диагностики артериальной гипертензии были личные факторы (пол, возраст, место проживания), сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), иные сопутствующие факторы (активное курение, пассивное курение, регулярный прием лекарственных средств), семейные факторы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца или инсульт в анамнезе родителей), физиологические параметры (частота сердечных сокращений, индекс массы тела), биохимические параметры (уровень глюкозы и холестерина в плазме крови натощак, уровень липопротеинов высокой и низкой плотности в плазме крови, уровень креатинина в плазме крови). Сконструированная нейронная сеть продемонстрировала определенную эффективность в виртуальной диагностике артериальной гипертензии (до 84,5% – 1289 верно предсказанных исходов из 1525, площадь под ROC-кривой 0,88) с приблизительно равными чувствительностью (83,6%) и специфичностью (85,3%) и возможность интеграции с графическим интерфейсом пользователя, необходимую для трансформации в потенциально коммерциализуемый прогностический модуль. Кросс-валидация разработанной нейронной сети на сгенерированных посред-

Для цитирования:

Богданов Л.А., Комосский Е.А., Воронкова В.В., Толстошеев Д.Е., Марценюк Г.В., Агиенко А.С., Индукаева Е.В., Цыганкова Д.П., Кутихин А.Г. Нейросетевые подходы к разработке прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятного сердечно-сосудистого исхода в общей популяции. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 67-81. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-67-81>

*Корреспонденцию адресовать:

Богданов Лев Александрович, 650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновый, д. 6, bogdanovleone@gmail.com

© Богданов Л.А. и др.

ством бутстрэппинга выборках виртуальных пациентов продемонстрировала высокую эффективность нейронной сети с чувствительностью 82,7–84,7%, специфичностью 84,5–87,3% и площадью под ROC-кривой 0,88–0,89.

Заключение. Разработка прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции может базироваться на сочетании автоматизированной генерации и анализа нейронных сетей с их последующей мануальной селекцией, кросс-валидацией и интеграцией в графический интерфейс пользователя.

Ключевые слова: нейронные сети, искусственный интеллект, неблагоприятные сердеч-

но-сосудистые исходы, артериальная гипертензия, прогнозирование.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Проект реализован при финансовой поддержке Фонда поддержки молодых ученых в области биомедицинских наук (Соглашение № 2020_2 «Разработка системы поддержки принятия решений в виде комплекса нейронных сетей для автоматизированного и стандартизированного прогнозирования неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов»)

ORIGINAL RESEARCH

PROTOTYPING NEURAL NETWORKS TO EVALUATE THE RISK OF ADVERSE CARDIOVASCULAR OUTCOMES IN THE POPULATION

LEO A. BOGDANOV**, EGOR A. KOMOSSKY, VALERIA V. VORONKOVA, DMITRY E. TOLSTOSHEEV, GEORGE V. MARTSENYUK, ALENA S. AGIENKO, ELENA V. INDUKAEVA, ANTON G. KUTIKHIN

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To develop a neural network basis for the design of artificial intelligence software to predict adverse cardiovascular outcomes in the population.

Materials and Methods. Neural networks were designed using the database of 1,525 participants of PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology Study), an international, multi-center, prospective study investigating disease risk factors in the urban and rural areas. As this study is still ongoing, we analysed only baseline data, therefore switching prognosis and diagnosis task. Because of its leading prevalence among other cardiovascular diseases, arterial hypertension was selected as an adverse outcome. Neural networks were designed employing STATISTICA Automated Neural Networks (SANN) software, manually selected, cross-validated, and transferred to the original

graphical user interface software.

Results. Input risk factors were gender, age, place of residence, concomitant diseases (i.e., coronary artery disease, chronic heart failure, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and asthma), active or passive smoking, regular use of medications, family history of arterial hypertension, coronary artery disease or stroke, heart rate, body mass index, fasting blood glucose and cholesterol, high- and low-density lipoprotein cholesterol, and serum creatinine levels. Our neural networks showed a moderate efficacy in the virtual diagnostics of arterial hypertension (84.5%, or 1,289 successfully predicted outcomes out of 1,525, area under the ROC curve = 0.88), with almost equal sensitivity (83.6%) and specificity (85.3%), and were successfully integrated into graphical user interface that is

For citation:

Leo A. Bogdanov, Egor A. Komosky, Valeria V. Voronkova, Dmitry E. Tolstosheev, George V. Martsenyuk, Alena S. Agienko, Elena V. Indukaeva, Anton G. Kutikhin. Prototyping neural networks to evaluate the risk of adverse cardiovascular outcomes in the population. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 67-81. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-67-81>.

**Corresponding author:

Mr. Leo A. Bogdanov, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: bogdanovleone@gmail.com

© Leo A. Bogdanov et al.

necessary for the development of the commercial prognostication software. Cross-validation of this neural network on bootstrapped samples of virtual patients demonstrated sensitivity of 82.7 – 84.7%, specificity of 84.5 – 87.3%, and area under the ROC curve of 0.88 – 0.89.

Conclusion. The artificial intelligence prognostication software to predict adverse cardiovascular outcomes in the population can be developed by a combination of automated neural network generation and analysis followed by manual selection, cross-validation, and integration into graphical user interface.

Keywords: neural networks, artificial intelligence, adverse cardiovascular outcomes, arterial hypertension, prognostication.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This project was funded by the Foundation for Support of Young Biomedical Researchers (Agreement No 2020_2 «Development of the artificial intelligence prognostication software for the automated and standardized prognosis of major adverse cardiovascular events»).

Введение

Различные сочетания предотвратимых факторов риска болезней системы кровообращения (БСК) ответственны более чем за 75% всей сердечно-сосудистой смертности в России [1]. В преждевременную смертность основной вклад вносят семь факторов риска развития БСК: артериальная гипертензия (35,5%), нарушения липидного обмена (23,0%), курение (17,1%), недостаточное потребление фруктов и овощей (12,9%), избыточная масса тела и ожирение (12,5%), избыточное потребление алкоголя (11,9%) и недостаточная физическая активность (9,0%) [2]. Распространенность указанных факторов сердечно-сосудистого риска имеет выраженные региональные особенности [3, 4]. В частности, распространенность артериальной гипертензии, дислипидемии и ожирения в Кемеровской области – Кузбассе достигает 40–46%, превышая аналогичные показатели по РФ в 1,2–1,8 раза [5, 6].

При всей успешности постоянно совершенствующихся подходов к лечению БСК, их принципиальные возможности все более близки к исчерпанию в силу того, что они, во-первых, таргетируют исключительно определенные механизмы развития атеросклероза и артериальной гипертензии (как правило, каждый класс препаратов все же направлен на один фактор патогенеза, несмотря на множественность эффектов), а во-вторых, в их разработке и производстве и так применяются самые последние достижения фармакологии. Поэтому можно ожидать, что новые препараты и режимы их назначения будут снижать показатели инвалидизации и смертности от БСК лишь в аддитивной, но никак не в принципиальной мере. К сожалению, с исчерпанием своих ключевых возмож-

ностей столкнулась и диагностика БСК, в основном использующая достаточно старые, хотя и надежные достижения медицинской науки и техники. В этих условиях представляется необходимым обратить внимание на профилактику БСК, которой также уделяется большое внимание, однако ее возможности в последние годы существенно увеличиваются вследствие нового витка развития общей и медицинской информатики, кибернетики и наук о данных.

Повышение точности прогнозирования риска развития и прогрессирования БСК является одной из ключевых задач для снижения их распространенности и тяжести, а также улучшения качества жизни пациентов в долгосрочном периоде [7, 8]. В этом отношении большие надежды возлагаются на автоматизированные модули для прогнозирования развития и прогрессирования БСК, которые в результате машинного обучения приобретают способность самостоятельно генерировать решения поставленных задач на основе глубокого многомерного анализа больших массивов данных [9]. Такие программные продукты на основе искусственного интеллекта функционируют по аналогии со специалистом, применяющим накопленные знания и опыт для идентификации и прогнозирования развития очевидных и неочевидных ситуаций, однако по сравнению с человеком они могут оперативно задействовать условно неограниченное количество данных (все данные, которые были обработаны системой при обучении и дальнейшем функционировании) [10, 11]. Еще одним преимуществом их применения является исключение ошибок, связанных с человеческим фактором (к примеру, возникающих вследствие усталости). Как и специалисты в различных областях, интеллектуальные

прогностические модули способны к самообучению по мере работы, что позволяет постоянно повышать качество и точность прогнозирования [12]. Таким образом, можно предположить, что использование искусственного интеллекта в медицине в недалеком будущем поднимет ее на качественно новый уровень, который будет сопровождаться снижением смертности и инвалидизации населения.

Одним из наиболее активно применяемых в анализе больших массивов данных инструментов являются нейронные сети, представляющие классический пример искусственного интеллекта и конструируемые по аналогии с природной организацией головного мозга человека. Нейронные сети, комплекс которых предлагается в качестве основы для предлагаемых прогностических модулей, представляют собой автоматизированный инструмент для анализа входных данных о здоровье пациента посредством имплементации различных архитектур искусственного интеллекта. Конечным результатом их работы является четкий и ясный прогноз на основании оценки риска по входным данным. В настоящее время использование нейронных сетей набирает все большую популярность в биомедицине по причине высокой производительности анализа табличных данных, способности к распознаванию объектов интереса на изображениях, эффективности алгоритмов прогнозирования событий, а также наличия специализированного программного обеспечения для их автоматизированной генерации и последующего скрининга [13]. Примерами применения нейронных сетей в медицине являются идентификация факторов риска [14, 15], постановка диагноза [13, 16, 17] и прогнозирование исхода заболевания [18].

Разработка нейронных сетей требует двух основных условий: 1) наличие большого массива релевантных данных (в частности, материалом для данного исследования послужили данные, набранные в НИИ КПССЗ в рамках международного проспективного эпидемиологического исследования PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology); 2) наличие команды профильных специалистов либо по автоматизированной генерации, валидации и селекции нейронных сетей, либо по их программированию, обучению, тестированию и валидации с нуля (в данном исследовании был выбран первый подход в силу наличия специализированного программного обеспечения). По замыс-

лу, итогом предлагаемого исследования должна стать нейронная сеть или комплекс нейронных сетей, исходный программный код которой будет возможно экспортировать в оригинальную компьютерную программу с графическим интерфейсом пользователя и в дальнейшем использовать в клинической практике с целью автоматизированного прогнозирования развития и прогрессирования БСК. Поскольку набранная в исследовании PURE выборка была сплошной и не подразумевала стратификации субъектов на условно здоровых лиц и пациентов с БСК (таким образом, автоматически подразумевая собой включение в состав исследуемой выборки пациентов с ранее диагностированными БСК), целесообразно говорить о применении вышеупомянутого прогностического модуля на основе искусственного интеллекта для оценки вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов именно в общей популяции.

Хотя исследование PURE и является пролонгированным (с поэтапным мониторингом собранных на начальном этапе параметров), вследствие его незавершенности были проанализированы лишь данные с поперечного среза, выполненного на начальном этапе исследования (baseline), поэтому на данном этапе решалась задача виртуальной диагностики, а не прогноза (что, тем не менее, позволяет апробировать собственно научно-технологический процесс разработки прогностического модуля и его интеграции с графическим интерфейсом пользователя). В качестве неблагоприятного исхода было выбрано развитие артериальной гипертензии как самого распространенного сердечно-сосудистого заболевания, что также позволило исключить вероятность ошибки, связанной с преобладанием определенного типа исходов (благоприятных или неблагоприятных).

Цель исследования

Разработать нейросетевые основы и провести апробацию научно-технологического процесса для последующего конструирования модуля искусственного интеллекта, направленного на анализ вероятности наступления неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции.

Материалы и методы

Из когорты исследования Prospective Urban Rural Epidemiology Study (PURE, база данных

начального этапа исследования) общим числом 1700 человек было отобрано 1525 субъектов, по которым в базе данных не было выявлено отсутствующих данных (missing data) и значения которых не содержали выпадающих значений (outliers) по правилу трех сигм. Многомерный статистический анализ базы данных эпидемиологического исследования PURE был проведен при помощи программ STATISTICA 13 (StatSoft, TIBCO Software, Dell) по следующему алгоритму:

1. Кластеризация субъектов по риск-профилям посредством дискриминантного анализа частичных наименьших квадратов с расчетом дискриминирующего расстояния Махаланобиса и оценкой его статистической значимости;

2. Ранжирование по классификационной мощности дискриминирующих клиникопатологических факторов риска по их вкладу в развитие артериальной гипертензии при помощи модуля скрининга предикторов и модуля дискриминантного анализа частичных наименьших квадратов программы STATISTICA;

3. Генерация нейронных сетей на основе идентифицированных выше дискриминирующих факторов при помощи автоматизированного скринингового модуля программы STATISTICA Automated Neural Networks путем обучения многослойного перцептрона. При создании нейронных сетей каждый из массивов данных был разделен на три подмассива (для обучения, тестирования и валидации разработанных нейронных сетей) в отношении 70%/15%/15%. Кросс-валидация нейронных сетей была проведена посредством генерирования виртуальных выборок участников исследования в облаке вероятностей переменных при помощи бутстрэппинга на четырех независимых виртуальных выборках. Отбор автоматически генерируемых скрининговым модулем нейронных сетей происходил при оценке эффективности виртуальной диагностики артериальной гипертензии, которая считалась удовлетворительной при более 80% верно предсказанных при обучении, тестировании, валидации и кросс-валидации исходов. Чувствительность и специфичность нейронных сетей были оценены как в табличном формате, так и посредством построения ROC-кривой с вычислением площади под ROC-кривой (AUC, area under the curve).

4. Визуализация алгоритмов решений осуществлялась при помощи деревьев классификации и регрессии (C&RT) с вычислением пороговых значений на каждом из узлов принятия решений.

5. Интеграцию нейронной сети с графическим интерфейсом пользователя реализовывали по следующему алгоритму:

5.1. Экспорт кода полученной нейронной сети из программы STATISTICA в кросс-платформенную свободную IDE для разработки на C, C++ Qt Creator.

5.2. Разработка дизайна пользовательского интерфейса будущей программы.

5.3. Создание элементов полей ввода-вывода факторов риска и результатов анализа.

5.4. Настройка работы пользовательского интерфейса.

5.4.1. Оформление внешнего вида полей с помощью языка разметки HTML и языка описания внешнего вида документа CSS.

5.4.2. Настройка ввода данных:

5.4.2.1. Тип ввода: выбор варианта или ручную.

5.4.2.2. Валидация заполнения: все данные должны быть заполнены для начала работы нейронной сети.

5.5. Интеграция кода нейронной сети в среду разработки.

5.5.1. Исправление ошибок совместимости.

5.5.2. Исправление ошибок передачи данных из полей ввода.

5.6. Финальная доработка и отладка работы нейронной сети совместно с интерфейсом приложения.

6. Дополнительной задачей данного исследования стало решение проблемы несоответствия частоты неблагоприятных и благоприятных исходов при оценке вероятности наступления острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При полнорегистровом анализе исследователь может столкнуться с проблемой высокой специфичности и крайне низкой чувствительности разрабатываемых нейронных сетей. Данная проблема была решена следующим образом: поскольку в регистре PURE соотношение субъектов, имевших острые неблагоприятные сердечно-сосудистые события в анамнезе, к не имевшим таковых составило 1:5 (235:1175), при помощи случайной сортировки по ID в Microsoft Excel было сгенерировано 4 различные выборки с равным

соотношением таких пациентов (1:1, 235:235) для разработки, тестирования, валидации и частичной кросс-валидации (кросс-валидации специфичности, но не чувствительности) нейронных сетей. По результатам анализа данных выборок было сгенерировано 3 нейронных сети, которые далее прошли тестирование на своей выборке и кросс-валидацию на четырех остальных выборках. Чувствительность и специфичность данных нейронных сетей были также оценены как в табличном формате, так и посредством построения ROC-кривой с вычислением площади под ROC-кривой (AUC).

Результаты и обсуждение

Первой задачей данного исследования стала кластеризация субъектов по риск-профилям при помощи дискриминантного анализа частичных наименьших квадратов, который продемонстрировал принципиальную возможность разбиения облаков точек субъектов с артериальной гипертензией и без нее, хотя и с некоторым их пересечением (**рисунок 1**). Тем не менее, поскольку данное разбиение облаков точек вследствие математической основы метода базируется исключительно

на анализе количественных признаков, его самостоятельные возможности в отношении дальнейшего применения в разработке клинко-прогностических нейронных сетей для сердечно-сосудистой медицины представляются ограниченными (поскольку при технической реализации данной задачи часто встречаются бинарные и категориальные переменные). Стоит отметить, что это не умаляет ценности дискриминантного анализа как подготовительной стадии для разработки клинических нейронных сетей с целью решения тех биомедицинских задач, где количественные признаки могут вносить больший вклад в развитие исхода и преобладать над бинарными и категориальными.

Ранжирование дискриминирующих клинкопатологических факторов риска по их классификационной мощности показало, что ведущими из них независимо от примененного метода оценки являются регулярный прием лекарственных средств, возраст, индекс массы тела, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность в анамнезе (**таблица 1, рисунок 2, рисунок 3**).

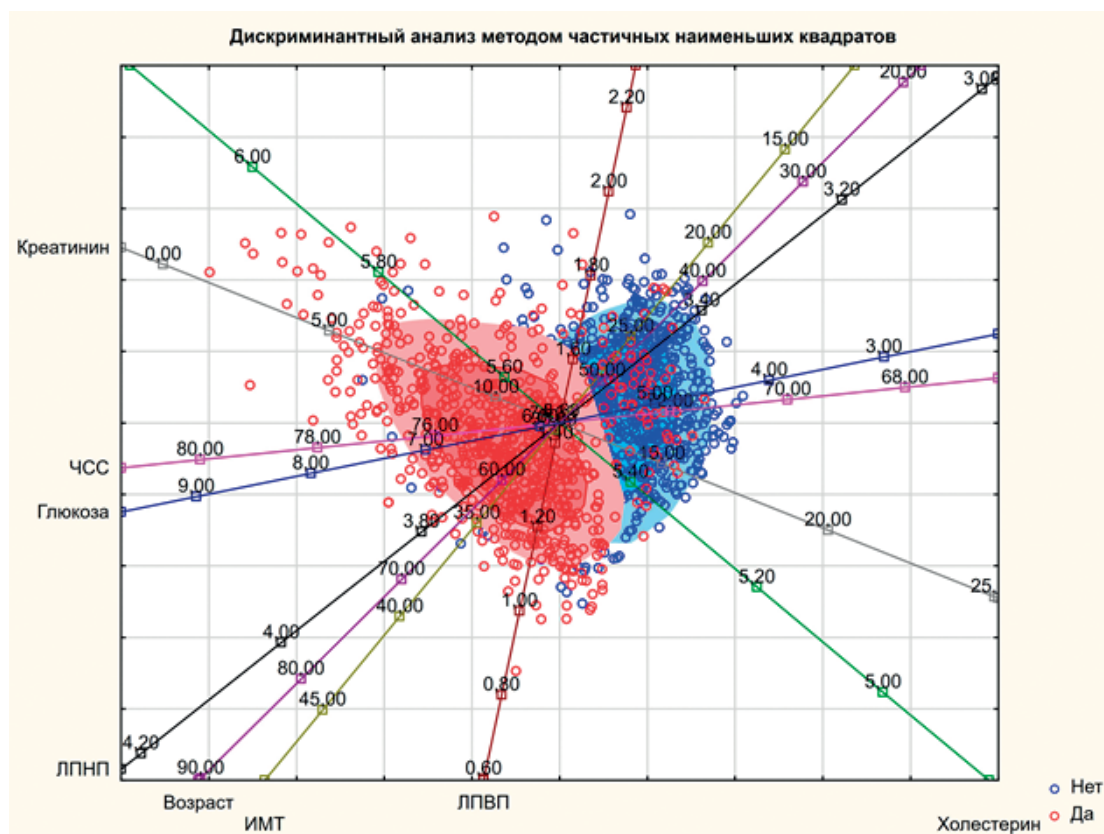
Далее была произведена автоматизированная генерация нейронных сетей с использо-

Рисунок 1.

Кластеризация участников исследования PURE по риск-профилям (пациенты с артериальной гипертензией и без нее) методом дискриминантного анализа частичных наименьших квадратов.

Figure 1.

Unsupervised clustering of the studied subjects by arterial hypertension status using partial least squares discriminant analysis parameters.



Фактор риска <i>Risk factor</i>	Коэффициент Джини <i>Gini coefficient</i>	Информационная ценность <i>Information value</i>	Критерий V Крамера <i>Cramer's V</i>	Ранг при анализе модуля скрининга предикторов <i>Predictor screening rank</i>	Мера важности переменной при PLS-DA <i>PLS-DA VIP score</i>	Ранг при PLS-DA <i>PLS-DA rank</i>	Средний ранг <i>Average rank</i>
Регулярный прием ЛС <i>Regular use of medications</i>	0,383	1,069	0,481	1	2,292	1	1
Возраст <i>Age</i>	0,429	0,589	0,374	2	2,028	2	2
ИМТ <i>Body mass index</i>	0,443	0,466	0,334	3	1,847	3	3
ИБС <i>Coronary artery disease</i>	0,459	0,382	0,283	4	1,365	4	4
ХСН <i>Chronic heart failure</i>	0,467	0,310	0,251	5	1,242	5	5
Глюкоза натощак <i>Fasting blood glucose</i>	0,468	0,252	0,248	6	1,066	7	6,5
СД <i>Diabetes mellitus</i>	0,471	0,259	0,235	7	1,162	6	6,5
АГ (родители) <i>Family history of arterial hypertension</i>	0,485	0,110	0,164	8	0,786	8	8
Креатинин <i>Serum creatinine</i>	0,488	0,083	0,143	9	0,580	12	10,5
ЧСС <i>Heart rate</i>	0,490	0,071	0,133	10	0,373	17	13,5
ЛПВП <i>High-density lipoprotein cholesterol</i>	0,491	0,061	0,123	11	0,681	10	10,5
Холестерин <i>Total cholesterol</i>	0,491	0,061	0,123	12	0,195	20	16
Пол <i>Gender</i>	0,491	0,062	0,123	13	0,687	9	11
Статус курения <i>Smoking status</i>	0,492	0,055	0,116	14	0,499	14	14
Инсульт (родители) <i>Family history of stroke</i>	0,492	0,050	0,112	15	0,566	13	14
ИБС (родители) <i>Family history of coronary artery disease</i>	0,493	0,047	0,108	16	0,606	11	13,5
ЛПНП <i>Low-density lipoprotein cholesterol</i>	0,495	0,032	0,089	17	0,245	18	17,5
ХОБЛ <i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>	0,495	0,031	0,088	18	0,411	16	17
БА <i>Asthma</i>	0,495	0,028	0,082	19	0,446	15	17
Место проживания <i>Place of residence</i>	0,497	0,010	0,049	20	0,243	19	19,5
Пассивное курение <i>Passive smoking</i>	0,498	0,000	0,011	21	0,186	21	21

Таблица 1.

Ранжирование дискриминирующих клиникопатологических факторов риска артериальной гипертензии по их классификационной мощности.

ЛС – лекарственные средства, ИМТ – индекс массы тела, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД – сахарный диабет, АГ – артериальная гипертензия, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, БА – бронхиальная астма.

Table 1.

Unsupervised clustering of the studied subjects by arterial hypertension status using partial least squares discriminant analysis parameters.

Рисунок 2.

Ранжирование предикторов артериальной гипертензии по прогностической мощности (дискриминантный анализ частичных наименьших квадратов).

Figure 2.

Ranking of arterial hypertension predictors by their predictive value (partial least squares discriminant analysis).

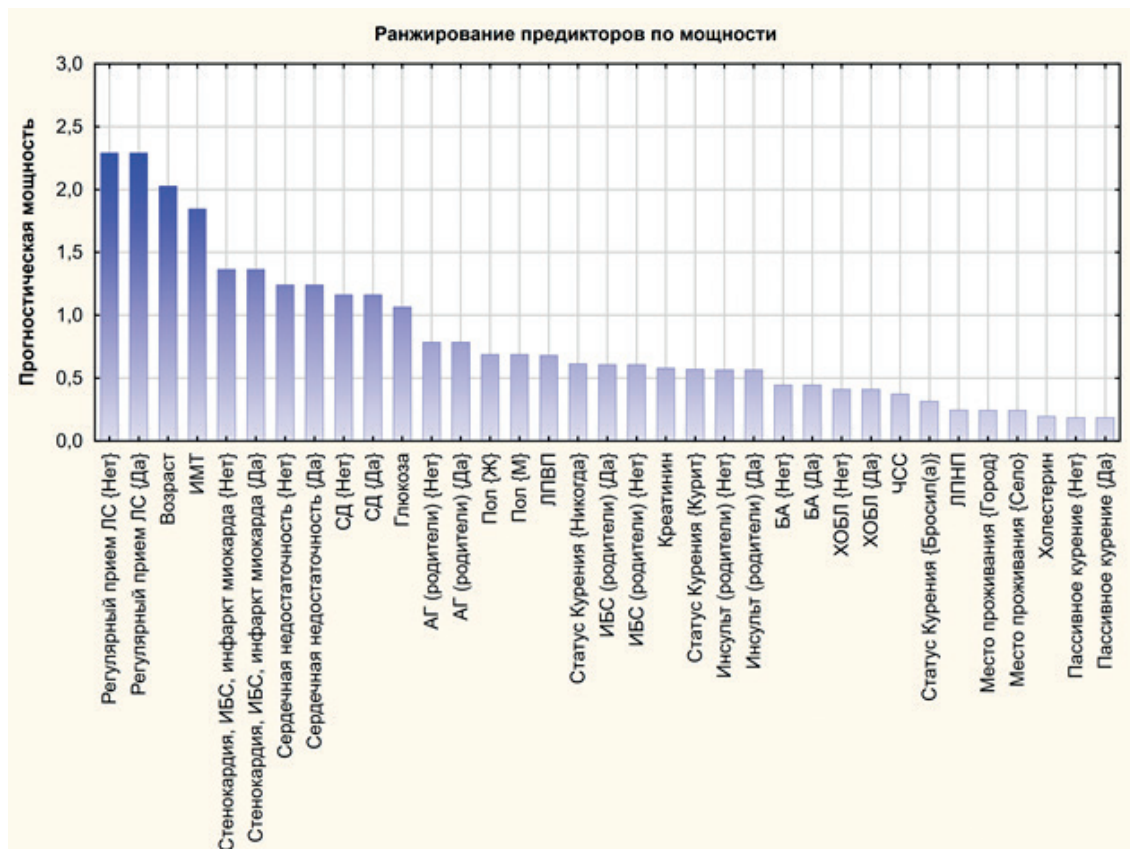
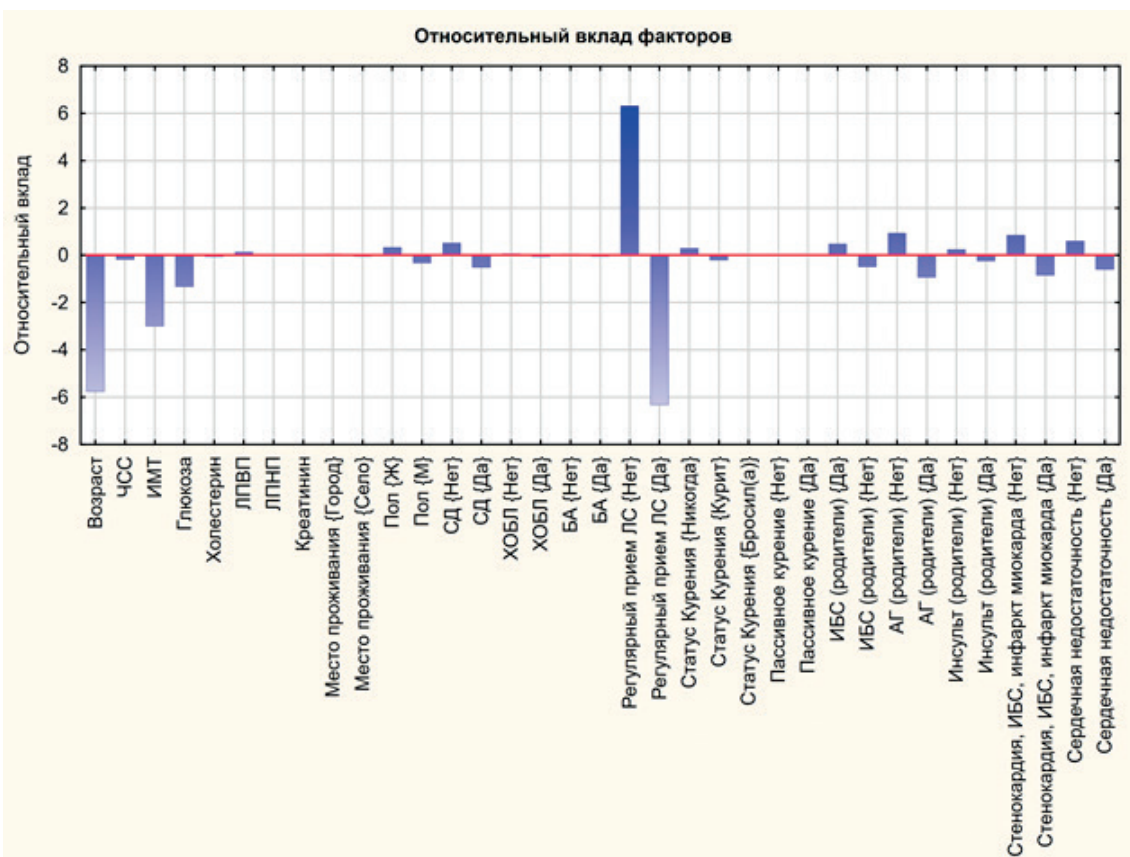


Рисунок 3.

Ранжирование предикторов артериальной гипертензии по их относительному вкладу в виртуальную диагностику артериальной гипертензии.

Figure 3.

Ranking of arterial hypertension predictors by their relative contribution to the virtual diagnosis of arterial hypertension.



ванием встроенного в программу STATISTICA скринингового модуля Automated Neural Networks (SANN). Преимуществами такого подхода является возможность перебора сотен и даже тысяч различных вариантов нейронных сетей (в частности, с архитектурой многослойного перцептрона), каждая из которых обучается на большей части (70%) введенного массива данных и проходит тестирование и валидацию на оставшихся 30% массива (по 15% на каждую из задач). При этом автоматически рассчитывается чувствительность и специфичность, строится ROC-кривая и вычисляется площадь под этой кривой (AUC). Нейронные сети, показавшие наивысший процент верно предсказанных при обучении, тестировании и валидации исходов, отбираются вручную и далее подвергаются кросс-валидации на сгенерированных посредством бутстрэппинга в облаке вероятностей переменных виртуальных выборках участников исследования.

В число входных параметров наиболее эффективной нейронной сети для виртуальной диагностики артериальной гипертензии вошли личные факторы (пол, возраст, место проживания), сопутствующие заболевания (ишеми-

ческая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), иные сопутствующие факторы (активное курение, пассивное курение, регулярный прием лекарственных средств), семейные факторы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца или инсульт в анамнезе родителей), физиологические параметры (частота сердечных сокращений, индекс массы тела) и биохимические параметры (уровень глюкозы и холестерина в плазме крови натощак, уровень липопротеинов высокой и низкой плотности в плазме крови, уровень креатинина в плазме крови). Сконструированная нейронная сеть продемонстрировала определенную эффективность в виртуальной диагностике артериальной гипертензии (до 84,5% – 1289 верно предсказанных исходов из 1525, площадь под ROC-кривой 0,88) с приблизительно равными чувствительностью (83,6%) и специфичностью (85,3%) (**рисунок 4**). Классификационно-регрессионное дерево решений по данным входным параметрам представлено на **рисунке 5**. Кросс-валидация разработанной нейронной сети на выборках виртуальных пациентов продемонстрировала высокую эффек-

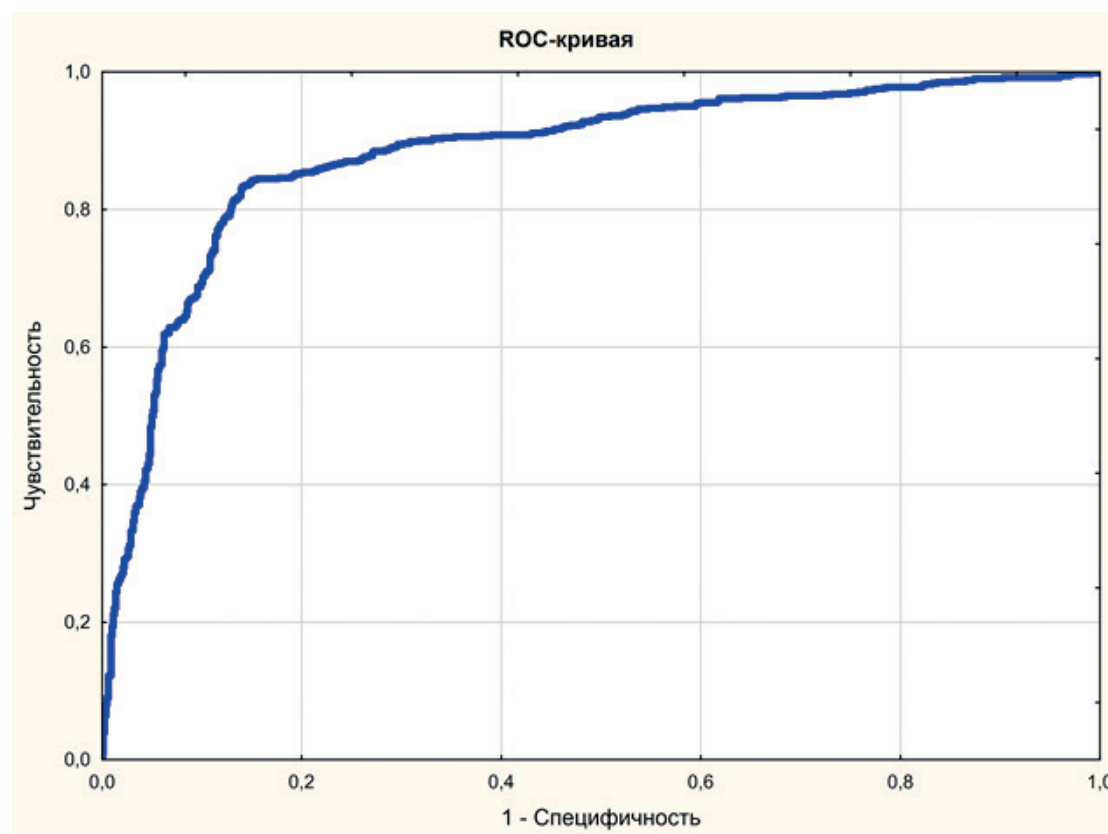


Рисунок 4.

ROC-кривая разработанной нейронной сети для виртуальной диагностики артериальной гипертензии. Площадь под ROC-кривой: 0,88.

Figure 4.

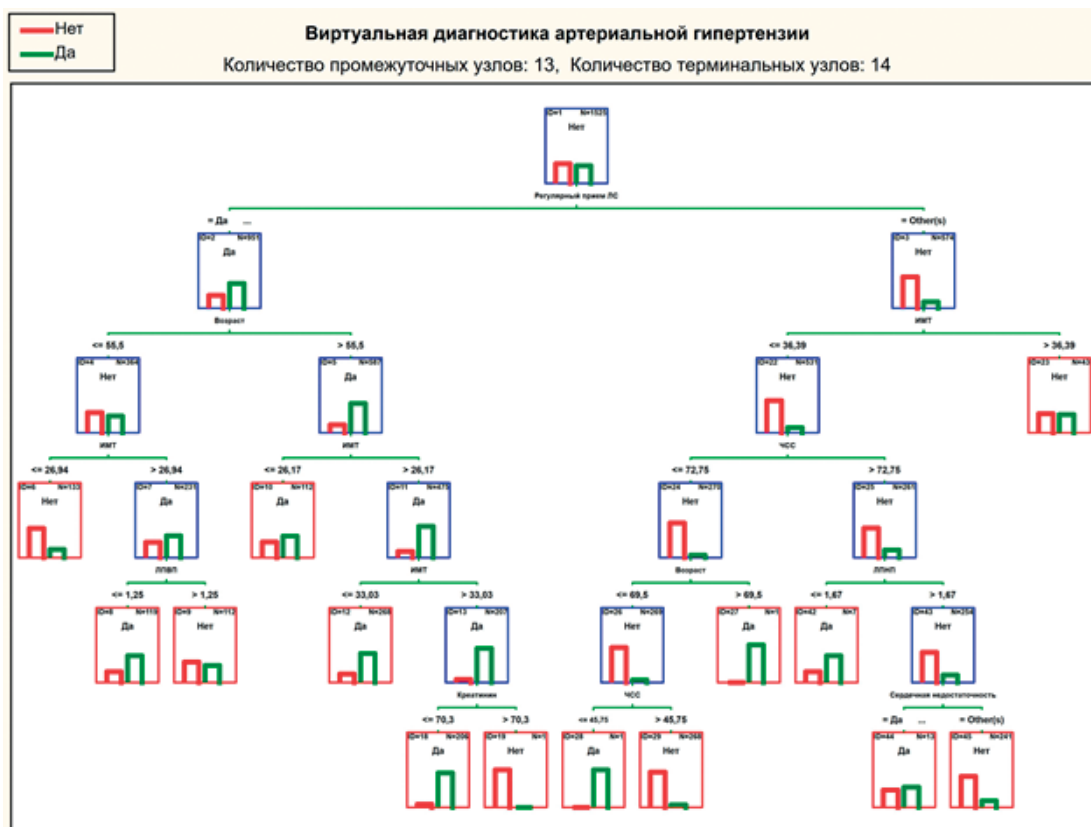
ROC curve of the neural network for the virtual diagnosis of arterial hypertension (area under the curve: 0.88).

Рисунок 5.

Дерево принятия решений (виртуальная диагностика артериальной гипертензии) на основе классификации и регрессии (C&RT tree).

Figure 5.

Classification and regression tree (C&RT) for the virtual diagnosis of arterial hypertension.



тивность нейронной сети с чувствительностью 82,7 – 84,7%, специфичностью 84,5 – 87,3% и AUC 0,88 – 0,89 (рисунок 6), однако данный

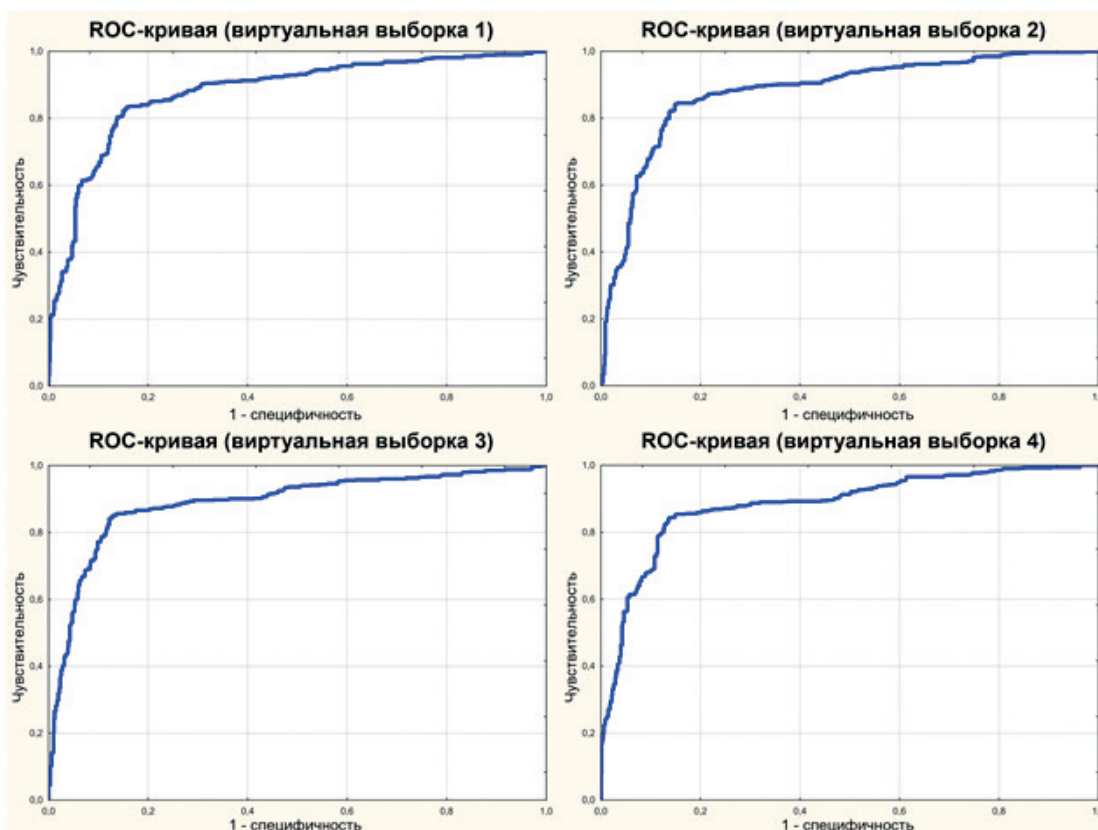
подход, тем не менее, не может заменить необходимой кросс-валидации на участниках другого исследования (к примеру, ЭССЕ-РФ).

Рисунок 6.

ROC-кривые чувствительности и специфичности разработанной нейронной сети для виртуальной диагностики артериальной гипертензии при ее кросс-валидации на сгенерированных посредством бутстрэппинга четырех виртуальных выборках пациентов. Площадь под ROC-кривой: 0,88 – 0,89.

Figure 6.

ROC curves of the neural network for the virtual diagnosis of arterial hypertension at its cross-validation on four bootstrapped virtual patient samples. Area under the curve: 0.88 – 0.89.

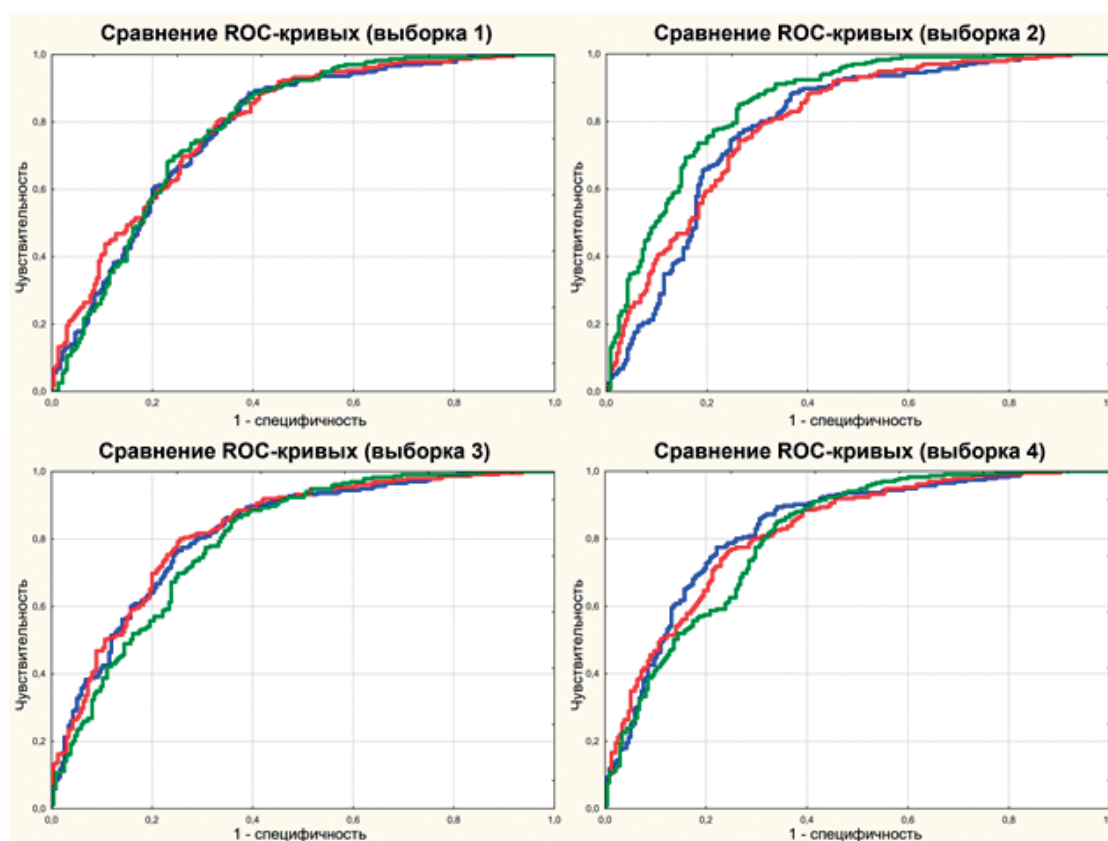


Наконец, последним этапом работы стало решение распространенной при анализе риска острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий проблемы – несоответствия частоты неблагоприятных и благоприятных исходов при оценке вероятности наступления неблагоприятных событий. При помощи случайной рандомизации и разбиения массива пациентов с благоприятным исходом на четыре подмассива для выравнивания соотношения благоприятных и неблагоприятных исходов было сгенерировано четыре выборки пациентов, на основе анализа которых было разработано три нейронных сети для виртуальной диагностики острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В число входных параметров данных таких нейронных сетей вошли личные факторы (пол, возраст, место проживания), сопутствующие заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), иные сопутствующие факторы (активное курение, пассивное курение, регулярный прием лекарственных средств), семейные факторы (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца или инсульт в анамнезе родителей), физиологические параметры (систолическое, диастолическое и пульсовое давление, частота сердечных сокращений, индекс массы тела) и биохимические параметры (уровень глюкозы и холестерина в плазме крови натощак, уровень липопротеинов высокой и низкой плотности в плазме крови, уровень креатинина в плазме крови). Следует отметить, что специфичность, но не чувствительность разработанных нейронных сетей для виртуальной диагностики острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была ниже в сравнении с таковыми для артериальной гипертензии (чувствительность 80,4 – 87,7%, специфичность 62,5% – 73,6%, AUC 0,78 – 0,86, **рисунок 7**). Кроме того, специфичность представленных на **рисунке 7** трех нейронных сетей ожидаемо была максимальной на исходной выборке и более низкой на других выборках (выборка 1 – «чужая» для всех трех нейронных сетей, выборка 2 – «своя» для обозначенной зеленым цветом нейронной сети, выборка 3 – «своя» для обозначенной красным цветом нейронной сети), выборка 4 – «своя» для обозначенной синим цветом нейронной сети).

Несмотря на симуляционный характер данного исследования (является очевидным то, что реальная диагностика артериальной гипертензии и

Рисунок 7.

ROC-кривые чувствительности и специфичности разработанных нейронных сетей (отмечены зеленым, красным и синим цветами) для виртуальной диагностики острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, разработанных и частично кросс-валидированных на четырех выборках пациентов с равной долей неблагоприятных и благоприятных исходов (выборки различались между собой массивами пациентов с благоприятным исходом).

**Figure 7.**

ROC curves of the neural networks (green, red, and blue coloured lines) for the virtual diagnosis of major adverse cardiovascular events designed and partially cross-validated on four samples of patients with equal proportions of adverse and favorable outcomes. Samples shared patients with adverse but not favorable outcome.

ишемической болезни сердца не будет основываться на нейронных сетях), его сутью является апробация научно-технологического процесса для последующей разработки прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции. Первая стадия указанного процесса включает в себя определение количественных переменных (факторов риска), способных разделить облака точек субъектов с низким и высоким риском артериальной гипертензии посредством дискриминантного анализа. На второй стадии проводится ранжирование предикторов по их прогностической мощности (при этом разные модули для присвоения рангов прогностической ценности генерируют разные результаты, что требует их параллельного использования и последующего сравнения результатов). На третьей стадии, с использованием полученных на предыдущих двух подготовительных стадиях знаний, производится разработка непосредственно нейронных сетей. В данном исследовании для применения на этой стадии была проведена апробация эвристического подхода, включающего в себя автоматизированную генерацию и анализ нейронных сетей с их последующей мануальной селекцией и интеграцией в графический интерфейс пользователя с параллельным дизайном дерева принятия решений на основе классификации и регрессии. Четвертой стадией является кросс-валидация нейронных сетей, которая в идеале должна осуществляться на принципиально иной выборке па-

циентов с одними и теми же определенными переменными (к примеру, нейронные сети, разработанные на основе проспективного многоцентрового эпидемиологического исследования PURE, целесообразно кросс-валидировать на аналогичном исследовании ЭССЕ-РФ). Суррогатным подходом является применение бутстрэппинга для генерации выборок виртуальных пациентов в облаке вероятностей переменных на основе имеющегося массива данных, однако такой способ целесообразно применять в виде скорее комбинированного, чем самостоятельного. Частично это подтверждается примером с разработкой нейронных сетей для виртуальной диагностики острых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, где истинная (хотя и частичная) кросс-валидация приводила к снижению специфичности разработанных нейронных сетей на иных массивах пациентов с благоприятными исходами в сравнении с исходными массивами, на которых они были разработаны (при этом при генерации выборок виртуальных пациентов посредством бутстрэппинга подобного снижения специфичности или чувствительности не наблюдалось). Пятой стадией, следующей за кросс-валидацией нейронных сетей, является непосредственно их перенос в графический интерфейс пользователя, технологический процесс которого описан в «Материалах и методах». Наглядным итогом всего вышеприведенного научно-технологического процесса является следующая оболочка прототипа прогностического модуля (рисунок 8):

Рисунок 8.

Графический интерфейс пользователя, представленный в прототипе разрабатываемого прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции.

Figure 8.

Graphical user interface incorporated into the prototype of the software for the prognostication of major adverse cardiovascular events in the population.

Заключение

Научно-производственной ценностью проведенного исследования является апробация научно-технологического процесса разработки и оценки эффективности работы нейронных сетей для виртуальной диагностики и, впоследствии, прогнозирования БСК при помощи сочетания автоматизированной генерации и анализа нейронных сетей с их последующей мануальной селекцией и интеграцией в графический

интерфейс пользователя. В данном исследовании показано, что разработанные при помощи такого подхода нейронные сети обладают достаточно высоким потенциалом с позиций их чувствительности и специфичности. Таким образом, разработанный научно-технологический процесс пригоден и для разработки прогностического модуля для оценки вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в общей популяции.

Литература :

1. Шальнова С.А., Ежов М.В., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Тарасов В.И., Муромцева Г.А., Баланова Ю.А., Имаева А.Э., Капустина А.В., Шабунцова А.А., Белова О.А., Трубочева И.А., Ефанов А.Ю., Астахова З.Т., Кулакова Н.В., Бойцов С.А., Драпкина О.М. Ассоциации липопротеида(а) с факторами риска атеросклероза в российской популяции (данные наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(5):612-621. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-5-612-621>
2. Бойцов С.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. Эпидемиологическая ситуация как фактор, определяющий стратегию действий по снижению смертности в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2020;92(1):4-9. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000510>
3. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков Э.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Гомыранова Н.В., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Баранова Е.И., Касимов Р.А., Шабунцова А.А., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И., Хвостикова А.Е., Белова О.А., Назарова О.А., Шутемова Е.А., Барбараш О.Л., Данильченко Я.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Скрипченко А.Е., Черкас Н.В., Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В., Гутнова С.К., Толпаров Г.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
4. Максимов С.А., Артамонова Г.В. Риски артериальной гипертензии в зависимости от производственных факторов. Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема : сборник тезисов XIII Всероссийского конгресса. Уфа: 2017;10-11.
5. Максимов С.А., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Факторы в системе прогнозирования артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2014;54(1):61-63. <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.1.61-62>
6. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кочергина А.М., Индукаева Е.В., Артамонова Г.В. Факторы кардиоваскулярного риска и их ассоциации с недостижением целевых значений артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в г. Кемерово (по данным исследования ЭССЕ-РФ). *Медицина в Кузбассе*. 2016;15(1):47-53.
7. Karunathilake SP, Ganegoda GU. Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 5767864. <https://doi.org/10.1155/2018/5767864>
8. Kilic A. Artificial Intelligence and Machine Learning in Cardiovascular Health Care. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(5):1323-1329. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2019.09.042>
9. Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, Liu K, Hundley WG, McClelland R, Gomes AS, Folsom AR, Shea S, Guallar E, Bluemke DA, Lima JAC. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;121(9):1092-1101. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311312>
10. Hessler G, Baringhaus KH. Artificial Intelligence in Drug Design. *Molecules*. 2018;23(10):2520. <https://doi.org/10.3390/molecules23102520>
11. Miller DD, Brown EW. Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to the Answer? *Am J Med*. 2018;131(2):129-133. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.10.035>
12. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2019;28(2):73-81. <https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1575882>
13. Lim LJ, Tison GH, Delling FN. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2020;16(2):138-145. <https://doi.org/10.14797/mdcj-16-2-138>
14. Darcy AM, Louie AK, Roberts LW. Machine Learning and the Profession of Medicine. *JAMA*. 2016;315(6):551-552. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.18421>
15. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, Ashley E, Dudley JT. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2668-2679. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.521>
16. Esteve A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, Thrun S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115-118. <https://doi.org/10.1038/nature21056>
17. Yu L, Chen H, Dou Q, Qin J, Heng PA. Automated Melanoma Recognition in Dermoscopy Images via Very Deep Residual Networks. *IEEE Trans Med Imaging*. 2017;36(4):994-1004. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2642839>
18. Shimizu H, Nakayama KI. Artificial intelligence in oncology. *Cancer Sci*. 2020;111(5):1452-1460. <https://doi.org/10.1111/cas.14377>

References:

1. Shalnova SA, Ezhov MV, Metelskaya VA, Evstifeeva SE, Tarasov VI, Muromtseva GA, Balanova YuA, Imaeva AE, Kapustina AV, Shabunova AA, Belova OA, Trubacheva IA, Efanov AY, Astakhova ZT, Kulakova NV, Boytsov SA, Drapkina OM. Association Between Lipoprotein(a) and Risk Factors of Atherosclerosis in Russian Population (Data of Observational ESSE-RF study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(5):612-621. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2019-15-5-612-621>
2. Boytsov SA, Shalnova SA, Deev AD. The epidemiological situation as a factor determining the strategy for reducing mortality in the Russian Federation. *Therapeutic archive*. 2020;92(1):4-9. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000510>

3. Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AY, Zhernakova YuV, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oschepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Trubacheva IA, Deev AD, Shalnova SA, Chazova IE, Shlyakhto EV, Boytsov SA, Balanova YuA, Gomyranova NV, Evstifeeva SE, Kapustina AV, Litinskaya OA, Mamedov MN, Metelskaya VA, Oganov RG, Suvorova EI, Khudyakov MB, Baranova EI, Kasimov RA, Shabunova AA, Ledyeva AA, Chumachek EV, Azarin OG, Babenko NI, Bondartsov LV, Furmenko GI, Khvostikova AE, Belova OA, Nazarova OA, Shutemova EA, Barbarash OL, Danilchenko YV, Indukaeva EV, Maksimov SA, Mulero TA, Skripchenko AE, Cherkass NV, Basyrova IR, Isaeva EN, Kondratenko VYu, Lopina EA, Safonova DV, Gudkova SA, Cherepanova NA, Kaveshnikov VS, Karpov RS, Serebryakova VN, Medvedeva IV, Storozhok MA, Shava VP, Shalaev SV, Gutnova SK, Tolparov GV. the prevalence of non-infectious diseases risk factors in russian population in 2012-2013 years. The results of ECVD-RF. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2014;13(6):4-11. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
4. Maksimov S, Artamonova G. Risks of arterial hypertension depending on occupational factors. *Arterial hypertension 2017 as an interdisciplinary problem*. Collection of theses of the XIII All-Russian Congress. 2017:10-11. (In Russ.).
5. Maximov SA, Skripnichenko AE, Ndukaeva EV, Artamonova GV. Factors in the system of prognostication of arterial hypertension. *Kardiologiya*. 2014;54(1):61-63. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/cardio.2014.1.61-62>
6. Barbarash OL, Karetnikova VN, Kochergina AM, Indukaeva EV, Artamonova GV. Cardiovascular risk factors and its association with target blood pressure level inreachment in patients with arterial hypertension in Kemerovo. *Medicine in Kuzbass*. 2016;15(1):47-53. (In Russ.).
7. Karunathilake SP, Ganegoda GU. Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 5767864. <https://doi.org/10.1155/2018/5767864>
8. Kilic A. Artificial Intelligence and Machine Learning in Cardiovascular Health Care. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(5):1323-1329. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2019.09.042>
9. Ambale-Venkatesh B, Yang X, Wu CO, Liu K, Hundley WG, McClelland R, Gomes AS, Folsom AR, Shea S, Gualler E, Bluemke DA, Lima JAC. Cardiovascular Event Prediction by Machine Learning: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017;121(9):1092-1101. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311312>
10. Hessler G, Baringhaus KH. Artificial Intelligence in Drug Design. *Molecules*. 2018;23(10):2520. <https://doi.org/10.3390/molecules23102520>
11. Miller DD, Brown EW. Artificial Intelligence in Medical Practice: The Question to the Answer? *Am J Med*. 2018;131(2):129-133. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.10.035>
12. Mintz Y, Brodie R. Introduction to artificial intelligence in medicine. *Minim Invasive Ther Allied Technol*. 2019;28(2):73-81. <https://doi.org/10.1080/13645706.2019.1575882>
13. Lim LJ, Tison GH, Delling FN. Artificial Intelligence in Cardiovascular Imaging. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2020;16(2):138-145. <https://doi.org/10.14797/mdcj-16-2-138>
14. Darcy AM, Louie AK, Roberts LW. Machine Learning and the Profession of Medicine. *JAMA*. 2016;315(6):551-552. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.18421>
15. Johnson KW, Torres Soto J, Glicksberg BS, Shameer K, Miotto R, Ali M, Ashley E, Dudley JT. Artificial Intelligence in Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(23):2668-2679. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.521>
16. Esteve A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, Thrun S. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature*. 2017;542(7639):115-118. <https://doi.org/10.1038/nature21056>
17. Yu L, Chen H, Dou Q, Qin J, Heng PA. Automated Melanoma Recognition in Dermoscopy Images via Very Deep Residual Networks. *IEEE Trans Med Imaging*. 2017;36(4):994-1004. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2642839>
18. Shimizu H, Nakayama KI. Artificial intelligence in oncology. *Cancer Sci*. 2020;111(5):1452-1460. <https://doi.org/10.1111/cas.14377>

Сведения об авторах

Богданов Лев Александрович, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, разработка нейронных сетей.

ORCID: 0000-0003-4124-2316

Комосский Егор Артёмович, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: разработка нейронных сетей, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0001-8791-4187

Воронкова Валерия Владимировна, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Вклад в статью: разработка нейронных сетей, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-2613-5363

Толстошеев Дмитрий Евгеньевич, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновский, д. 6).

Authors

Mr. Leo A. Bogdanov, MSc, Junior Researcher, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; developed the neural networks.

ORCID: 0000-0003-4124-2316

Mr. Egor A. Komosky, Research Assistant, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: developed the neural networks; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8791-4187

Ms. Valeria V. Voronkova, Research Assistant, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: developed the neural networks; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-2613-5363

Mr. Dmitry E. Tolstosheev, Research Assistant, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: developed the neural networks; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4490-2113

Mr. George V. Martsenyuk, Research Assistant, Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard,

Вклад в статью: разработка нейронных сетей.
ORCID: 0000-0003-4490-2113

Марценюк Георгий Викторович, лаборант-исследователь лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: разработка нейронных сетей.
ORCID: 0000-0002-8986-6163

Агиенко Алёна Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: ведение регистра.
ORCID: 0000-0001-5521-4653

Индукеева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: ведение регистра.
ORCID: 0000-0002-6911-6568

Цыганкова Дарья Павловна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний отдела оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: ведение регистра.
ORCID: 0000-0001-6136-0518

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией молекулярной, трансляционной и цифровой медицины ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, б-р Сосновы, д. 6).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, разработка нейронных сетей, написание статьи.
ORCID: 0000-0001-8679-4857

Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: developed the neural networks; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-8986-6163

Dr. Alena S. Agienko, MD, Research Assistant, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department for Optimisation of Cardiovascular Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: database curation.
ORCID: 0000-0001-5521-4653

Dr. Elena V. Indukaeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department for Optimisation of Cardiovascular Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: database curation.
ORCID: 0000-0002-6911-6568

Dr. Daria P. Tsygankova, MD, PhD, Researcher, Laboratory of Cardiovascular Epidemiology, Department for Optimisation of Cardiovascular Care, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation)

Contribution: database curation.

Dr. Anton G. Kutikhin, MD, PhD, Head of the Laboratory of Molecular, Translational, and Digital Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; developed the neural networks; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-8679-4857

Статья поступила: 24.11.2021

Принята в печать: 03.12.2021

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 24.11.2021

Accepted: 03.12.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-82-89>

ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ЛЕГИОНЕЛЛЕЗА У УМЕРШИХ С ПРОЯВЛЕНИЯМИ ПНЕВМОНИИ В Г. ИРКУТСКЕ

БОТВИНКИН А.Д.^{1*}, СВИСТУНОВ В.В.¹, СИДОРОВА Е.А.², МАКАРОВА А. Е.¹, КРАВЧЕНКО Н.А.¹, СТЕПАНЕНКО Л.А.¹, БАЯНОВА Т.А.¹, ЛЕМЕШЕВСКАЯ М.В.¹, БАЛАНДИНА Т.П.³, ГИБТЕВА О.С.⁴, АНДАЕВ Е.И.², БАЛАХОНОВ С.В.²

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иркутск, Россия

²ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», г. Иркутск, Россия

³Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Иркутской области, г. Иркутск, Россия

⁴ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области», г. Иркутск, Россия

Резюме

Цель. Привлечение внимания практических врачей к проблеме диагностики, лечения и профилактики легионеллеза.

Материалы и методы. Аутопсийный материал от 65 взрослых, умерших с клиническими проявлениями пневмонии в стационарах г. Иркутска, 510 проб воды, исследованных бактериологическими методами и ПЦР на *Legionella pneumophila*.

Результаты. Описано три случая смерти пациентов с подтвержденным легионеллезом. Для описания привлечены клинические, патологоанатомические и эпидемиологические данные. Для обнаружения *Legionella pneumophila* в легких использовали полимеразную цепную реакцию. Впервые в г. Иркутске выявлены случаи смерти людей, у которых лабораторно подтверждено наличие *Legionella pneumophila* в ткани легких. Положительные результаты на легионеллез (4,6%) были получены при исследовании аутопсийного материала от 65 пациентов, умерших в стационаре с явлениями пневмонии в 2016–2018 гг. В двух случаях это были

пациенты на поздних стадиях ВИЧ-инфекции, у третьего пациента (74 года) пневмония протекала на фоне множественной соматической патологии и возрастных изменений. В одном случае не исключено внутрибольничное инфицирование. Никто из трех умерших не выезжал из г. Иркутска в течение последнего месяца жизни. Предполагаемый фактор передачи – водопроводная вода. Легионеллы были обнаружены в пробах водопроводной воды в г. Иркутске в 2013 и 2015 гг.

Заключение. Во время пандемии COVID-19 прижизненное обследование пациентов с тяжелыми пневмониями на легионеллез требуется для коррекции лечения.

Ключевые слова: легионеллез; описание случаев; атипичная пневмония; иммунодефицит.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Ботвинкин А.Д., Свистунов В.В., Сидорова Е.А., Макарова А. Е., Кравченко Н. А., Степаненко Л. А., Баянова Т. А., Лемешевская М.В., Баландина Т.П., Гибтева О.С., Андаев Е.И., Балахонов С.В. Подтверждение легионеллеза у умерших с проявлениями пневмонии в г. Иркутске. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 82-89. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-82-89>

*Корреспонденцию адресовать:

Ботвинкин Александр Дмитриевич, 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1, e-mail: botvinkin_ismu@mail.ru
© Ботвинкин А.Д. и др.

ORIGINAL RESEARCH

THE IMPACT OF LEGIONELLOSIS INTO FATAL OUTCOMES OF PNEUMONIA IN IRKUTSK

ALEXANDER D. BOTVINKIN^{1**}, VLADIMIR V. SVISTUNOV¹, ELENA A. SIDOROVA², ANGELIKA E. MAKAROVA¹, NATALIA A. KRAVCHENKO¹, LILIA A. STEPANENKO¹, TATIANA A. BAYANOVA¹, MARINA V. LEMESHEVSKAYA¹, TATIANA P. BALANDINA³, OLGA S. GIBTEVA⁴, EVGENY I. ANDAEV², SERGEY V. BALAKHONOV²

¹Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russian Federation

²Irkutsk Anti-Plague Research Institute in Siberia and the Far East, Irkutsk, Russian Federation

³Federal Service on Surveillance for Consumer Rights Protection and Human Well-Being in Irkutsk Region, Irkutsk, Russian Federation

⁴Center for Hygiene and Epidemiology in Irkutsk Region, Irkutsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the diagnosis of legionellosis in patients who died because of pneumonia in Irkutsk (2016-2018).

Materials and Methods. We performed 65 autopsies of patients who died from pneumonia in Irkutsk (2016-2018), studied their case histories, and interrogated 510 tap water samples for *Legionella pneumophila* by means of inoculation and polymerase chain reaction.

Results. Among 65 fatal pneumonia outcomes registered in Irkutsk during 2016-2018, legionellosis has been confirmed in three cases (4.6%). Two of these patients were at the late stages of HIV infection while the third, 74-year-old, patient had multiple comorbid conditions.

Nosocomial infection was suspected in one of these cases. None of these three patients left Irkutsk during the last month of their life. The assumed transmission factor was tap water, as *Legionella pneumophila* was found in tap water samples collected in 2013 and 2015.

Conclusion. Patients with severe pneumonia need screening for legionellosis to perform the correct treatment, particularly during COVID-19 pandemic.

Keywords: legionellosis; case report; atypical pneumonia; immunodeficiency.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Alexander D. Botvinkin, Vladimir V. Svistunov, Elena A. Sidorova, Angelika E. Makarova, Natalia A. Kravchenko, Lilia A. Stepanenko, Tatiana A. Bayanova, Marina V. Lemeshevskaya, Tatiana P. Balandina, Olga S. Gibteva, Evgeny I. Andaev, Sergey V. Balakhonov. The impact of legionellosis into fatal outcomes of pneumonia in Irkutsk. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 82-89. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-82-89>

****Corresponding author:**

Prof. Alexander D. Botvinkin, 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, 664003 Russian Federation, E-mail: botvinkin_ismu@mail.ru

© Alexander D. Botvinkin et al.

Введение

До начала пандемии новой коронавирусной инфекции *Legionella pneumophila* занимала второе место после *Streptococcus pneumoniae* в структуре возбудителей тяжелой и жизнеугрожающей внебольничной пневмонии. Колонизация легионеллами систем водоснабжения и кондиционирования воздуха (в том числе в медицинских организациях), ВИЧ-инфекция и другие иммунодефициты, преклонный возраст и сопутствующая патология органов дыхания служат основными

факторами риска [1–5]. В Российской Федерации отмечались спорадические случаи и вспышечная заболеваемость с показателем 0,01 на 100 тыс.; предполагается, что такие низкие показатели обусловлены недостаточным вниманием к лабораторной диагностике [1,6]. Клинико-эпидемиологическое и морфологическое описание случаев, выявленных в 2016–2018 гг., особенно актуально на фоне значительного роста заболеваемости тяжелыми пневмониями во время массового распространения COVID-19 [7–8].

Цель исследования

Привлечение внимания практических врачей к проблеме диагностики, лечения и профилактики легионеллеза.

Материал и методы

В 2016–2018 гг. собран аутопсийный материал от 65 взрослых, умерших с клиническими проявлениями пневмонии в стационарах г. Иркутска. Патологоанатомические исследования выполнялись в полном объеме в соответствии с приказом МЗ РФ №354н от 6.06.2013 г. «О порядке проведения патологоанатомических вскрытий». Ткани легкого, взятые для гистологического исследования, фиксировали в растворе формальдегида 4 %, (рН 6,9–7,0) в течение суток. Микропрепараты окрашивали гематоксилин-эозином и, при необходимости, карболовым фуксином по Цилю-Нильсену [9].

Пробы легочной ткани из очага поражения для молекулярно-генетического исследования фиксировали в растворе 1% СТАВ (гексацилтриметиламмонийбромид) в 50% изопропиловом спирте и хранили до начала исследования при температуре $-65 \pm 5^\circ\text{C}$. Выделение нуклеиновых кислот (РНК/ДНК) проводили набором реагентов «Рибо-преп» производства ФБУН ЦНИИЭ г. Москва, согласно Инструкции производителя. Элюция осадка проведена в 60 мкл РНК-буфера. Для проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР) на вирусы гриппа и другие РНК-содержащие вирусы добавляли этап обратной транскрипции. Для получения препаратов кДНК на матрице РНК использовали набор «Реверта-L-100» (ФБУН ЦНИИЭ, г. Москва).

Подготовленные пробы исследованы в ПЦР на широкий спектр возбудителей бактериальных и вирусных инфекций (*Influenza virus A / B*, *human Respiratory Syncytial virus*, *human Metapneumovirus*, *human Parainfluenza virus-1-4*, *human Coronavirus*, *human Rhinovirus*, *human Adenovirus B, C, E*, *human Bocavirus*, *Legionella pneumophila*) с применением тест-систем фирмы АмплиСенс: «АмплиСенс® *Influenza virus A/B-FL*», «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL», «АмплиСенс® *Legionella pneumophila-FL*» с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» на амплификаторе роторного типа Rotor-Gene-Q (Германия). Результаты оценивали по пересечению кривой флуоресценции с установленной пороговой линией на основании

инструкций к тест-системам, а также по участку гена протромбина (эндогенный внутренний контроль). При значении пороговых циклов (Ct) менее 33,0 проба считалась положительной.

Для исследования на *Streptococcus pneumoniae* использовали мультиплексную ПЦР и амплификатор «Терцик» («ДНК-Технология»). Детали методики описаны ранее [10].

Данные об особенностях клинического течения болезни, лечении и диагностических процедурах (включая бактериологическое исследование биологического материала), а также данные эпидемиологического анамнеза проведены на основании анализа записей из историй болезней. Персональные данные при описании результатов не раскрывались.

За 2010–2019 гг. в г. Иркутске в плановом порядке исследовано 510 проб воды бактериологическими методами и ПЦР в соответствии с МУК 4.2.2217-07 «Выявление бактерий *Legionella pneumophila* в объектах окружающей среды».

Результаты. В группе из 65 умерших с проявлениями пневмонии у 44 в качестве основного клинического диагноза в историях болезней была указана внебольничная или госпитальная пневмония (J12-J18), у 11 – новообразования (C15-C39) и у 10 – ВИЧ-инфекция (B20-B24). В группе преобладали мужчины (66%); возраст умерших от 25 до 89 лет (медиана 66 лет).

ДНК *Legionella pneumophila* (серогруппа 1) обнаружена в трех пробах легочной ткани из 65 ($4,6 \pm 2,6\%$). Значение пороговых циклов (Ct) составило 4,98; 10,99 и 27,00. В первых двух пробах отмечена высокая концентрация ДНК, выявляемая уже после 5–11 циклов амплификации. Результаты ПЦР на все другие патогены у этих трех умерших были отрицательными, но в целом в группе обследованных пневмококк обнаружен у 18 (27,7%), риновирус – у 4 (6,2%). Приводим описание трех выявленных случаев.

Случай 1. Женщина, 51 год, без определенного места жительства. Дата госпитализации – 23.09.16 г. Поступила в стационар 23.09.16 г. с жалобами на выраженную одышку, общую слабость, похудание, частый малопродуктивный кашель с отделением мокроты белого и желто-белого цвета. В анамнезе – выявленная 5 лет назад ВИЧ-инфекция и туберкулез легких. Состояла на диспансерном учете в центре СПИД и в городском противотуберкулезном диспансере. В мае 2016 г. проходила стационарное лече-

ние с диагнозом внебольничная пневмония не уточненной этиологии. Тогда же выявлен рак нижней доли правого легкого с метастазами. 26.09.16 г. переведена в хоспис с диагнозом полиорганная недостаточность. Клинический диагноз: рак легкого, 4 стадия; дыхательная недостаточность сочетанного генеза; параканкрозная пневмония; ВИЧ-инфекция 4Б, без ВААРТ. Прижизненно из мокроты выделена культура *Candida albicans*. Антибактериальная терапия: цефтриаксон, азитромицин, левофлоксацин, цефепим, ванкомицин, меропенем.

Больная умерла 29.09.2016 г. на 3-й день после перевода в хоспис и на 6-й день после госпитализации. При аутопсии кахексия. В плевральных полостях выраженный спаечный процесс. В обеих долях левого легкого обнаруживаются очаговые уплотнения 2–3 см диаметром, серого цвета с гладкой поверхностью, местами сливающиеся между собой, расположены ближе к воротам легкого. С поверхности разреза стекает мутный экссудат. При микроскопическом исследовании в просвете альвеол гнойный экссудат, иногда с разрушением межальвеолярных перегородок. Бронхи расширены, эпителий местами сохранен, местами слущен, в просвете слизистый экссудат с небольшим числом лейкоцитов. В других полях зрения сливные пневмонические очаги, в альвеолах гнойно-фибринозный экссудат с центральными фокусами некрозов, окрашивающихся оксифильно. Из-за их схожести с казеозом часть срезов окрашивали по Цилю-Нильсену на туберкулез, но получены отрицательные результаты. Патологоанатомический диагноз: рак правого легкого с метастазами в печень, параканкрозная пневмония слева.

Из аутопсийного материала выделена культура *Klebsiella pneumoniae*. При исследовании методом ПЦР обнаружена ДНК *L. pneumophila* (ct=4,98).

Эпидемиологический анамнез. Место жительства умершей по прописке – г. Иркутск. С учетом сроков пребывания в стационаре не исключено внутрибольничное инфицирование.

Случай 2. Мужчина, 50 лет. Дата госпитализации – 18.09.2017 г. Поступил в стационар 18.09.2017 г. с жалобами на общую слабость. Объективно: состояние тяжелое, оглушение, дизартрия, квадрипарез. Сбор анамнеза затруднен из-за энцефалопатии. Со слов родственников, резкое ухудшение состояния наступило 4 дня назад, отмечено повышение температуры

до 40°C. Госпитализирован в палату интенсивной терапии. Клинический диагноз: внебольничная нижнедолевая пневмония тяжелой степени, не уточненной этиологии; туберкулез; ВИЧ-инфекция, стадия 4А; ВИЧ-ассоциированный менингоэнцефалит, вирусный гепатит С. ВААРТ и профилактическую противотуберкулезную терапию получал амбулаторно. Иммунограмма от 01.09.2017 г.: СД4 – 153, вирусная нагрузка – 320 000. Обнаружены IgM и IgG-антитела к вирусу гепатита С. Из мокроты выделены *S. haemolyticus* (10^3), *Candida albicans* (10^4). Антибактериальная терапия: цефтриаксон, изониазид, этамбутол на фоне ВААРТ.

Больной умер 24.09.2017 г. на 6-й день после госпитализации. При аутопсии: питание умеренное. Слизистая трахеи и крупных бронхов гиперемирована, в просвете большое количество слизисто-гнойного содержимого. Паренхима легких красно-коричневая с множеством серо-желтых милиарных 0,3–1,0 см и крупных, более 0,5 см, серо-белых очагов. С поверхности стекает мутный экссудат. Бифуркационные, паратрахеальные и бронхопульмональные лимфоузлы увеличены, с казеозом. Печень, селезенка и головной мозг с множеством очагов серо-желтого цвета местами крупные, до 1,0 см. При микроскопии выявлен генерализованный туберкулез. При окраске срезов по Цилю-Нильсену обнаружены кислотоустойчивые бактерии. Наряду с туберкулезными изменениями, в легких обнаружена картина очаговой, местами сливной пневмонии. Пневмонические очаги серые, слегка зернистые, с центральными некрозами. При исследовании методом ПЦР обнаружена ДНК *Legionella pneumophila* (ct=27,00).

Патологоанатомический диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия 4А. Острый общий крупноочаговый туберкулез с поражением легких, печени, селезенки, лимфоузлов, головного мозга; двухсторонняя параспецифическая пневмония.

Эпидемиологический анамнез. Умерший проживал в многоквартирном благоустроенном доме в г. Иркутске. За границу не выезжал.

Случай 3. Мужчина, 74 года. Поступил в стационар 25.11.2017 г. повторно с жалобами на повышение температуры до 39°C, одышку, слабость, при кашле – мокрота с кровью. Ухудшение в течение 3 дней связывал с переохлаждением. Проходил лечение в этой же больнице с 30.10 по 10.11.2017 г. по поводу обострения ХОБЛ. Состояние при поступлении тяжелое, температура тела 41°C, выраженная одышка,

уровень сатурации 84%. При рентгеновском исследовании – правосторонняя пневмония, гидроторакс справа. В анамнезе перенесенный несколько лет назад инсульт с остаточными неврологическими явлениями. Клинический диагноз: внутрибольничная двухсторонняя пневмония тяжелой степени, неуточненной этиологии; ИБС, стабильная стенокардия напряжения; сочетанный аортальный порок сердца; ХОБЛ; отек легких; последствия ОМНК от 2007 г.; кандидоз пищевода 2–3 степени. Антибактериальная терапия: цефтриаксон, левофлоксацин; отмечено снижение температуры тела на фоне лечения.

Больной умер 28.11.2018 г. на 3-й день после госпитализации. При аутопсии: справа в плевральной полости до 700 мл светлой прозрачной жидкости. Слизистая трахеи и бронхов гиперемированы, в просвете большое количество светлой, белой вязкой мокроты, иногда с геморрагическим оттенком. Правое легкое уплотнено, нижняя доля коричнево-красного цвета, поверхность разреза гладкая, с поверхности стекает мутный экссудат. В паренхиме имеются ячеистого вида полости с полужидким содержимым. В просвете альвеол смешанный гнойно-фибринозный экссудат. Стенки межалвеолярных перегородок разрушены. Имеются разного размера (иногда крупные) центральные некрозы, окрашивающиеся оксифильно. Из-за схожести с казеозом некоторые срезы дополнительно окрашивали по Цилю-Нильсену с отрицательным результатом. В некоторых полях зрения имеются очаговые кровоизлияния. Гиперемия сосудов в очагах поражения не выражена, гиперемия межалвеолярных перегородок отсутствует. В отдельных полях зрения картина напоминает изменения при крупозной пневмонии в стадии серой гепатизации. В бронхах слущивание эпителия, скопление слизистого экссудата с небольшим числом нейтрофилов. В некоторых кусочках, взятых из ячеистых структур, видны полости, иногда крупные, до 0,5–0,8 см, без выстилки, стенки представлены легочной паренхимой. Содержимое полостей – серозная жидкость, фибрин, единичные нейтрофильные гранулоциты.

При бактериологическом исследовании мазков из легких выделен *Enterococcus faecalis*. При исследовании методом ПЦР обнаружена ДНК *Legionella pneumophila* (ct=10,99).

Патологоанатомический диагноз: правосторонняя двухдолевая фибринозно-лейкоцитар-

ная пневмония с абсцедированием, обширными очагами некрозов легочной паренхимы. Дыхательная недостаточность, отек легких. Хроническая ишемическая болезнь сердца в стадии декомпенсации, ХОБЛ. Эмфизема, пневмосклероз.

Эпидемиологический анамнез. Умерший проживал в благоустроенном многоквартирном доме в г. Иркутске. Диагноз внутрибольничная пневмония поставлен в связи с повторной госпитализацией, однако перерыв между выпиской и ухудшением состояния – 12 дней. Инфицирование в домашних условиях исключить невозможно. За границу не выезжал.

Обсуждение

Из трех выявленных случаев наиболее типичен случай 3. Клинические и лабораторные данные, а также возраст пациента позволяют с высокой вероятностью предположить, что тяжелая легионеллезная пневмония послужила основной причиной его смерти. В двух других случаях имела место сочетанная инфекция на фоне выраженного иммунодефицита, обусловленного ВИЧ-инфекцией, и присоединение легионеллеза могло способствовать более раннему наступлению летального исхода. В ходе лечения больных подозрений на легионеллез не возникло, и лабораторные исследования для его подтверждения не были назначены. Обычные микробиологические исследования позволили обнаружить только условно-патогенную микрофлору. Соответственно коррекция этиотропной терапии не проводилась. Для лечения легионеллеза наиболее эффективны макролиды и фторхинолоны, тогда как для лечения пневмонии чаще применяются цефалоспорины, к которым легионеллы устойчивы.

Во всех случаях имелись выраженные патологические изменения в легких. Общим признаком было наличие некрозов, которые имели сходство с казеозными некрозами при туберкулезе, из-за чего проводилось дополнительное окрашивание препаратов по Цилю-Нильсену. Однако проба на туберкулез была положительна только в одном случае. Отличия от туберкулеза заключались в выраженности расстройств кровообращения и характере экссудата. Обнаруженные поражения легких соответствуют ранее описанным для данной инфекции. Известно, что процесс может носить долевой или дольковый характер, в тяжелых случаях поражаются несколько долей легких. При микро-

скопическом исследовании обычно отмечают фибринозно-гнойное воспаление; характерны некротические изменения легочной паренхимы. Выявление легионелл в некротическом детрите связано с определенными трудностями, так как они слабо окрашиваются или не окрашиваются в срезах большинством красителей. Для посмертного подтверждения диагноза рекомендуются ПЦР, прямой иммунофлюоресцентный метод и посев на питательные среды. Возможны атипичные формы болезни [1, 2].

Не вызывает сомнения, что заражение произошло в г. Иркутск. Социальный статус и состояние здоровья всех трех пациентов не предполагают, что в течение последних недель жизни они могли совершать дальние поездки. Наиболее вероятно, что фактором передачи послужила водопроводная вода. С учетом наличия симптомов пневмонии за 3–4 дня до поступления в стационар у двух больных внутрибольничное инфицирование исключается. В одном случае не исключена внутрибольничная инфекция. Обращает на себя внимание, что стационар, куда первоначально поступила пациентка

1 и дважды лечился пациент 3, а также дома, в которых они проживали, находятся на одной улице и связаны общим сегментом водопровода. Все три случая зарегистрированы осенью – с середины сентября по ноябрь, когда обычно проводятся отключения горячего водоснабжения для профилактических работ. Генотипирование легионелл, выделенных из воды и от пациентов, позволяет исключить или доказать внутрибольничное инфицирование [4]. Для описанных случаев такая информация отсутствует. Известно лишь, что в г. Иркутск легионеллы в концентрации не менее 10^4 клеток на литр были обнаружены в четырех пробах воды (0,8%) в 2013 и 2015 гг.

Заключение

Обнаружение легионелл в легких пациентов, умерших от пневмонии в г. Иркутск, где ранее эта инфекция не выявлялась, свидетельствует о необходимости более внимательного отношения к прижизненному лабораторному обследованию больных с атипичными пневмониями на легионеллез для коррекции лечения.

Литература:

1. Груздева О.А., Филатов Н.Н., Тартаковский И.С., Марьин Г.Г. Эпидемиологические особенности легионеллеза в Российской Федерации. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017;2(22):86-92. <https://doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-2-86-92>
2. Тартаковский И.С., Груздева О.Л., Галстян Г.Г., Карпова Т.И. *Профилактика, диагностика и лечение легионеллеза*. Москва: Издательство «МДВ»; 2013.
3. Borella P, Vecchi E, Incerti F, Marchesi I, Meacci M, Frezza G, Fregni Serpini G, Mansi A, Paduano S, Bargellini A. The relevance of molecular genotyping to allocate cases in a suspected outbreak of Legionella pneumonia in patients with prolonged immunosuppressive therapy. *Int J Infect Dis*. 2020;91:174-176. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.11.002>
4. Груздева О.А., Тартаковский И.С., Шарапченко С.О., Габриэлян Н.И. О рисках развития легионеллезной пневмонии у пациентов на фоне иммуносупрессии. *Медицинский алфавит*. 2020;34:22-27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-34-22-27>
5. Тартаковский И.С., Груздева О.А., Шарапченко С.О., Габриэлян Н.И. Контаминация штаммами *Legionella pneumophila* систем водоснабжения в многопрофильных стационарах. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2021;23(1):125-130. <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2021-1-125-130>
6. Демина Ю.В., Никонов Б.И., Романенко В.В., Смирнова С.С., Терентьева Л.Н., Малоземова Т.Ю., Ирижипова О.В., Гаврилова Н.А., Аввакумова Н.П., Шитоева Е.В. Эпидемиологические версии расследования вспышки легионеллеза в г. Верхняя Пышма. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2008;2:77-82.
7. Arashiro T, Nakamura S, Asami T, Mikuni H, Fujiwara E, Sakamoto S, Miura R, Shionoya Y, Honda R, Furukawa K, Nakamura A, Saito H. SARS-CoV-2 and Legionella co-infection in a person returning from a Nile cruise. *J Travel Med*. 2020;27(3):taaa053. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa053>
8. Palazzolo C, Maffongelli G, D'Abramo A, Lepore L, Mariano A, Vulcano A, Bartoli TA, Bevilacqua N, Giancola ML, Di Rosa E, Nicastri E. Legionella pneumonia: increased risk after COVID-19 lockdown? Italy, May to June 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(30):2001372. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.30.2001372>
9. Коржевский Д.Э., Гиляров А.В. *Основы гистологической техники*. Москва: СпецЛит; 2010.
10. Кравченко Н.А., Яковенко О.Н., Свистунов В.В., и др. Этиология летальных пневмоний по результатам микробиологических и молекулярно-генетических исследований секционного материала. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2016;17(4):93-99.

References:

1. Gruzdeva OA, Filatov NN, Tartakovskij IS, Marin GG. Epidemiological features of legionellosis in the Russian Federation. *Epidemiology and infectious diseases*. 2017;22(2):86-92. (In Russ). <https://doi.org/10.18821/1560-9529-2017-22-2-86-92>
2. Tartakovskij IS, Gruzdeva OL, Galstjan GG. *Prevention, diagnosis and treatment of legionellosis*. Moscow: Studiia MDV; 2013. (In Russ).
3. Borella P, Vecchi E, Incerti F, Marchesi I, Meacci M, Frezza G, Fregni Serpini G, Mansi A, Paduano S, Bargellini A. The relevance of molecular genotyping to allocate cases in a suspected outbreak of Legionella pneumonia in patients with prolonged immunosuppressive therapy. *Int J Infect Dis*. 2020;91:174-176. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.11.002>
4. Gruzdeva OA, Tartakovskij IS, Sharapchenko SO, Gabrielyan NI. Risks of legionella pneumonia in patients receiving immunosuppressive therapy. *Medical alphabet*. 2020;34:22-27. (In Russ). <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-34-22-27>
5. Tartakovskij IS, Gruzdeva OA, Sharapchenko SO, Gabrielyan Nina. The contamination of hospital water supply systems by legionella pneumophila. *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2021;23(1):125-130. (In Russ). <https://doi.org/10.15825/1995-1191->

- 2021-1-125-130
6. Onishchenko CG, Lazikova GF, Chistyakova CG, Demina YuV, Nikonov BI, Romanenko VV, Smirnova SS, Terentyeva LN, Malozemova TYu, Irizhepova OV, Gavrilova NA, Avvakumova NP, Shitoeva EV. Epidemiologic versions in investigation of legionnaires' disease outbreak in town verkhnyaya pyshma. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 2008;2:77-82. (In Russ).
 7. Arashiro T, Nakamura S, Asami T, Mikuni H, Fujiwara E, Sakamoto S, Miura R, Shionoya Y, Honda R, Furukawa K, Nakamura A, Saito H. SARS-CoV-2 and Legionella co-infection in a person returning from a Nile cruise. *J Travel Med*. 2020;27(3):taaa053. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa053>
 8. Palazzolo C, Maffongelli G, D'Abramo A, Lepore L, Mariano A, Vulcano A, Bartoli TA, Bevilacqua N, Giancola ML, Di Rosa E, Nicastrì E. Legionella pneumonia: increased risk after COVID-19 lockdown? Italy, May to June 2020. *Euro Surveill*. 2020;25(30):2001372. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.30.2001372>
 9. Korzhevskiy DE, Gilyarov AV. *Osnovy gistologicheskoy tekhniki*. Moscow: SpetsLit; 2010. (In Russ).
 10. Kravchenko NA, Yakovenko ON, Svistunov VV, Belinskaya E, Kogan GYu, Karnoukhova OG, Stepanenko LA, Bobrova OI, Sidorova EA, Anadaev EI, Aphanas'ev MV, Balakhonov SV, Botvinkin AD. Etiology of lethal pneumonia by results of microbiological and molecular and genetic researches of sectional material. *Infectious diseases: news, views, education*. 2016;17(4):93-99. (In Russ).

Сведения об авторах

Ботвинкин Александр Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1).

Вклад в статью: планирование и координация работы, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-1324-3774

Свистунов Владимир Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1).

Вклад в статью: обработка секционного материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-8266-0285

Сидорова Елена Александровна, врач-вирусолог лаборатории природно-очаговых вирусных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» (664047, Россия, г. Иркутск, ул. Трилисера, д. 78).

Вклад в статью: ПЦР, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-0279-5831

Макарова Анжелика Евгеньевна, ассистент кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1).

Вклад в статью: обработка секционного материала, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-0164-1996

Кравченко Наталья Александровна, ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1).

Вклад в статью: эпидемиологический анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-3945-0302

Степаненко Лилия Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1).

Вклад в статью: ПЦР, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-5792-7283

Authors

Prof. Alexander D. Botvinkin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1324-3774

Dr. Vladimir V. Svistunov, MD, PhD, Head of the Department of Pathological Anatomy, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: performed the autopsies; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8266-0285

Dr. Elena A. Sidorova, MD, Virologist, Laboratory of Natural Focal Viral Infections, Irkutsk Anti-Plague Research Institute in Siberia and the Far East (78, Trilissera Street, Irkutsk, 664047, Russian Federation).

Contribution: conducted the polymerase chain reaction; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0279-5831

Dr. Angelika E. Makarova, MD, Assistant, Department of Pathological Anatomy, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: performed the autopsies; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0164-1996

Dr. Natalia A. Kravchenko, MD, Assistant, Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: performed the epidemiological analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3945-0302

Dr. Lilia A. Stepanenko, PhD, Senior Researcher, Research Institute of Biomedical Technologies, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: conducted the polymerase chain reaction; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5792-7283

Dr. Tatiana A. Bayanova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: performed the epidemiological analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4289-3460

Dr. Marina V. Lemeshevskaya, MD, PhD, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Irkutsk State Medical University (1, Krasnogo Vosstaniya Street, Irkutsk, 664003, Russian Federation).

Contribution: analysed the case histories; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9855-8306

Баянова Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1).

Вклад в статью: эпидемиологический анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-4289-3460

Лемешевская Марина Витальевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного восстания, д. 1)

Вклад в статью: анализ историй болезни, написание статьи

ORCID: 0000-0002-9855-8306

Баландина Татьяна Петровна, начальник отдела санитарной охраны территории Управления Роспотребнадзора по Иркутской области (664003, Россия, г. Иркутск, ул. Карла Маркса, д. 8).

Вклад в статью: эпидемиологический анализ данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3707-0822

Гибтева Ольга Сергеевна, заведующий лабораторией особо опасных инфекций ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Иркутской области» (664047, Россия, г. Иркутск, ул. Трилиссера, д. 51).

Вклад в статью: бактериологические исследования.

ORCID: 0000-0002-0198-3155

Андаев Евгений Иванович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией природно-очаговых вирусных инфекций ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» (664047, Россия, г. Иркутск, ул. Трилиссера, д. 78).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-6612-479X

Балахонов Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» (664047, Россия, г. Иркутск, ул. Трилиссера, д. 78).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-4201-5828

Dr. Tatiana P. Balandina, MD, Head of the Department of Sanitary Protection, Federal Service on Surveillance for Consumer Rights Protection and Human Well-Being in Irkutsk Region (8, Karl Marx Street, Irkutsk, 64003, Russian Federation).

Contribution: performed the epidemiological analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3707-0822

Dr. Olga S. Gibteva, MD, Head of the Laboratory of High-Threat Infectious Hazards, Center for Hygiene and Epidemiology in Irkutsk Region (51, Trilissera Street, Irkutsk, 664047, Russian Federation).

Contribution: performed the inoculation experiments.

ORCID: 0000-0002-0198-3155

Dr. Evgeny I. Andaev, MD, DSc, Head of the Laboratory of Natural Focal Viral Infections, Irkutsk Anti-Plague Research Institute in Siberia and the Far East (78, Trilissera Street, Irkutsk, 664047, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6612-479X

Prof. Sergey V. Balakhonov, MD, DSc, Professor, Chief Executive Officer, Irkutsk Anti-Plague Research Institute in Siberia and the Far East (78, Trilissera Street, Irkutsk, 664047, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4201-5828

Статья поступила: 10.11.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Received: 10.11.2021

Accepted: 30.11.2021

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-90-97>

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ПОЛИКЛИНИК

ИВАНОВ Д.Ю.*, ДРОЗДОВА О.М.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучить частоту острых респираторных инфекций у медицинских работников стоматологических поликлиник.

Материал и методы. Материалом для исследования служили результаты анонимного анкетирования медицинских работников. Анкета включала 12 вопросов, в том числе о заболеваниях острыми респираторными инфекциями (ОРИ) с потерей трудоспособности, возрасте, поле, стаже работы, должности. В ОРИ были включены острые респираторные вирусные инфекции неустановленной этиологии (ОРВИ), COVID-19 и внебольничные пневмонии. Всего в исследовании участвовал 1081 медицинский работник. Респонденты были разделены на две группы. Первую, основную группу составили 358 человек, работавших в стоматологических поликлиниках, вторую группу, группу сравнения – 723 работника других поликлиник.

Результаты. Частота ОРИ у персонала стоматологических поликлиник была в 2,59 раза больше по сравнению с другими поликлиниками ($379,52\text{‰}_{000}$ [95%ДИ=327,10-434,11] и $146,19\text{‰}_{000}$ [95%ДИ=120,56-174,93] соответственно, $p=0,00001$). Эта закономерность прослеживалась во всех возрастных группах. Продолжительный и близкий контакт с пациентом,

применение аэрозольгенерирующих технологий определили в 2,30 раза более высокую частоту ОРИ у персонала в отделениях терапевтической стоматологии. Сотрудники-женщины болели в 1,8 раза чаще по сравнению с мужчинами ($410,91\text{‰}_{000}$ [95%ДИ=352,18-471,58] и $228,07\text{‰}_{000}$ [95%ДИ=127,40-358,36] $p=0,00962$).

Заключение. Медицинские работники стоматологических поликлиник в 2,59 раза чаще ($p=0,00001$) болели ОРИ с потерей трудоспособности по сравнению с персоналом других поликлиник. Наибольший риск заболевания имели медицинские работники отделений с активным применением аэрозольгенерирующих технологий, близким и продолжительным контактом с пациентом. Возраст, стаж и должность сотрудников не влияли на заболеваемость ОРИ медицинского персонала стоматологических поликлиник.

Ключевые слова: стоматологическая поликлиника, медицинские работники, острые респираторные инфекции, аэрозоль.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Иванов Д.Ю., Дроздова О.М. Эпидемиологическая характеристика острых респираторных инфекций у медицинских работников стоматологических поликлиник. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 90-97. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-90-97>

*Корреспонденцию адресовать:

Иванов Данил Юрьевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ivanovdani1991@gmail.com
© Иванов Д.Ю. и др.

ORIGINAL RESEARCH

EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN DENTISTS

DANIL YU. IVANOV**, OLGA M. DROZDOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the incidence of acute respiratory infections (ARI) in medical staff of dental clinics.

Materials and Methods. We performed a descriptive, retrospective epidemiological study of ARI incidence by means of conducting an anonymous survey of 1,081 dentistry practitioners (358 in specialised dental clinics and 723 employees of polyclinics) in Kemerovo (2020). ARI included COVID-19, community-acquired pneumonia, and other common respiratory viral infections. The questionnaire included 12 questions about ARI, age, gender, working experience, and position.

Results. The incidence of ARI in dentistry practitioners in specialised dental clinics was 2.6-fold higher as compared with those working in polyclinics [379.52 per 1,000 (95% CI = 327.10-434.11) and 146.19 per 1,000 (95% CI = 120.56-174.93), respectively, $p = 0.00001$], regardless of age. Prolonged and close contact with the patients along with an intensive use of aerosol-generating technologies were associated with a 2.3-fold times higher incidence of ARI in dental therapists in comparison with dental surgeons. Female den-

tists suffered from ARI 1.8-fold more frequently than males [410.91 per 1,000 (95% CI = 352.18-471.58) and 228.07 per 1,000 (95% CI = 127.40-358.36), $p = 0.01$] but most women worked as dental therapists that could confound such association. ARI incidence was not associated with age, work experience, and position ($p = 0.22$).

Conclusion. Dentistry practitioners working in specialised clinics more frequently experienced ARI than those working in polyclinics. Dental therapists were at higher risk of ARI in comparison with dental surgeons, potentially due to the active use of aerosol generating technologies and prolonged close contact with the patients during treatment. Other factors were not among the major determinants of ARI incidence in dentistry practitioners.

Keywords: dentistry practitioners, dental clinics, acute respiratory infections, incidence, aerosol-generating technologies.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Danil Yu. Ivanov*, Olga M. Drozdova. Epidemiological features of acute respiratory infections in dentists. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 90-97. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-90-97>.

****Corresponding author:**

Dr. Danil Yu. Ivanov, 22a Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: ivanovdanil1991@gmail.com

© Danil Yu. Ivanov and Olga M. Drozdova.

Введение

Острые инфекции верхних дыхательных путей составляют 90% от всех регистрируемых инфекционных заболеваний в Российской Федерации. Эти инфекции широко распространены за счет легко реализуемого аэрогенного механизма передачи. В последние годы эпидемиологический процесс острых респираторных инфекций (ОРИ) отличался тенденцией к росту [1].

По данным официальной статистики¹, амбулаторно-поликлинические организации, вклю-

чая стоматологические, посещают более 4 млн пациентов в смену, среди которых могут быть пациенты с разными клиническими проявлениями ОРИ. Это определяет высокую вероятность заноса возбудителей ОРИ в медицинские организации и риск инфицирования персонала.

Известно около 200 различных микроорганизмов, способных вызвать ОРИ у населения, разной локализации и разного клинического течения [2, 3]. При разговоре, кашле, чихании с выдыхаемым воздухом микроорганизмы могут распространяться на разные расстояния. Макси-

¹ <https://rosstat.gov.ru/folder/13721>

мальная их концентрация обнаруживается в радиусе 1,5–2 метров, что увеличивает риск инфицирования медицинского персонала на близком расстоянии от источника аэрозоля [4]. Расстояние, время оседания во многом зависят от размера частиц аэрозоля. Более крупные частицы быстро оседают, мелкие могут долго находиться во взвешенном состоянии в дисперсной среде и распространяться на большие расстояния [5, 6].

Инфицированные, осевшие на разных поверхностях частицы аэрозоля во время работы, движения персонала в медицинских кабинетах могут подниматься в воздух, что приводит к формированию пылевой фазы аэрозоля [7, 8]. Вероятно, разные фазы аэрозоля обладают неодинаковым эпидемическим потенциалом в разных медицинских организациях, в том числе в стоматологических.

В соответствии с современными представлениями аэрозоль – дисперсная система, в которой дисперсионной средой является воздух, а дисперсной фазой – твердые или жидкие частицы разных размеров [9, 10]. Дисперсная фаза аэрозоля неоднородна и меняется в зависимости от применяемых медицинских технологий. В стоматологической практике широко используются технологии, генерирующие аэрозоль, содержащий частицы разного размера [11, 12]. В лечении пациентов применяются стоматологические установки, оснащенные турбинными наконечниками, водовоздушными пистолетами и ультразвуковыми скалерами, использование которых сопровождается интенсивным образованием аэрозоля. Эти технологии постоянно используются при лечении кариеса, заболеваний тканей пародонта, реставрации зубов, удалении зубного камня, профессиональной гигиене полости рта [13].

В соответствии с существующими нормативами прием врача-специалиста первичного звена в многопрофильной поликлинике одного пациента продолжается от 15 до 22 минут², в то время как среднее время лечения больного врачом стоматологом-терапевтом составля-

ет 44 минуты³, выполнение процедуры реставрации зуба может продолжаться более часа [7]. При этом важно отметить, что медицинский персонал в стоматологии работает на расстоянии 30–40 см от головы пациента, в отличие от специалистов других поликлиник (участковых врачей-терапевтов, врачей-неврологов, врачей-хирургов и т. д.), т.е. в зоне максимальной концентрации аэрозоля и риска инфицирования возбудителями респираторных инфекций.

Цель исследования

Изучить частоту острых респираторных инфекций у медицинских работников стоматологических поликлиник.

Материалы и методы

Материалом для исследования служили результаты анонимного анкетирования медицинских работников г. Кемерово в 2020 году. Анкета включала 12 вопросов, в том числе о случаях заболевания ОРИ, возрасте, поле, стаже работы, должности в 2020 году. В состав ОРИ были включены острые респираторные вирусные инфекции неустановленной этиологии (ОРВИ), COVID-19, подтвержденный клинически или выделением РНК вируса SARS-CoV-2, и внебольничные пневмонии, сопровождавшиеся временной утратой трудоспособности. В исследовании участвовал 1081 медицинский работник. Респонденты были разделены на две группы. В первую, основную группу были включены 358 человек, работавших в стоматологических поликлиниках, 723 сотрудника других поликлинических медицинских организаций составили вторую группу – группу сравнения. Критериями включения служили: работа в государственных поликлинических медицинских организациях, принадлежность к персоналу, участвующему в процессе оказания медицинской помощи, возраст от 18 до 65 лет. Критерием исключения был возраст старше 65 лет в связи с введением ограничительных мероприятий в период распространения COVID-19, возраст менее 18 лет, работа в медицинских учреждениях стационарного типа, административных подразделениях и в учреждениях частной системы здравоохранения.

² Приказ МЗ РФ от 02.06.2015 г. № 290н «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-педиатра участкового, врача-терапевта участкового, врача общей практики (семейного врача), врача-невролога, врача-оториноларинголога, врача-офтальмолога и врача акушера-гинеколога» (<https://minzdrav.gov.ru/documents/9082-prikaz->).

³ Приказ МЗ РФ № 973н от 19.12.2016 «Об утверждении типовых отраслевых норм времени на выполнение работ, связанных с посещением одним пациентом врача-кардиолога, врача-эндокринолога, врача стоматолога-терапевта» (<https://base.garant.ru/71587580/>).

Признак Feature	Основная группа <i>Dentistry practitioners working in specialised clinics</i>	Группа сравнения <i>Dentistry practitioners working in polyclinics</i>
Всего Total	n = 332	n = 684
Мужчины Men	17,16% (n = 57) [95% ДИ (CI) = 13,27-21,66]	15,94% (n = 99) [95% ДИ (CI) = 11,92-17,33]
Женщины Women	82,84% (n = 275) [95% ДИ (CI) = 78,01-86,45]	84,06% (n = 585) [95% ДИ (CI) = 82,69-87,96]
Средний возраст, лет Average age, years	42,2 ± 0,42	44,5 ± 0,47
Средний стаж, лет Average working experience, years	19,7 ± 0,74	20,2 ± 0,49

Таблица 1.

Характеристика изучаемых групп медицинских работников, включенных в исследование

Table 1.

Age and gender of dentistry practitioners included in the study

В результате из исследования было исключено 65 анкет. Обе группы медицинских работников, включенных в исследование, не отличались существенно по возрасту, полу и стажу работы (таблица 1).

Статистическая обработка данных осуществлена в программах Epi Info v. 7.2.4.0 и Microsoft Office Excel 2013. Доверительные интервалы вычислялись для доверительной вероятности 95%. Сравнения между двумя группами проводили по критерию хи-квадрат Пирсона. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

В течение 2020 года у каждого четвертого респондента была зарегистрирована ОРИ с временной утратой трудоспособности. Показатель инцидентности среди всех респондентов составил $222,44\text{‰}$ [95%ДИ=197,21-249,29].

В структуре изучаемых заболеваний респираторного тракта у сотрудников разных медицинских организаций преобладали острые респираторные вирусные инфекции. Их доля в стоматологических поликлиниках составила 77,65% [95%ДИ=70,63-83,67], в других – 45,67% [95%ДИ=39,82-51,61]. Показатели инцидентности соответственно составили $171,57\text{‰}$ [95%ДИ= 144,72-201,00] и $368,72\text{‰}$ [95%ДИ= 318,61-421,01].

Одновременно случаи COVID-19, подтвержденные клинически или выделением РНК вируса SARS-CoV-2, были выявлены у 12,35% [95%ДИ=7,81-18,26] работников стоматологических и у 41,87% [95%ДИ=36,11-47,78] дру-

гих поликлиник. Показатели инцидентности COVID-19 в первой группе составили $58,66\text{‰}$ [95%ДИ=36,67-88,27], во второй – $178,42\text{‰}$ [95%ДИ=151,18-201,32], $p=0,00001$.

Удельный вес внебольничных пневмоний был примерно одинаковым у сотрудников обеих групп (10,00% [95%ДИ=5,93-15,52] и 12,46% [95%ДИ=8,87-16,82]). Показатели инцидентности в учреждениях стоматологического профиля составили $47,49\text{‰}$ [95%ДИ=27,90-74,94], в группе сравнения – $49,47\text{‰}$ [95%ДИ=35,11-68,27].

Результаты сравнительного изучения инцидентности всех выявленных ОРИ медицинского персонала в изучаемых группах представлены в таблицах 2, 3, 4, 5 и 6.

Частота всех выявленных ОРИ медицинского персонала в стоматологических поликлиниках оказалась в 2,59 раза выше по сравнению с другими поликлиниками и составила $379,52\text{‰}$ [95%ДИ=327,10-434,11] и $146,19\text{‰}$ [95%ДИ=120,56-174,93] соответственно ($p=0,00001$).

В стоматологических поликлиниках частота ОРИ у медицинского персонала разного возраста была примерно одинаковой (21–35 лет – $394,74\text{‰}$ [95%ДИ=304,46-490,62], 36–55 лет – $397,16\text{‰}$ [95%ДИ=315,80-482,94], 56–65 лет – $324,68\text{‰}$ [95%ДИ=222,32-440,99], $p=0,22$). В группе сравнения также не выявлено различий в частоте заболеваний сотрудников разных возрастных групп ($p=0,22$). Вместе с тем показатели частоты ОРИ работников в стоматологических поликлиниках в каждой возрастной группе были выше в 2,4–2,8 раза по сравнению с другими поликлиниками (таблица 3).

Таблица 2.

Заболеваемость ОРИ медицинских работников стоматологических и многопрофильных поликлиник в 2020 году

Возраст, лет Age, years	Стоматологические поликлиники (основная группа) Specialised dental clinics			Многопрофильные поликлиники (группа сравнения) Polyclinics			χ^2 , p
	Численность персонала, абс. Total number of dentistry practitioners, n	Количество заболевших ОРИ, абс. ARI cases, n	Инцидентность, $^{\circ}/_{000}$ [95% ДИ] Incidence, $^{\circ}/_{000}$ (per 1,000) [95% CI]	Численность персонала, абс. Total number of dentistry practitioners, n	Количество заболевших ОРИ, абс. ARI cases, n	Инцидентность, $^{\circ}/_{000}$ [95% ДИ] Incidence, $^{\circ}/_{000}$ (per 1,000) [95% CI]	
Всего Total	332	126	379,52 [327,10-434,11]	684	100	146,19 [120,56-174,93]	$\chi^2=70,34$; p = 0,00001

ОРИ – острые респираторные инфекции

ARI – acute respiratory infections

Таблица 3.

Заболеваемость ОРИ медицинских работников разных возрастных групп в 2020 году

Возраст, лет Age, years	Стоматологические поликлиники (основная группа) Specialised dental clinics			Многопрофильные поликлиники (группа сравнения) Polyclinics			χ^2 , p
	Численность персонала, абс. Total number of dentistry practitioners, n	Количество заболевших ОРИ, абс. ARI cases, n	Инцидентность, $^{\circ}/_{000}$ [95% ДИ] Incidence, $^{\circ}/_{000}$ (per 1,000) [95% CI]	Численность персонала, абс. Total number of dentistry practitioners, n	Количество заболевших ОРИ, абс. ARI cases, n	Инцидентность, $^{\circ}/_{000}$ [95% ДИ] Incidence, $^{\circ}/_{000}$ (per 1,000) [95% CI]	
21–35	114	45	394,74 [304,46-490,62]	196	29	147,96 [101,38-205,53]	24,15; 0,00001
36–55	141	56	397,16 [315,80-482,94]	365	54	147,95 [113,14-188,59]	37,13; 0,00001
56–65	77	25	324,68 [222,32-440,99]	123	17	138,21 [82,62-212,04]	9,92; 0,00163

ОРИ – острые респираторные инфекции

ARI – acute respiratory infections

Таблица 4.

Заболеваемость ОРИ медицинских работников разного пола в 2020 году

Пол Gender	Стоматологические поликлиники (основная группа) Specialised dental clinics			Многопрофильные поликлиники (группа сравнения) Polyclinics			χ^2 , p
	Численность персонала, абс. Total number of dentistry practitioners, n	Количество заболевших ОРИ, абс. ARI cases, n	Инцидентность, $^{\circ}/_{000}$ [95% ДИ] Incidence, $^{\circ}/_{000}$ (per 1,000) [95% CI]	Численность персонала, абс. Total number of dentistry practitioners, n	Количество заболевших ОРИ, абс. ARI cases, n	Инцидентность, $^{\circ}/_{000}$ [95% ДИ] Incidence, $^{\circ}/_{000}$ (per 1,000) [95% CI]	
Мужчины Men	57	13	228,07 [127,40-358,36]	104	12	115,38 [61,06-192,88]	3,56; 0,059
Женщины Women	275	113	410,91 [352,18-471,58]	580	88	151,72 [124,59-185,11]	5,60; 0,018

ОРИ – острые респираторные инфекции

ARI – acute respiratory infections

В группе сравнения одинаково часто болели женщины ($151,72^{\circ}/_{000}$ [95%ДИ=124,59-185,11]) и мужчины ($115,38^{\circ}/_{000}$ [95%ДИ=61,06-192,88]), ($p=0,3340$). В стоматологических поликлиниках частота ОРИ у женского персонала была в 1,8 раза выше по сравнению с сотрудниками-мужчинами ($410,91^{\circ}/_{000}$ [95%ДИ=352,18-471,58] и $228,07^{\circ}/_{000}$ [95%ДИ=127,40-358,36] соответственно, $p=0,00962$).

Различий в заболеваемости ОРИ мужчин в основной и группе сравнения не установле-

Table 2.

The incidence of ARI in dentistry practitioners working in specialised clinics and polyclinics (2020)

Table 3.

The incidence of acute respiratory infections in dentistry practitioners among the different age groups (2020)

Table 4.

Incidence of acute respiratory infections in dentistry practitioners among different genders (2020)

но ($228,07^{\circ}/_{000}$ [95%ДИ=127,40-358,36] и $115,38^{\circ}/_{000}$ [95%ДИ=61,06-192,88]) ($p=0,05903$).

Однако женщины, работающие в стоматологических поликлиниках, болели ОРИ в 2,71 раза чаще по сравнению с женским персоналом группы сравнения ($p=0,01788$). Показатели инцидентности в стоматологической группе составили $410,91^{\circ}/_{000}$ [95%ДИ=352,18-471,58], в группе сравнения – $151,72^{\circ}/_{000}$ [95%ДИ=124,59-185,11] (таблица 4).

Инцидентность ОРИ не отличалась у вра-

Таблица 5.

Заболеваемость ОРИ медицинских работников в зависимости от должности в 2020 году

Должность Position	Стоматологические поликлиники (основная группа) Specialised dental clinics			Многопрофильные поликлиники (группа сравнения) Polyclinics			χ^2 , p
	Численность персонала, абс. Total number of dentistry practitioners, n	Количество заболевших ОРИ, абс. ARI cases, n	Инцидентность, $^{\circ}/_{000}$ [95% ДИ] Incidence, $^{\circ}/_{000}$ (per 1,000) [95% CI]	Численность персонала, абс. Total number of dentistry practitioners, n	Количество заболевших ОРИ, абс. ARI cases, n	Инцидентность, $^{\circ}/_{000}$ [95% ДИ] Incidence, $^{\circ}/_{000}$ (per 1,000) [95% CI]	
Врачи Dentists	149	51	342,28 [266,59-424,38]	246	33	134,15 [94,17-183,20]	24,00; 0,0001
Средний медицинский персонал Dental assistants	183	75	409,84 [337,84-484,80]	438	67	152,97 [120,56-190,15]	48,28; 0,0001

Table 5.

Incidence of acute respiratory infections in dentistry practitioners among different positions (2020)

Таблица 6.

Заболеваемость ОРИ медицинских работников разного стажа в 2020 году

Стаж, лет Experience	Стоматологические поликлиники (основная группа) Specialised dental clinics			Многопрофильные поликлиники (группа сравнения) Polyclinics			χ^2 , p
	Численность персонала, абс. Total number of dentistry practitioners, n	Количество заболевших ОРИ, абс. ARI cases, n	Инцидентность, $^{\circ}/_{000}$ [95% ДИ] Incidence, $^{\circ}/_{000}$ (per 1,000) [95% CI]	Численность персонала, абс. Total number of dentistry practitioners, n	Количество заболевших ОРИ, абс. ARI cases, n	Инцидентность, $^{\circ}/_{000}$ [95% ДИ] Incidence, $^{\circ}/_{000}$ (per 1,000) [95% CI]	
< 5	75	31	413,33 [300,75-532,97]	133	16	120,30 [70,35-188,00]	23,54; 0,0001
6-10	44	20	454,55 [303,91-611,53]	95	14	147,37 [82,98-234,88]	15,35; 0,0001
11-20	74	27	364,86 [255,98-484,93]	171	29	169,59 [116,62-234,39]	11,16; 0,0001
> 21	139	48	345,32 [266,78-430,62]	285	41	143,86 [105,25-190,06]	25,86; 0,0001

Table 6.

Incidence of acute respiratory infections in dentistry practitioners depending on work experience (2020)

чей и среднего медицинского персонала обеих изучаемых группах. В течение 2020 года в поликлиниках болел каждый седьмой врач ($134,15/_{000}$ [95%ДИ=94,17-183,20]) или работник из числа среднего медицинского персонала ($152,97/_{000}$ [95%ДИ=120,56-190,15]). В стоматологии изучаемые заболевания были зарегистрированы почти у каждого третьего сотрудника независимо от должности. Частота ОРИ составила $342,28/_{000}$ [95%ДИ=266,59-424,38] у докторов и $409,84/_{000}$ [95%ДИ=337,84-484,80] – у среднего медицинского персонала ($p=0,2071$). Инцидентность ОРИ в основной группе врачей и среднего медицинского персонала оказалась в 2,5 раза больше, чем в группе сравнения ($p=0,00001$) (таблица 5).

Инцидентность ОРИ не зависела от стажа работы сотрудников – в каждой из изучаемых групп одинаково часто болели работники с малым ($413,33/_{000}$ [95%ДИ=300,75-532,97]) и большим стажем ($345,32/_{000}$ [95%ДИ=266,78-

430,62]). Вместе с тем показатель инцидентности ОРИ был постоянно выше у сотрудников стоматологических поликлиник с разной продолжительностью профессиональной деятельности (таблица 6).

Выявлены различия в частоте ОРИ у работников отделений, использующих разные технологии в лечении пациентов с заболеваниями зубочелюстной системы. Максимальный показатель зарегистрирован в отделениях терапевтической стоматологии, ($472,48/_{000}$ [95%ДИ=404,69-541,03]), минимальный – в отделении хирургической, ортопедической стоматологии и ортодонтии ($201,75/_{000}$ [95%ДИ=132,40-287,19], $p=0,00001$).

Обсуждение

Широкое распространение аэрогенных инфекций среди населения может сопровождаться заносом возбудителей этих инфекций в различные медицинские организации. В амбулаторно-поликлинические медицинские организации еже-

дневно обращается большое количество пациентов с острыми инфекциями респираторного тракта. Больные пациенты могут служить источником возбудителей ОРИ для других пациентов и медицинского персонала поликлиник разного профиля. Риск инфицирования персонала зависит от многих составляющих и, вероятно, имеет большое значение для сотрудников стоматологических поликлиник, что было описано в обзорных статьях, посвященных изучению распространения потенциально инфицированного аэрозоля [6, 7] при оказании медицинской помощи пациентам с заболеваниями зубочелюстной системы.

Установлена высокая инцидентность ОРИ с потерей трудоспособности медицинского персонала в стоматологии, которая оказалась в 2,59 раза выше по сравнению с работниками других поликлиник ($p=0,00001$).

Инцидентность ОРИ не зависела от возраста сотрудников как в стоматологических, так и в других поликлиниках. Вместе с тем во всех возрастных группах показатели инцидентности были выше у работников стоматологических поликлиник, чем в группе сравнения. Максимальные различия (2,68 раза) отмечены в активном профессиональном возрасте – 36–55 лет ($p=0,00001$), что может быть обусловлено выполнением максимально сложных и трудоемких лечебных технологий опытными сотрудниками.

Применение аэрозольгенерирующих технологий, продолжительность лечения и степень контакта с пациентом во многом определили частоту ОРИ у персонала в разных стоматологических отделениях. В отделениях терапевтической стоматологии перечисленные обстоятельства могут способствовать инфицированию медицинских сотрудников. Важное значение имеет образующийся в процессе лечения аэрозоль, который может быть загрязнен различными микроорганизмами, в том числе и патогенными вирусами или бактериями – возбудителями ОРИ. В этих отделениях зарегистрирован максимальный показатель инцидентности ОРИ персонала ($472,48\%_{000}$ [95%ДИ=404,69–541,03]) в отличие от отделений хирургической, ортопедической стоматологии и ортодонтии ($201,75\%_{000}$ [95%ДИ=132,40–287,19]), ($p=0,00001$), где другая продолжитель-

ность лечения, иные технологии оказания медицинской помощи.

В стоматологических поликлиниках у женского персонала инцидентность ОРИ была в 1,8 раза выше ($p=0,00962$) по сравнению с сотрудниками мужчинами. Женщины в стоматологических организациях преимущественно работали в отделениях терапевтической стоматологии, которые отличались продолжительным лечением (44 мин.), близким контактом с пациентом и применением высокоскоростных турбинных наконечников, сопровождавшемся образованием высокодисперсного аэрозоля. Мужчины работали в основном в отделениях хирургической, ортопедической стоматологии, где аэрозольгенерирующие технологии используются ограниченно, а лечение пациента продолжается всего 14–18 мин.

Специфика лечения пациентов обусловила в 2,70 раза более высокие показатели заболеваемости ОРИ сотрудников-женщин в стоматологических поликлиниках по сравнению с другими поликлиниками ($p=0,01788$).

В учреждениях стоматологического профиля не отличались уровни заболеваемости ОРИ врачей и среднего медицинского персонала. Однако эти показатели были в 2,5 раза выше по сравнению с сотрудниками других поликлиник ($p=0,00001$).

Не установлено влияния медицинского стажа персонала стоматологических учреждений на частоту ОРИ. Молодые специалисты и сотрудники с опытом работы более 6 лет болели в 2,15–3,44 раза чаще ($p=0,00001$), чем персонал аналогичных групп в других поликлиниках.

Заключение

Медицинский персонал стоматологических поликлиник в 2,59 раза чаще ($p=0,00001$) болел ОРИ с потерей трудоспособности по сравнению с сотрудниками других поликлиник. Инцидентность ОРИ персонала была в 2,3 раза выше в отделениях с активным применением аэрозольгенерирующих технологий, близким и продолжительным контактом с пациентом во время лечения ($p=0,00001$) по сравнению с другими отделениями. Возраст, стаж и должность сотрудников не влияли на заболеваемость ОРИ медицинского персонала стоматологических МО.

Литература:

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021. Ссылка активна на 24.11.2021.

2. https://www.rosпотреbnadzor.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=gd-zpp_02.06-_s-podpisyu_.pdf&goto=/upload/iblock/4e3/gd-zpp_02.06-_s-podpisyu_.pdf. Денисова А.Р., Максимов М.Л. Острые респираторные вирусные ин-

- фекции: этиология, диагностика, современный взгляд на лечение. *Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение*. 2018;26(1(II)):99-103.
3. Васкес Абанто Х.Э., Васкес Абанто А.Э. Острые респираторные инфекции у взрослых в практике врача первого звена. *Актуальная инфектология*. 2017;5(1):50-60. <https://doi.org/10.22141/2312-413x.5.1.2017.98775>
 4. Брусина Е.Б., Чезганова Е.А., Дроздова О.М. Аэрогенный механизм передачи больничных патогенов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020;5(4):97-103. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-97-103>
 5. Zemouri C, de Soet H, Crielaard W, Laheij A. A scoping review on bio-aerosols in healthcare and the dental environment. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178007. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178007>
 6. Gallagher JE, K C S, Johnson IG, Al-Yaseen W, Jones R, McGregor S, Robertson M, Harris R, Innes N, Wade WG. A systematic review of contamination (aerosol, splatter and droplet generation) associated with oral surgery and its relevance to COVID-19. *BDJ Open*. 2020;6:25. <https://doi.org/10.1038/s41405-020-00053-2>
 7. Patil S, Moafa IH, Bhandi S, Jafer MA, Khan SS, Khan S, Carroll WB, Awan KH. Dental care and personal protective measures for dentists and non-dental health care workers. *Dis Mon*. 2020;66(9):101056. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101056>
 8. Ionescu AC, Cagetti MG, Ferracane JL, Garcia-Godoy F, Brambilla E. Topographic aspects of airborne contamination caused by the use of dental handpieces in the operative environment. *J Am Dent Assoc*. 2020;151(9):660-667. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2020.06.002>
 9. Herfst S, Böhringer M, Karo B, Lawrence P, Lewis NS, Mina MJ, Russell CJ, Steel J, de Swart RL, Menge C. Drivers of airborne human-to-human pathogen transmission. *Curr Opin Virol*. 2017;22:22-29. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.11.006>
 10. Bracher L, Kulik EM, Waltimo T, Türp JC. Surface microbial contamination in a dental department. A 10-year retrospective analysis. *Swiss Dent J*. 2019;129(1):14-21.
 11. Чекман И.С., Сыровая А.О., Андреева С.В., Макаров В.А. *Аэрозоли – дисперсные системы*. Киев-Харьков; 2013.
 12. Jackson T, Deibert D, Wyatt G, Durand-Moreau Q, Adishes A, Khunti K, Khunti S, Smith S, Chan XHS, Ross L, Roberts N, Toomey E, Greenhalgh T, Arora I, Black SM, Drake J, Syam N, Temple R, Straube S. Classification of aerosol-generating procedures: a rapid systematic review. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000730. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000730>
 13. Innes N, Johnson IG, Al-Yaseen W, Harris R, Jones R, Kc S, McGregor S, Robertson M, Wade WG, Gallagher JE. A systematic review of droplet and aerosol generation in dentistry. *J Dent*. 2021;105:103556. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103556>

References:

1. *On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020: State Report*. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 2021. (In Russ). Available at: https://www.rosotrebndzor.ru/bitrix/redirect.php?event1=file&event2=download&event3=gd-zpp_02.06-_s-podpisyu_.pdf&goto=/upload/iblock/4e3/gd-zpp_02.06-_s-podpisyu_.pdf. Accessed: 24 November 2021.
2. Denisova AR, Maksimov ML. Acute respiratory viral infections: etiology, diagnosis, modern view of treatment. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie* = *RMJ. Medical Review*. 2018;1(II):99-103. (In Russ).
3. Vasquez Abanto JE, Vasquez Abanto AE. Acute respiratory infections in adults in the practice of primary care physician. *Actual infectology*. 2017;5(1):50-60. (In Russ). <https://doi.org/10.22141/2312-413x.5.1.2017.98775>
4. Brusina EB, Chезганова EA, Drozdova OM. Aerogenic mechanism of transmission of hospital pathogens. *Fundamental and clinical medicine*. 2020;5(4):97-103. (In Russ). <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-4-97-103>
5. Zemouri C, de Soet H, Crielaard W, Laheij A. A scoping review on bio-aerosols in healthcare and the dental environment. *PLoS One*. 2017;12(5):e0178007. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178007>
6. Gallagher JE, K C S, Johnson IG, Al-Yaseen W, Jones R, McGregor S, Robertson M, Harris R, Innes N, Wade WG. A systematic review of contamination (aerosol, splatter and droplet generation) associated with oral surgery and its relevance to COVID-19. *BDJ Open*. 2020;6:25. <https://doi.org/10.1038/s41405-020-00053-2>
7. Patil S, Moafa IH, Bhandi S, Jafer MA, Khan SS, Khan S, Carroll WB, Awan KH. Dental care and personal protective measures for dentists and non-dental health care workers. *Dis Mon*. 2020;66(9):101056. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101056>
8. Ionescu AC, Cagetti MG, Ferracane JL, Garcia-Godoy F, Brambilla E. Topographic aspects of airborne contamination caused by the use of dental handpieces in the operative environment. *J Am Dent Assoc*. 2020;151(9):660-667. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2020.06.002>
9. Herfst S, Böhringer M, Karo B, Lawrence P, Lewis NS, Mina MJ, Russell CJ, Steel J, de Swart RL, Menge C. Drivers of airborne human-to-human pathogen transmission. *Curr Opin Virol*. 2017;22:22-29. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2016.11.006>
10. Bracher L, Kulik EM, Waltimo T, Türp JC. Surface microbial contamination in a dental department. A 10-year retrospective analysis. *Swiss Dent J*. 2019;129(1):14-21.
11. Chekman IS, Syrovaya AO, Andreeva SV, Makarov VA. *Aerzoli – dispersnyye sistemy*. Kiev - Kharkiv; 2013. (In Russ).
12. Jackson T, Deibert D, Wyatt G, Durand-Moreau Q, Adishes A, Khunti K, Khunti S, Smith S, Chan XHS, Ross L, Roberts N, Toomey E, Greenhalgh T, Arora I, Black SM, Drake J, Syam N, Temple R, Straube S. Classification of aerosol-generating procedures: a rapid systematic review. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000730. <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2020-000730>
13. Innes N, Johnson IG, Al-Yaseen W, Harris R, Jones R, Kc S, McGregor S, Robertson M, Wade WG, Gallagher JE. A systematic review of droplet and aerosol generation in dentistry. *J Dent*. 2021;105:103556. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103556>

Сведения об авторах

Иванов Данил Юрьевич, аспирант кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: сбор и анализ полученных данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-8584-9219

Дроздова Ольга Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: разработка концепции и дизайна исследования, координация выполнения работы, анализ результатов.
ORCID: 0000-0001-9380-0901

Статья поступила: 10.11.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Danil Yu. Ivanov, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Infectious Diseases and Dermatovenereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-8584-9219

Prof. Olga M. Drozdova, MD, DSc, Professor, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0001-9380-0901

Received: 10.11.2021

Accepted: 30.11.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-98-105>

ИЗУЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И ЧАСТОТЫ ВОЗМОЖНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

СВЕТЛИЧНАЯ А.В.*, ВЯЗОВИЧЕНКО Ю.Е., ТОРЧИНСКИЙ Н.В., КОРШУНОВ В.А.

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Резюме

Цель. Изучить заболеваемость рассеянным склерозом населения Российской Федерации и выявить наиболее часто встречающиеся факторы риска.

Материалы и методы. В исследовании были использованы официальные статистические данные Министерства здравоохранения Российской Федерации и проведено анкетирование среди пациентов клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с диагнозом «рассеянный склероз» в количестве 50 человек (16 мужчин и 34 женщины).

Результаты. Среднемноголетний показатель заболеваемости РС совокупного населения составляет 3,8 на 100 тыс. населения. Установлен выраженный рост заболеваемости населения Российской Федерации рассеянным склерозом с 2009-го по 2019 год. В структуре заболеваемости наиболее высокие показатели выявлены в Центральном федеральном округе (4,5 на 100 тыс.), самые низкие – в Дальневосточном федеральном округе (2 на 100 тыс.). Выявлены наи-

более часто встречающиеся факторы риска среди пациентов, такие как женский пол, перенесенные вирусные заболевания, наличие очагов хронической бактериальной инфекции и эмоциональный стресс.

Заключение. Выявлена тенденция к росту заболеваемости РС в Российской Федерации с выраженной территориальной неравномерностью. Показана необходимость изучения влияния инфекционной патологии и эмоционального стресса на риск развития РС, уточнения роли других факторов риска в современных условиях.

Ключевые слова: эпидемиология, рассеянный склероз, аутоиммунные заболевания, вирусные заболевания, факторы риска, анкетирование

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Светличная А.В., Вязовиченко Ю.Е., Торчинский Н.В., Коршунов В.А. Изучение заболеваемости и частоты возможных факторов риска рассеянного склероза. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 98-105. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-98-105>

*Корреспонденцию адресовать:

Светличная Анастасия Владимировна, 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8 стр. 2 anastasia.svetlichnaya2015@yandex.ru
© Светличная А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

INCIDENCE OF MULTIPLE SCLEROSIS AND PREVALENCE OF ITS RISK FACTORS IN RUSSIAN FEDERATION

ANASTASIA V. SVETLICHNAYA**, YURI E. VYAZOVICHENKO, NIKOLAY I. TORCHINSKIY, VLADIMIR A. KORSHUNOV

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the incidence and prevalence of multiple sclerosis risk factors in Russian Federation from 2009 to 2019.

Materials and Methods. We used official records of Ministry of Health of Russian Federation and conducted a survey of 50 patients with multiple sclerosis (16 men and 34 women) admitted to the Sechenov University Clinic of Neurological Disorders to determine subjective risk factors.

Results. Current incidence of multiple sclerosis in Russian Federation is 3.8 per 100,000 population, with a steady increase from 2009 to 2019. The highest and the lowest incidence values were registered in the Central Federal District (4.5 per

100,000 population) and Far Eastern Federal District (2.0 per 100,000 population). The most common subjective risk factors were female gender, past medical history of viral diseases, chronic bacterial infections, and emotional stress.

Conclusion. Incidence of multiple sclerosis in Russian Federation is currently rising that highlights the need in the improved therapeutic protocols.

Keywords: epidemiology, multiple sclerosis, autoimmune diseases, viral diseases, risk factors, questionnaires.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Anastasia V. Svetlichnaya, Yuri E. Vyazovichenko, Nikolay I. Torchinskiy, Vladimir A. Korshunov. Incidence of multiple sclerosis and prevalence of its risk factors in Russian Federation. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 98-105. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-98-105>

**Corresponding author:

Dr. Anastasia V. Svetlichnaya, 8/2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation, E-mail: anastasia.svetlichnaya2015@yandex.ru
© Anastasia V. Svetlichnaya et al.

Введение

Рассеянный склероз (РС) — хроническое аутоиммунное, как демиелинизирующее, так и нейродегенеративное заболевание, протекающее с поражением миелиновых оболочек и аксонов головного и спинного мозга человека, которое не имеет единой этиологии. Как известно, РС относится к мультифакториальным заболеваниям, развивающимся вследствие взаимодействия внутренних и внешних факторов риска.

В настоящее время первичной профилактики, направленной на предотвращение заболевания, не существует. В контексте данной болезни пока разработаны только меры вторичной профилактики, направленные на снижение частоты обострений у пациентов с уже установленным диагнозом.

Рост заболеваемости РС в России и в мире обуславливает необходимость поиска причин негативных тенденций, изучения факторов риска.

Цель исследования

Изучить заболеваемость рассеянным склерозом населения Российской Федерации и выявить наиболее часто встречающиеся факторы риска.

Материал и методы

Изучена заболеваемость РС совокупного, взрослого и детского населения Российской

Федерации с 2009-го по 2019 год. Источник получения информации – статистические сборники ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Заболеваемость населения» (2009–2019 гг.). Для изучения факторов риска возникновения РС была составлена анкета, содержащая вопросы, направленные на выявление критических точек в течение жизни человека, которые могли бы способствовать развитию заболевания, а именно: перенесенные инфекции, контакт с профессиональными вредностями, нарушения гормонального фона, эмоциональный и физический стресс. В исследовании приняли участие пациенты клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова Сеченовского Университета с диагнозом РС. Анкета одобрена локальным этическим комитетом Сеченовского Университета (выписка из протокола №10–19 заседания ЛЭК от 17.07.2019). Сбор материала проводился с 01.08.2019 г. по 29.02.2020 г. В исследовании приняли участие 50 человек (16 мужчин и 34 женщины) в возрасте от 21 до 54 лет, поступившие в клинику в плановом порядке и с впервые установленным диагнозом.

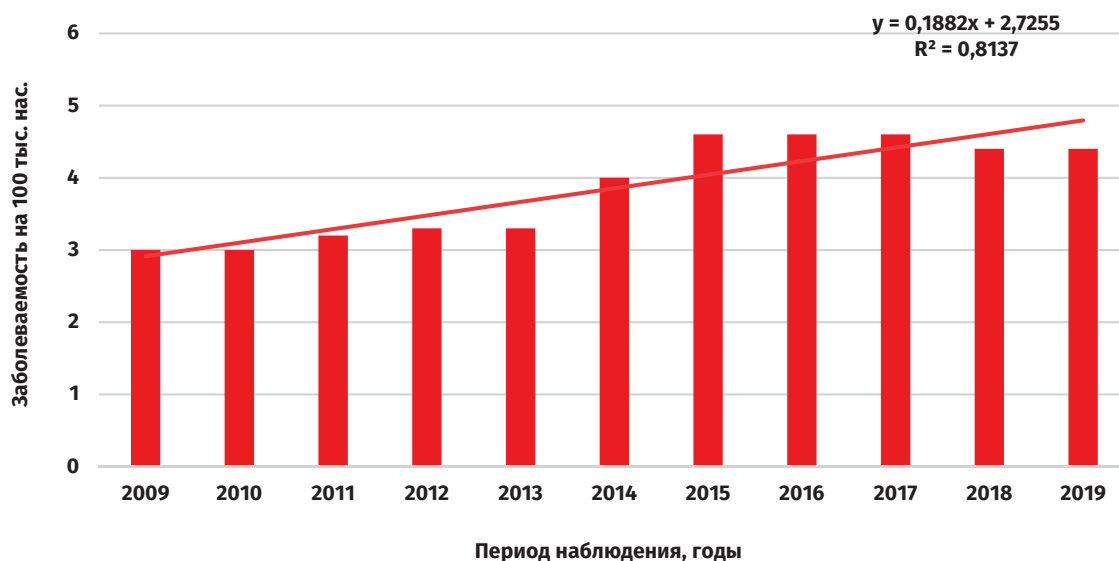
Обработка данных производилась в программе Microsoft Office Excel 2013. Использо-

Рисунок 1.

Заболеваемость населения Российской Федерации рассеянным склерозом в 2009–2019 гг.

Figure 1.

Incidence of multiple sclerosis in Russian Federation (2009–2019).



вались методы непараметрической статистики с расчетом медианы, межквартильного интервала [P25 – P75], критерий Манна-Уитни. При расчете заболеваемости рассчитывали относительные величины (инцидентность на 100 тыс. нас.), при сравнении которых применяли критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты

Среднегодовой показатель заболеваемости

РС совокупного населения составляет 3,8 на 100 тыс. населения (**рисунок 1**). Выявлена тенденция к росту заболеваемости РС (с 2009-го по 2019 г.) в Российской Федерации. Среднегодовой темп прироста составил в среднем 4,8% ($p=0,0001$).

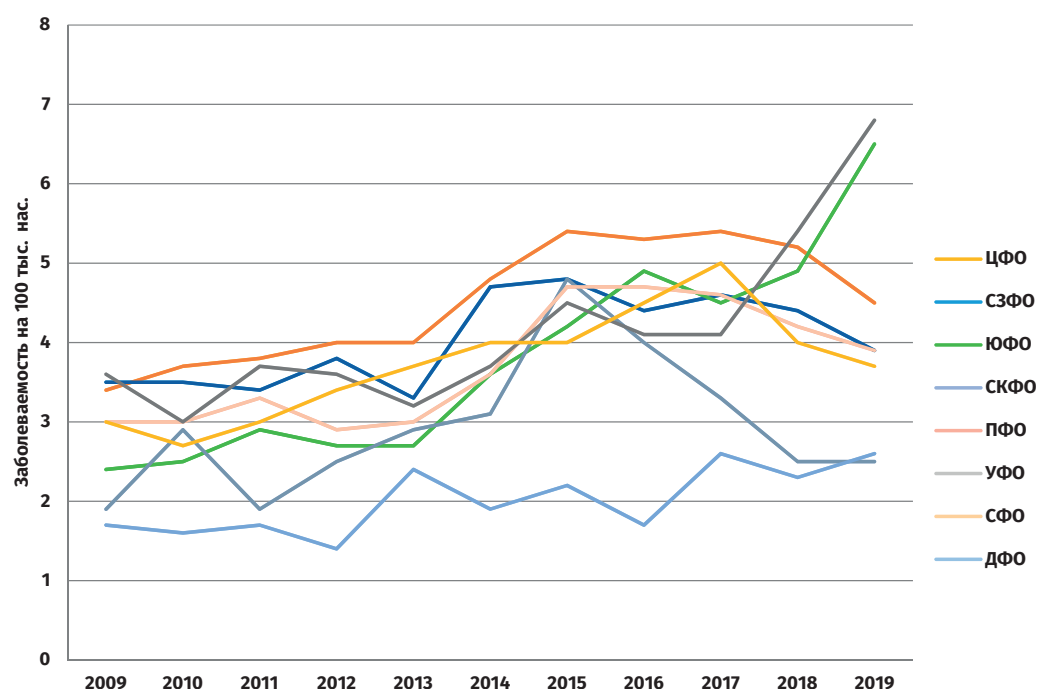
В структуре заболеваемости по федеральным округам наиболее высокие показатели выявлены в Центральном федеральном округе (4,5 на 100 тыс.), самые низкие – в Дальневосточном федеральном округе (2 на 100 тыс.), $p<0,0001$.

Рисунок 2.

Динамика заболеваемости рассеянным склерозом в федеральных округах Российской Федерации в 2009–2019 гг.

Figure 2.

Incidence of multiple sclerosis in the federal districts of the Russian Federation (2009–2019).



На **рисунке 2** показана динамика заболеваемости РС в федеральных округах в исследуемый период. С 2013 г. во всех округах наблюдался рост заболеваемости, значительно ускорившийся в Южном и Уральском федеральных округах с 2017 г. В других округах с 2017 г. наблюдается некоторое снижение показателей, значительно выраженное в Северо-Кавказском федеральном округе.

В Центральном федеральном округе, как в округе с самой большой заболеваемостью в Российской Федерации, на первом месте находится Тверская область (9,1 на 100 тыс.), далее – Белгородская (8,4 на 100 тыс.), Орловская (7,3 на 100 тыс.), минимальная заболеваемость – в городе Москве (3,3 на 100 тыс. нас.). В остальных регионах страны среднегодовой показатель заболеваемости составил от 4,9 до 6,8 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость детей РС находится на гораздо более низком уровне (0,18 на 100 тыс. детского населения в сравнении с 4,6 – на 100 тыс. взрослого населения, $p < 0,0001$) и характеризуется стабильными многолетними показателями.

Изучение вероятных факторов риска развития РС показало, что появление первых симптомов заболевания наблюдалось в 30-летнем возрасте без различий в возрасте дебюта у женщин (23–39,75 лет) и мужчин (22,75–38,5), $p > 0,05$.

Распределение случаев РС в каждой категории возрастов также подтверждает, что РС – болезнь молодых, так как наибольшее количество первых симптомов приходится на возраст от 18 до 30 лет, что составляет 46% (23 человека), а наименьшее – у лиц от 50 до 59 лет и старше – 6% (3 человека). Число новых случаев в других

категориях возрастов: от 30 до 39 лет – 24% (12 человек), от 40 до 49 лет – 16% (8 человек) и у лиц до 18 лет – 8% (4 человека).

Опрос пациентов выявил неравномерность частоты заболеваний в анамнезе различными инфекциями. Этот показатель составил для ветряной оспы 60 на 100 респондентов, орального герпеса – 58, краснухи – 24, хронического тонзиллита – 28, кори – 18, пневмонии – 22, гриппа – 22, эпидемического паротита – 14, коклюша – 14, частых ОРЗ – 8, инфекционного мононуклеоза – 6, гепатита А – 4 на 100 пациентов.

Наличие до заболевания психоэмоциональной неустойчивости, проявляющейся тревожными состояниями, отмечалось с частотой 58 на 100 случаев РС, бессонницей – 50, беспричинными беспокойствами – 48, депрессией – 34 на 100 случаев РС. Этот фактор, возможно, является предпосылкой для развития РС вследствие психологической травмы.

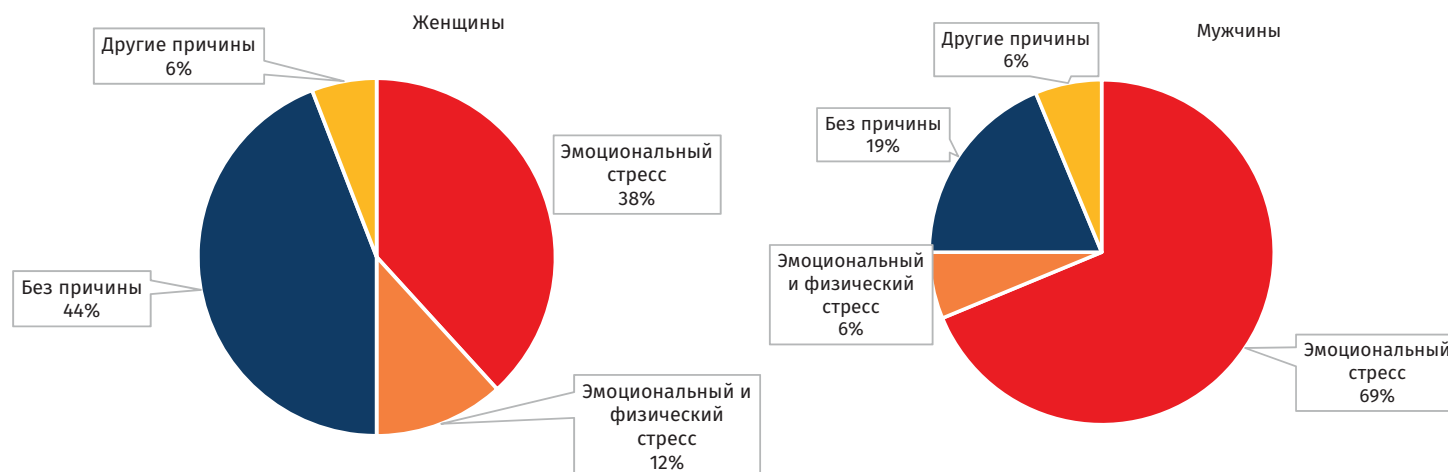
Респонденты субъективно связывали начало симптомов РС с эмоциональным стрессом (48% опрошенных), эмоциональным и физическим стрессом (10%). При этом 36% респондентов считали, что симптомы у них возникли на фоне полного благополучия, с другими причинами (протезирование зубов, после грудного вскармливания, прием лекарств, смена места проживания и др.) связывали начало заболевания 6% заболевших. Под физическим стрессом пациенты понимали длительные физические нагрузки без возможности полноценного отдыха (сверхурочная работа). Частота психоэмоционального стресса как события, которое могло способствовать началу РС в группах мужчин и женщин, отражена на **рисунке 3**.

Рисунок 3.

Распределение событий внутри групп женщин и мужчин, повлекших, по их мнению, появление симптомов РС.

Figure 3.

Distribution of subjective risk factors of multiple sclerosis among men and women.



Стоит отметить, что, по нашим наблюдениям, мужчины субъективно чаще связывают начало симптомов с конкретным событием, в отличие от женщин (**рисунок 3**). Тот факт, что пациенты сами часто связывают появление симптомов с эмоциональным стрессом, может свидетельствовать, что они в тот момент испытывали психологические проблемы и нуждались в психологической помощи.

Наличие в анамнезе черепно-мозговых травм и травм позвоночника, переломов конечностей указали 38% респондентов.

В группе аллергических заболеваний лекарственные аллергии обнаруживались в 14 случаях из 100 опрошенных пациентов, пищевые аллергии – в 12 случаях из 100, аллергические реакции на укус насекомого – в 12 случаях из 100, на домашнюю пыль и шерсть животных – в 4 случаях из 100, поллиноз – в 12 случаях из 100 респондентов.

Наличие демиелинизирующих заболеваний в семьях ближайших родственников, в том числе с РС, отмечалось в 4% случаев (2 человека).

Вредные привычки: частота курения как фактора риска у женщин составила 18 на 100, у мужчин – 24 на 100 респондентов. Потребление наркотических и психотропных веществ до начала заболевания (марихуана, гашиш) зарегистрировано у 4 мужчин (8 на 100 респондентов).

Обсуждение

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в изучении РС: была определена обширная группа факторов риска, способствующих возникновению заболевания, найдена эффективная патогенетическая терапия. Результаты многочисленных проведенных исследований доказывают, что рассеянный склероз – очень сложное в этиологическом отношении заболевание, в понимании которого еще много белых пятен. Наличие уже доказанных факторов риска открывает возможности более детального и персонифицированного подхода к определению индивидуального риска. Тот факт, что некоторые этиологические факторы, участвующие в развитии РС, потенциально могут быть изменены до развития болезни, определяет возможность эффективных профилактических мероприятий и контроля заболеваемости в будущем.

Исследования свидетельствуют о наличии связи наследственности с развитием РС. По ре-

зультатам систематического обзора, семейный РС встречается в среднем в 12,6% случаев (от 2% до 32,7%) среди всех больных [1]. Выявлено, что группа генов главного комплекса гистосовместимости (гены человеческого лейкоцитарного антигена классов I и II) ассоциирована с РС. Эти гены кодируют белки, регулирующие иммунный ответ, в частности, участвуют в презентации антигенов миелиновой оболочки Т-хелперам. Для европеоидной популяции один из главных аллелей риска развития РС — аллель*1501 гена *HLA-DRB1* [2]. В нашем исследовании указание на наличие наследственной связи встретилось с частотой 8 на 100 пациентов.

Соотношение женщин к мужчинам в выборке составило 2,1:1, что тоже соответствует общемировой тенденции. Женский пол является фактором риска возникновения РС [3, 4]. Женщины чаще болеют аутоиммунными заболеваниями, в том числе РС. Предположительно, причина этого лежит во влиянии половых гормонов, которые, помимо поведенческих и физиологических функций, регулируют еще и иммунный ответ. К примеру, эстрогены считаются стимуляторами аутоиммунитета, а андрогены играют защитную роль в механизмах аутовоспаления [5]. Иногда триггером становится беременность [6]. Предполагают, что причина высокой распространенности РС среди женщин лежит в самой X-хромосоме. Было выяснено, что экспрессии гена *Kdm6a* в CD4+ Т-клетках у женщин выше, чем у мужчин. Глобальный транскриптомный анализ показал, что удаление *Kdm6a* в CD4+ Т-клетках мышей с экспериментально вызванным аутоиммунным энцефаломиелитом, способствует повышению регуляции Т-хелперов 2 и Т-хелперов 1 и подавлению путей передачи сигналов нейровоспаления [7].

По данным Всемирной организации здравоохранения и Международной Федерации РС, дебют заболевания наблюдается между 25 (Восточное Средиземноморье) и 32 годами (Западное побережье Тихого океана), со средним возрастом начала около 29 лет [3], что согласуется с полученными нами данными.

Известно, что повышенный риск развития РС ассоциируется с перенесенным инфекционным мононуклеозом. В течение последних двух десятилетий эпидемиологические исследования убедительно продемонстрировали выявление антител к вирусу Эпштейна-Барр у пациентов с РС [8]. Была показана связь между РС с

перенесенными в возрасте от 7 до 15 лет инфекционным мононуклеозом и мононуклеозоподобными заболеваниями, хроническими тонзиллитами и синуситами, а также с перенесенной в возрасте от 0 до 7 лет ветряной оспой, краснухой и корью [9]. Выявлено, что больные РС чаще, чем им не страдающие, болели в детстве коклюшем и скарлатиной [10].

Многочисленные литературные источники указывают на то, что в развитии РС участвуют герпесвирусы, способные к пожизненному персистированию в организме человека. При этом ряд герпесвирусов (ВЭБ, ВГЧ-6, ВГЧ-3, ВПГ-1) могут как непосредственно влиять на развитие РС, так и активировать HERV (human endogenous retroviruses) – эндогенные ретровирусы человека, роль которых в патогенезе РС активно изучается в последние годы [11]. Особое внимание привлекает ретровирус семейства W-HERVs, ассоциированный с РС (HERV-W/MSRV). Белки оболочки HERV-W/MSRV известны как патогенные гликопротеины, способные вызывать стресс-реакцию эндоплазматического ретикулума, нейровоспаление и нейродегенерацию [12].

По нашим данным, респонденты чаще всего болели ветряной оспой, имели оральный герпес и хронический тонзиллит. Безусловно, распространенность ветряной оспы в популяции изначально достаточно высока, однако вирус герпеса 3 типа до сих пор считается претендентом на фактор риска развития РС [13]. В дальнейшем, безусловно, будет рассмотрено влияние перенесенной инфекции COVID-19 на распространенность РС.

В последние годы активно изучается влияние кишечной микробиоты на развитие РС. Так, при пересаживании кишечного содержимого лабораторным от больных РС признаки заболевания наблюдались более чем у 60% животных, получивших микроорганизмы от субъектов с РС, и не наблюдались у 30% животных, получивших их от здоровых субъектов [14].

Многие пациенты в нашем исследовании указали на то, что дебют заболевания, а также обострения коррелируют с перенесенным эмоциональным стрессом. В литературе есть исследования, подтверждающие такую связь [15]. Однако в других работах не доказана связь возникновения РС с перенесенной психологической травмой, но определяется четкая связь между перенесенным эмоциональным стрессом и возникновением его рецидива [16, 17, 18].

Не менее важным внешним ФР является место проживания. Большинство авторов склоняется к тому, что это связано с недостатком витамина D, который может действовать, как супрессор аутоиммунных процессов. Многие исследования показали, что люди, родившиеся весной, подвержены более высокому риску развития рассеянного склероза [19]. В нашем исследовании также выявлены различия в уровне заболеваемости на разных территориях, однако это многокомпонентное явление требует более подробного изучения причин такого различия.

Ещё одним ФР является курение, запускающее каскад провоспалительных реакций, кроме того, свободные радикалы, цианаты и окись углерода, содержащиеся в сигаретном дыме, могут непосредственно оказывать токсичное влияние на нейроны. Связь между курением сигарет и риском РС была еще раз подтверждена в недавнем систематическом обзоре [20], полученные нами данные согласуются с имеющимися в литературе исследованиями.

Первые результаты исследования факторов риска РС наглядно показали необходимость его дальнейшего и всестороннего изучения, так как фактор риска, связанный с инфекционной патологией, приобретающий характер эпидемического распространения в последние годы, по нашему мнению, будет занимать центральную позицию в изучении этиологии РС.

Заключение

Выявлена тенденция к росту заболеваемости РС в Российской Федерации с выраженной территориальной неравномерностью. Показана необходимость изучения влияния инфекционной патологии и эмоционального стресса на риск развития РС, уточнения роли других факторов риска в современных условиях.

Благодарность

Авторы выражают признательность сотрудникам клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и лично к.м.н., доценту Шмидт Татьяне Евгеньевне за оказанную помощь при проведении анкетирования.

Литература:

1. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:43-47. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.015>
2. Захарова М.Ю., Белянина Т.А., Соколов А.В., Киселев И.С., Мамедов А.Э. Вклад генов главного комплекса гистосовместимости класса II в предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям. *Acta Naturae*. 2019;11(4) (43):4-12. <https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-4-12>
3. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14): 1816-1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
4. Golden LC, Voskuhl R. The importance of studying sex differences in disease: The example of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 2017;95(1-2):633-643. <https://doi.org/doi: 10.1002/jnr.23955>
5. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):205-212. https://doi.org/10.4415/ANN_16_02_12
6. Tincani A, Nalli C, Khizroeva J, Bitsadze V, Lojaco A, Andreoli L, Shoenfeld Y, Makatsariya A. Autoimmune diseases and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101322. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101322>
7. Wu GF. X-tra X: An escape to autoimmunity. *J Clin Invest*. 2019;129(9):3536-3538. <https://doi.org/10.1172/JCI130312>
8. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;11:587380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587380>
9. Auer M, Borena W, Holm-von Laer D, Deisenhammer F. Correlation between anti-JC-virus and anti-cytomegalovirus, -Epstein-Barr virus and -measles/-rubella/-varicella-zoster-virus antibodies. *J Med Virol*. 2017;89(1):3-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.24590>
10. Rubin K, Glazer S. The potential role of subclinical Bordetella Pertussis colonization in the etiology of multiple sclerosis. *Immunobiology*. 2016;221(4):512-5. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2015.12.008>
11. Dolei A. The aliens inside us: HERV-W endogenous retroviruses and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(1):42-47. <https://doi.org/10.1177/1352458517737370>
12. Christensen T. Human endogenous retroviruses in the aetiology of MS. *Acta Neurol Scand*. 2017;136 Suppl 201:18-21. <https://doi.org/10.1111/ane.12836>
13. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Kareem H, Jerca OP, Jabeen F, Shafei R, Breuer J, Neal K, Irving W, Constantinescu CS. Prevalence of a history of prior varicella/herpes zoster infection in multiple sclerosis. *J Neurovirol*. 2017;23(6):839-844. <https://doi.org/10.1007/s13365-017-0569-1>
14. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, Liu C, Klotz L, Stauffer U, Baranzini SE, Kümpfel T, Hohlfeld R, Krishnamoorthy G, Wekerle H. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(40):10719-10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>
15. Abdollahpour I, Nedjat S, Mansournia MA, Eckert S, Weinstock-Guttman B. Stress-full life events and multiple sclerosis: A population-based incident case-control study. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;26:168-172. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.026>
16. AlZahrani AS, Alshamrani FJ, Al-Khamis FA, Al-Sulaiman AA, Al Ghamdi WS, Al Ghamdi OA, Mohammad MY, Alshayea MS, Alhazmi RA, Alkhaja MA. Association of acute stress with multiple sclerosis onset and relapse in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2019;40(4):372-378. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.4.24010>
17. Xie Y, Tian Z, Han F, Liang S, Gao Y, Wu D. Factors associated with relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e20885. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020885>
18. Wicks CR, Sloan R, DiMauro S, Thompson EL, Billington S, Webb M, Pepper G. Patients' experiences of self-identification, seeking support, and anticipation of potential relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;56:103259. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103259>
19. Jasper EA, Nidey NL, Schweizer ML, Ryckman KK. Gestational vitamin D and offspring risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 2020;43:11-17. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2019.12.010>
20. Arneith B. Multiple Sclerosis and Smoking. *Am J Med*. 2020;133(7):783-788. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.008>

References:

1. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;20:43-47. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.015>
2. Zakharova MYu, Belyanina TA, Sokolov AV, Kiselev IS, Mamedov AE. The contribution of major histocompatibility complex class II genes to an association with autoimmune diseases. *Acta Naturae*. 2019;11(4) (43):4-12. (in Russ). <https://doi.org/10.32607/20758251-2019-11-4-4-12>
3. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van der Mei I, Wallin M, Helme A, Angood Napier C, Rijke N, Baneke P. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*. 2020;26(14):1816-1821. <https://doi.org/10.1177/1352458520970841>
4. Golden LC, Voskuhl R. The importance of studying sex differences in disease: The example of multiple sclerosis. *J Neurosci Res*. 2017;95(1-2):633-643. <https://doi.org/doi: 10.1002/jnr.23955>
5. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. *Ann Ist Super Sanita*. 2016;52(2):205-212. https://doi.org/10.4415/ANN_16_02_12
6. Tincani A, Nalli C, Khizroeva J, Bitsadze V, Lojaco A, Andreoli L, Shoenfeld Y, Makatsariya A. Autoimmune diseases and pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019;33(6):101322. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2019.101322>
7. Wu GF. X-tra X: An escape to autoimmunity. *J Clin Invest*. 2019;129(9):3536-3538. <https://doi.org/10.1172/JCI130312>
8. Houen G, Trier NH. Epstein-Barr Virus and Systemic Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;11:587380. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.587380>
9. Auer M, Borena W, Holm-von Laer D, Deisenhammer F. Correlation between anti-JC-virus and anti-cytomegalovirus, -Epstein-Barr virus and -measles/-rubella/-varicella-zoster-virus antibodies. *J Med Virol*. 2017;89(1):3-9. <https://doi.org/10.1002/jmv.24590>
10. Rubin K, Glazer S. The potential role of subclinical Bordetella Pertussis colonization in the etiology of multiple sclerosis. *Immunobiology*. 2016;221(4):512-5. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2015.12.008>
11. Dolei A. The aliens inside us: HERV-W endogenous retroviruses and multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24(1):42-47. <https://doi.org/10.1177/1352458517737370>
12. Christensen T. Human endogenous retroviruses in the aetiology of MS. *Acta Neurol Scand*. 2017;136 Suppl 201:18-21. <https://doi.org/10.1111/ane.12836>
13. Manouchehrinia A, Tanasescu R, Kareem H, Jerca OP, Jabeen F, Shafei R, Breuer J, Neal K, Irving W, Constantinescu CS. Prevalence of a history of prior varicella/herpes zoster infection in multiple sclerosis. *J Neurovirol*. 2017;23(6):839-844. <https://doi.org/10.1007/s13365-017-0569-1>
14. Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, Liu C, Klotz L, Stauffer U, Baranzini SE, Kümpfel T, Hohlfeld R, Krishnamoorthy G, Wekerle H. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(40):10719-10724. <https://doi.org/10.1073/pnas.1711233114>

15. Abdollahpour I, Nedjat S, Mansournia MA, Eckert S, Weinstock-Guttman B. Stress-full life events and multiple sclerosis: A population-based incident case-control study. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;26:168-172. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.09.026>
16. AlZahrani AS, Alshamrani FJ, Al-Khamis FA, Al-Sulaiman AA, Al Ghamdi WS, Al Ghamdi OA, Mohammad MY, Alshayea MS, Alhazmi RA, Alkhaja MA. Association of acute stress with multiple sclerosis onset and relapse in Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2019;40(4):372-378. <https://doi.org/10.15537/smj.2019.4.24010>
17. Xie Y, Tian Z, Han F, Liang S, Gao Y, Wu D. Factors associated with relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(27):e20885. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020885>
18. Wicks CR, Sloan R, DiMauro S, Thompson EL, Billington S, Webb M, Pepper G. Patients' experiences of self-identification, seeking support, and anticipation of potential relapse in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;56:103259. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103259>
19. Jasper EA, Nidey NL, Schweizer ML, Ryckman KK. Gestational vitamin D and offspring risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Epi-demiol.* 2020;43:11-17. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2019.12.010>
20. Arneth B. Multiple Sclerosis and Smoking. *Am J Med.* 2020;133(7):783-788. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.008>

Сведения об авторах

Светличная Анастасия Владимировна, аспирант кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

Вклад в статью: сбор и анализ данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-9189-506X

Вязовиченко Юрий Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

Вклад в статью: идея и дизайн исследования.
ORCID: 0000-0003-3986-9566

Торчинский Николай Викторович, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

Вклад в статью: статистическая обработка.
ORCID: 0000-0003-3835-0842

Коришунов Владимир Андреевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Института общественного здоровья им. Ф. Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2).

Вклад в статью: анализ результатов исследования.
ORCID: 0000-0002-2562-9695

Статья поступила: 13.09.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Anastasia V. Svetlichnaya, MD, PhD Student, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (8/2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation).

Contribution: collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9189-506X

Prof. Yuri E. Vyazovichenko, MD, DSc, Professor, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (8/2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0003-3986-9566

Dr. Nikolay V. Torchinskiy, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (8/2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0003-3835-0842

Dr. Vladimir A. Korshunov, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine, Erisman Institute of Public Health, Sechenov First Moscow State Medical University (8/2, Trubetskaya Street, Moscow, 119991, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis.
ORCID: 0000-0002-2562-9695

Received: 13.09.2021

Accepted: 30.11.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-106-112>

ВИЗУАЛИЗАЦИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ ПРИ АМБУЛАТОРНОЙ И СТАЦИОНАРНОЙ ГИСТЕРОСКОПИИ

ФРОЛОВА Ю. С.^{1*}, ЕЛГИНА С. И.²

¹ГАОУЗ «Кемеровская городская клиническая больница №4», г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Провести сравнение результатов визуальных данных и гистологического подтверждения при амбулаторной и стационарной гистероскопии у женщин с патологией матки и эндометрия.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов амбулаторных гистероскопий пациенток с патологией эндометрия, выполненных в амбулаторных и стационарных учреждениях г. Кемерово с 2018-го по 2020 год. В исследование включено 600 женщин: I группа – 300 женщин, которым была проведена амбулаторная (офисная) гистероскопия (ОГС) и II группа – 300 пациенток, получивших стационарную гистероскопию (СГС). Патология эндометрия у женщин двух групп была подтверждена путем проведения мануальной вакуум-аспирации полости матки (МВА).

Результаты. Показания, визуализация и гистологическое подтверждение при проведении ОГС и СГС не имели различий по большинству нозологий. Однако женщинам с бесплодием инвазивное вмешательство чаще проводилось в стационаре ($p=0,035$). ОГС чаще выявляла аде-

номиоз и деформацию полости матки. Гистологическое подтверждение патологии матки и эндометрия при ОГС было сопоставимо со СГС за исключением железисто-фиброзного полипа эндометрия.

Заключение. Отсутствие значимых различий в показаниях, визуальных данных и гистологическом подтверждении у пациенток, направленных на ОГС и СГС, доказывает равнозначную эффективность амбулаторной и стационарной гистероскопии. Однако ОГС имеет преимущества при выявлении аденомиоза и деформации полости матки и менее информативна при железисто-фиброзном полипе эндометрия.

Ключевые слова: амбулаторная офисная гистероскопия, стационарная гистероскопия, мануальная вакуумная аспирация

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

ГАОУЗ «Кемеровская городская клиническая больница № 4», Кемерово, Россия; за счет средств обязательного медицинского страхования.

Для цитирования:

Фролова Ю. С., Елгина С. И. Визуализация и гистологическое подтверждение при амбулаторной и стационарной гистероскопии. Фундаментальная и клиническая медицина. 2021;6(4): 106-112. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-106-112>

*Корреспонденцию адресовать:

Фролова Юлия Сергеевна, 650002, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: beletskaia91@inbox.ru
© Фролова Ю. С., Елгина С. И.

ORIGINAL RESEARCH

IMAGING AND DIAGNOSTIC ACCURACY OF OUTPATIENT AND INPATIENT HYSTEROSCOPY

YULIA S. FROLOVA^{1**}, SVETLANA I. YELGINA²¹Kemerovo City Clinical Hospital №4, Kemerovo, Russian Federation²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To compare the results of visualisation and diagnostic accuracy during outpatient and inpatient hysteroscopy in women with endometrial disease.

Materials and Methods. We performed a retrospective analysis of patients with uterine diseases who underwent outpatient hysteroscopy at Kemerovo City Clinical Hospital №4 (n = 300) or inpatient hysteroscopy within the hospitals (n = 300) in Kemerovo from 2018 to 2020. Confirmation of endometrial disease was carried out by manual vacuum aspiration.

Results. Indications, imaging, and diagnostic accuracy did not differ for most endometrial diseases in outpatient and inpatient hysteroscopy, yet inpatient hysteroscopy was the option of choice in women with infertility (p = 0.035). Diagnostic

accuracy of outpatient and inpatient hysteroscopy was highly concordant, albeit outpatient hysteroscopy more often revealed adenomyosis and uterine malformation and less often identified endometrial polyps.

Conclusion. Outpatient and inpatient hysteroscopy are equally efficient, although outpatient hysteroscopy has its benefits in detecting adenomyosis and uterine malformation and be less informative in diagnosing endometrial polyps.

Keywords: outpatient hysteroscopy, inpatient hysteroscopy, manual vacuum aspiration.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was financially supported by the Federal Compulsory Medical Insurance Fund.

◀ English

For citation:

Yulia. S. Frolova, Svetlana I. Yelgina. Imaging and diagnostic accuracy of outpatient and inpatient hysteroscopy. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 106-112. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-106-112>

****Corresponding author:**

Dr. Yulia S. Frolova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: beletskaya91@inbox.ru

© Yulia S. Frolova and Svetlana I. Yelgina

Введение

В России за последние 10 лет заболеваемость гинекологической патологией возросла с 22,2% до 33,6% [1, 2]. Также растет и уровень злокачественных новообразований репродуктивной системы женщин. Количество случаев рака матки с 2011-го по 2016 год возросло с 204764 до 250527 случаев [3]. По результатам Европейского общества медицинской онкологии, в Европе регистрируется более 81 500 новых случаев рака эндометрия в год [4].

С ростом данных патологий повышается потребность в ранней, относительно недорогой и эффективной диагностике. Самым распространенным на сегодняшний день является ультразвуковое исследование (УЗИ) [5]. УЗИ позволяет обнаружить наличие полипов эндометрия в

30,2% случаев, подслизистую миому матки – в 3–27,6%, аденомиоз – в 9,2%, атрофию эндометрия – в 36,2%, гистологическое подтверждение рака тела матки – в 19,0% случаев [6]. «Ложноположительные» результаты (рак тела матки, гиперплазия и полипы эндометрия) у пациенток встречаются в 37,5% случаев [7].

Проводят и малоинвазивные процедуры – гистероскопию в сочетании с мануальной вакуумной аспирацией. Эти методы используют не так давно, их результативность и безопасность на данный момент изучены не до конца, однако уже установлена их высокая информативность [8, 9, 10, 11].

Применение гистероскопии позволяет провести исследование матки с минимальными инвазивными воздействиями на организм женщины

ны и получить высокоинформативные результаты. С 90-х годов двадцатого века используют офисную гистероскопию. Она позволяет на базе женской консультации осуществить панорамную визуализацию полости матки без дилатации цервикального канала и применения общей анестезии [12]. Однако не все специалисты практикуют данный вид гистероскопии; они сомневаются в целесообразности ее применения в амбулаторных условиях, так как считают, что она ограничена в показаниях, невозможна для выполнения без анестезиологического пособия и проще направить пациентку сразу в стационар [9, 13, 14].

Учитывая рост заболеваемости и необходимость эффективных методов диагностики, изучение применения офисной гистероскопии в амбулаторных условиях женской консультации является актуальным.

Цель исследования

Провести сравнение результатов визуальных данных и гистологического подтверждения при амбулаторной и стационарной гистероскопии у женщин с патологией матки и эндометрия.

Материалы и методы

Проведение амбулаторной офисной гистероскопии в Кемеровской области регламентируется приказом Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области.

Проведен ретроспективный анализ результатов амбулаторных гистероскопий пациенток с патологией эндометрия, выполненных в ГАУЗ «Кемеровская городская клиническая больница №4», г. Кемерово и стационарных учреждениях г. Кемерово с 2018-го по 2020 год (по данным медицинской документации).

В исследование включено 600 женщин: I группа – 300 женщин, которым была проведена амбулаторная (офисная) гистероскопия (ОГС), и II группа – 300 пациенток, получивших стационарную гистероскопию (СГС). Патология эндометрия у женщин двух групп была подтверждена путем проведения мануальной вакуум-аспирации полости матки (МВА).

Статистическая обработка полученной информации проведена с использованием программы Microsoft Office Excel 2016 для работы с электронными таблицами и программы IBM SPSS v. 25 (разработчик – IBM Corporation). Для изучения изменения данных в динамике и определения ста-

Таблица 1.

Показания для проведения инвазивных вмешательств в I и II группах.

Table 1.

Indications for outpatient and inpatient hysteroscopy.

Показания <i>Indications</i>	I группа <i>Outpatient hysteroscopy</i> (n = 300)		II группа <i>Inpatient hysteroscopy</i> (n = 300)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Полип эндометрия <i>Endometrial polyps</i>	84	1,3	88	62,7	11,843	0,894
Гиперплазия эндометрия <i>Endometrial hyperplasia</i>	105	35,0	92	30,7	9,109	0,755
Аденомиоз <i>Adenomyosis</i>	23	7,7	23	7,7	20,963	0,996
Бесплодие <i>Infertility</i>	4	1,3	15	5,0	1,916	0,035
Аномальное маточное кровотечение по типу овуляторной дисфункции <i>Abnormal uterine bleeding</i>	32	10,7	17	5,7	21,047	0,120
Миома матки <i>Uterine fibroids</i>	113	37,7	109	36,3	2,047	0,996
Новообразования яичников <i>Ovarian neoplasms</i>	23	7,7	28	9,3	8,775	0,730
Сочетанная патология <i>Combined pathology</i>	294	98,0	289	96,3	19,614	0,993

³ Об утверждении примерного положения о Центре амбулаторной гинекологии (ЦАГ) и стационаре одного дня: приказ Департамента охраны здоровья населения Кемеровской области от 14.06.2018 года № 942. Ссылка активна на 26 августа 2021. <https://docs.cntd.ru/document/550142660>

Патология <i>Endometrial disease</i>	I группа Outpatient hysteroscopy (n = 300)		II группа Inpatient hysteroscopy (n = 300)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Полип эндометрия <i>Endometrial polyps</i>	88	29,3	109	36,3	20,646	0,368
Гиперплазия эндометрия <i>Endometrial hyperplasia</i>	61	20,3	46	15,3	3,293	0,193
Аденомиоз <i>Adenomyosis</i>	18	6,0	4	1,3	17,362	0,001
Миома матки 0-2 типов <i>Uterine fibroids</i> Type 0, 1, 2	33	11,0	9	3,0	37,898	0,001
Синехии в полости матки <i>Uterine synechiae</i>	31	10,3	28	9,3	31,814	0,865
Сочетанная патология <i>Combined pathology</i>	36	12,0	25	8,3	22,286	0,538
Не подтверждена <i>Not confirmed</i>	124	41,3	140	46,7	23,052	0,799
Всего <i>Total</i>	176	58,7	160	53,3		

Таблица 2.

Визуальное подтверждение патологии матки и эндометрия, выявленные во время инвазивных вмешательств в группах.

Table 2.

Visual confirmation of endometrial diseases in women during outpatient and inpatient hysteroscopy.

статистической значимости различий использовался критерий Вилкоксона на сопряженных совокупностях и критерий Манна-Уитни на несопряженных совокупностях. Проверка статистических гипотез проводилась по методу χ^2 . В случае, когда одно из значений составляло от 5 до 9, критерий χ^2 рассчитывался с поправкой Йейтса. При частотах меньше 5 применялся точный метод Фишера – односторонний тест. При критическом уровне значимости $p < 0,05$, различия считались статистически значимыми. При использовании точного метода Фишера значение, полученное в ходе расчета критерия, соответствует точному значению уровня значимости p .

Результаты

Основные показания для инвазивных вмешательств у женщин I и II групп представлены в таблице 1.

Показания для проведения ОГС и СГС не различаются в случаях полипа эндометрия, аденомиоза, аномального маточного кровотечения по типу овуляторной дисфункции, сочетанной патологии, однако женщинам с бесплодием инвазивное вмешательство чаще проводилось в стационаре ($p = 0,035$).

Данные визуализации при офисной и стационарной гистероскопии представлены в таблице 2.

Визуальные подтверждения патологии матки и эндометрия при офисной и стационарной гистероскопии не различаются по таким нозологиям, как полип эндометрия, гиперплазия эн-

дометрия, синехии полости матки, сочетанная патология. Однако ОГС чаще выявляла аденомиоз и миому матки 0–2 типов ($p = 0,001$).

Патологии матки и эндометрия, подтвержденная гистологическим исследованием в I и II группах, представлена в таблице 3.

Частота гистологического подтверждения патологии матки и эндометрия не различается при офисной и стационарной гистероскопии.

Патология матки и эндометрия, подтвержденная гистологическим исследованием при монопатологии в I и II группах, представлена в таблице 4.

Частота гистологического подтверждения патологии матки и эндометрия не различается при офисной и стационарной гистероскопии. Различия выявлены только при наличии железисто-фиброзного полипа эндометрия.

Патология матки и эндометрия, подтвержденная гистологическим исследованием при сочетанной патологии в I и II группах, представлена в таблице 5.

Частота гистологического подтверждения сочетанной патологии матки и эндометрия не различается при амбулаторной и стационарной гистероскопии. Различия имелись только при наличии железисто-фиброзного полипа эндометрия.

Обсуждение

Патология полости матки и эндометрия не всегда проявляется какими-либо симптомами,

Таблица 3.

Патология матки и эндометрия, подтвержденная гистологическим исследованием в I и II группах.

Table 3.

Histological confirmation of endometrial disease who underwent outpatient and inpatient hysteroscopy.

Патология <i>Endometrial disease</i>	I группа <i>Outpatient hysteroscopy</i> (n = 300)		II группа <i>Inpatient hysteroscopy</i> (n = 300)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Полип эндометрия <i>Endometrial polyps</i>	88	29,3	109	36,3	2,928	0,247
Гиперплазия эндометрия <i>Endometrial hyperplasia</i>	61	20,3	46	15,3	2,131	0,483
Сочетанная патология <i>Combined pathology</i>	3	1,0	4	1,3	0,601	0,103
Не подтверждена <i>Not confirmed</i>	131	43,7	139	46,3	4,168	0,107
Всего <i>Total</i>	169	53,3	161	53,7		

Таблица 4.

Патология матки и эндометрия, подтвержденная гистологическим исследованием при монопатологии в I и II группах.

Table 4.

Histological confirmation of a single endometrial disease who underwent outpatient and inpatient hysteroscopy.

Патология <i>Endometrial disease</i>	I группа <i>Outpatient hysteroscopy</i> (n = 300)		II группа <i>Inpatient hysteroscopy</i> (n = 300)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Фиброзный полип эндометрия <i>Fibrous polyps</i>	24	16,8	30	20,4	1,579	0,096
Железисто-фиброзный полип <i>Glandular fibrous endometrial polyps</i>	42	29,4	64	43,5	0,120	0,001
Железистый полип <i>Glandular polyps</i>	19	1,3	11	7,5	1,044	0,051
Гиперплазия эндометрия простая без атипии <i>Endometrial hyperplasia without atypia</i>	49	34,3	39	26,5	0,576	0,110
Гиперплазия эндометрия сложная с атипией <i>Complex endometrial hyperplasia with atypia</i>	9	6,3	3	2,0	1,857	0,576
Не подтверждена <i>Not confirmed</i>	157	52,3	153	51,0	1,659	0,614
Всего <i>Total</i>	143	47,7	147	49,0		

частота бессимптомного течения составляет 5–76 %. В среднем половина фактов обнаружения патологии полости матки и эндометрия – это случайная находка [1, 5].

Самой распространённой патологией полости матки и эндометрия является полип эндометрия. Нередко полип эндометрия сочетается с гиперплазией эндометрия [2, 10]. Гиперпластические процессы эндометрия являются основой для развития злокачественных новообразований и причиной женского бесплодия. Диагностика патологии репродуктивной системы выдвигает ряд определённых задач – выявление заболевания наиболее щадящими, эффективными и недорогими методами, с которыми справляется гистероскопическое исследование полости матки.

По результатам нашего исследования, показаниями для проведения офисной и стационарной гистероскопий явились полип и гиперплазия эндометрия, аденомиоз, бесплодие, аномальное маточное кровотечение по типу овуляторной дисфункции, миома тела матки, новообразования яичников, сочетанная патология. По большинству нозологий амбулаторная и стационарная гистероскопия не различались. Стационарная гистероскопия чаще проводилась женщинам с бесплодием. Визуализация патологии полости матки и эндометрия при проведении амбулаторной и стационарной гистероскопии не имела различий, однако при проведении амбулаторной гистероскопии аденомиоз и миома матки 0–2 типов визуализи-

Патология <i>Endometrial disease</i>	I группа <i>Outpatient hysteroscopy</i> (n = 300)		II группа <i>Inpatient hysteroscopy</i> (n = 300)		χ^2	p
	n	%	n	%		
Фиброзный полип эндометрия <i>Fibrous polyps</i>	10	13,7	11	16,9	22,757	0,993
Железисто-фиброзный полип <i>Glandular fibrous endometrial polyps</i>	10	13,7	26	40,0	3,456	0,48
Железистый полип <i>Glandular polyps</i>	6	8,2	5	7,7	24,117	0,995
Гиперплазия эндометрия простая без атипии <i>Endometrial hyperplasia without atypia</i>	20	27,4	12	18,5	9,756	0,629
Гиперплазия эндометрия сложная с атипией <i>Complex endometrial hyperplasia with atypia</i>	5	6,8	1	1,5	8,082	0,474
Аденомиоз <i>Adenomyosis</i>	10	13,7	2	3,1	5,058	0,170
Синехии в полости матки <i>Uterine synechiae</i>	19	26,0	22	33,8	6,803	0,342
Лейомиома <i>Leiomyoma</i>	63	86,3	50	76,9	11,774	0,773
Не подтверждена <i>Not confirmed</i>	227	75,7	235	78,3	14,593	0,897
Всего <i>Total</i>	73	24,3	65	21,7		

Таблица 5.

Патология матки и эндометрия, подтвержденная гистологическим исследованием, в I и II группах.

Table 5.

Histological confirmation of endometrial disease who underwent outpatient and inpatient hysteroscopy.

ровались чаще. Гистологические результаты, полученные методом мануальной вакуумной аспирации под контролем гистероскопии, были равнозначны, однако железисто-фиброзный полип чаще выявляла стационарная гистероскопия.

Заключение

Сравнение результатов визуальных данных и гистологического подтверждения при амбулаторной и стационарной гистероскопии у женщин с патологией матки и эндометрия не выявило различий по большинству нозологий.

Литература:

- Сафронов О.В., Казачкова Е.А., Казачков Е.Л., Сафронов Е.О., Пустовалова М.Л., Коршунов Д.В. Частота и структура внутриматочной патологии, подлежащей малоинвазивному хирургическому лечению, в свете учения о патоморфозе. *Уральский медицинский журнал*. 2020;3(168):65-70. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.03.38>
- Чернуха Г.Е., Асатурова А.В., Иванов И.А., Думановская М.Р. Структура патологии эндометрия в различные возрастные периоды. *Акушерство и гинекология*. 2018;8:129-134. <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.129-134>
- Аксель Е.М., Виноградова Н.Н. Статистика злокачественных новообразований женских репродуктивных органов. *Онкогинекология*. 2019;3(27):64-78. https://doi.org/10.52313/22278710_2018_3_64
- Алиева Д.А., Аскарова З.З. Значение гистероскопии в диагностике аномальных маточных кровотечений в перименопаузе. *Достижения науки и образования*. 2020;4(58):64-66.
- Адамян Л.В., Мельникова Н.С., Касян В.Н. Патология эндометрия в постменопаузе: нужен ли ультразвуковой скрининг? *Проблемы репродукции*. 2019;25(2):113-119. <https://doi.org/10.17116/repro201925021113>
- Ключаров И.В., Морозов В.В., Гайнеева З.А., Кливленд Г.О., Устинова Е.М. Безопасность и переносимость хирургической гистероскопии "по Бетогки" в женской консультации. *Акушерство и гинекология*. 2017;7:114-119. <https://doi.org/10.18565/aig.2017.7.114-9>
- Подзолкова Н.М., Фадеев И.Е., Виницкая А.И., Глазкова О.Л., Полетова Т.Н., Шевелева Т.В., Назарова С.В. Скрининг толщины эндометрия в постменопаузе: объективная необходимость или избыточная онкологическая настороженность? *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2015;1(37):8-18.
- Кобаидзе Е.Г., Колесова Т.Е., Караваева К.С. Сравнительный анализ диагностики патологии эндометрия у женщин. *Онкология – XXI век. Материалы XXI Международной научной конференции «Онкология – XXI век», VII Итало-российской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии, XXI Международной научной конференции «Здоровье нации – XXI век»*. 2017:119-122.
- Елгина С.И., Золоторевская О.С., Бузова О.С., Малиновская В.А., Беглова А.Ю. Офисная гистероскопия в амбулаторной практике врача акушера-гинеколога. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2018;4(75):21-24.
- Фролова Ю.С., Елгина С.И., Золоторевская О.С. Диагностика патологии эндометрия – история и реальная практика. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021;1(84):39-45. <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2021-10004>
- Фролова Ю.С., Елгина С.И. Сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика женщин с патологией эндометрия и полости матки, получивших помощь в амбулаторных и стационарных условиях. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2021;2(85):88-94. <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2021-10027>
- Коренная В.В. Амбулаторная гистероскопия. Практические рекомендации. *Consilium Medicum*. 2015;17(6):28-31. https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.6.28-31
- Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А., Манухина Е.И. *Гинекологическая эндокринология: клинические лекции*. 4-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2020.

References:

1. Safronov OV, Kazachkova EA, Kazachkov EL, Safronov EO, Pustovaia ML, Korshunov DV. Prevalence rate and structure of minimally invasive surgical intrauterine pathology in the light of pathomorphosis theory. *Ural Medical Journal*. 2020;3(168):65-70. (In Russ). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2020.03.38>
2. Ivanov IA, Asaturova AV, Dumanovskaya MR, Chernukha GE. Dumanovskaya endometrial lesion's pattern in different age groups. *Obstetrics and Gynecology*. 2018;8:129-134. (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.129-134>
3. Axel EM, Vinogradova NN. Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs. *Oncogynecology*. 2019;3(27):64-78. (In Russ). https://doi.org/10.52313/22278710_2018_3_64
4. Alieva DA, Askarova ZZ. Znachenie gisteroskopii v diagnostike anomal'nykh matochnykh krvotecheniy v perimenopauze. *Dostizheniya nauki i obrazovaniya*. 2020;4(58):64-66. (In Russ).
5. Adamyan LV, Melnikova NS, Kasyan VN. Endometrial pathology in postmenopausal women: do we need ultrasound screening? *Russian journal of human reproduction*. 2019;25(2):113-119. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/repro201925021113>
6. Klyucharov IV, Morozov VV, Gaineeva ZA, Klivlend GO, Ustinova EM. Safety and tolerability of Betocchi surgical hysteroscopy in antenatal clinic. *Obstetrics and Gynecology*. 2017;7:14-119. (In Russ). <https://doi.org/10.18565/aig.2017.7.114-9>. (In Russ).
7. Podzolkova N, Fadeev I, Vinitskaya A, Glazkova O, Poletova T, Sheveleva T, Nazarov S. Screening of endometrial thickness in postmenopausal women: an objective necessity or excessive alertness cancer? *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2015;1(37):8-18. (In Russ).
8. Kobaidze EG, Kolesova TE, Karavaeva KS. Comparative analysis of endometrium pathology diagnosis in women. *Onkologiya – XXI vek. Materialy XXI Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii «Onkologiya – XXI vek», VII Italo-rossiyskoy nauchnoy konferentsii po onkologii i endokrinnoy khirurgii, XXI Mezhdunarodnoy nauchnoy konferentsii «Zdorov'e natsii – XXI vek»*. 2017;18-22. (In Russ).
9. Elgina SI, Zolotarevskaya OS, Burova OS, Malinovskiy VA, Beglova AY. Office hysteroscopy in the outpatient practice of an obstetrician-gynecologist. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2018;4(75):21-24. (In Russ).
10. Frolova JuS, Elgina SI, Zolotarevskaya OS. Diagnostics of the pathology of the endometrium and uterine cavity: history and real practice. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021;1(84):39-45. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2021-10004>
11. Frolova JuS, Elgina SI. Comparative clinical and anamnestic characteristics of women with endometrial and uterine cavity pathology who received outpatient and inpatient care. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021;2(85):88-94. (In Russ). <https://doi.org/10.24411/2686-7338-2021-10027>
12. Korennaya VV. Ambulatornaya gisteroskopiya. Prakticheskie rekomendatsii. *Consilium Medicum*. 2015;17(6):28-31. (In Russ). https://doi.org/10.26442/2075-1753_2015.6.28-31
13. Manukhin IB, Tumilovich LG, Gevorkyan MA, Manukhina EI. *Ginekologicheskaya endokrinologiya: klinicheskie lektsii*. 4nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2020. (In Russ).

Сведения об авторах

Фролова Юлия Сергеевна, врач акушер-гинеколог ГАУЗ «Кемеровская городская клиническая больница №4» (650025, Россия, г. Кемерово, пр. Кузнецкий, д. 103).

Вклад в статью: сбор и обработка материала, написание статьи, анализ литературы.

ORCID: 0000-0002-6551-4278

Елгина Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)

Вклад в статью: концепция, дизайн исследования, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-6966-2681

Статья поступила: 11.08.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Yulia S. Frolova, MD, Obstetrician-Gynecologist, Kemerovo City Clinical Hospital №4 (103, Kuznetskiy Prospekt, Kemerovo, 650025, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6551-4278

Prof. Svetlana I. Yelgina, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6966-2081

Received: 11.08.2021

Accepted: 30.11.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-113-121>

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РИСКА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ В УСЛОВИЯХ ПЕНИТЕНЦИАРНОЙ СИСТЕМЫ КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ – КУЗБАССА

МАЛАШЕНКО А.А.^{1*}, КРАСНОВ К.А.², КРАСНОВ О.А.³

¹ФКУ Медико-санитарная часть № 42 Федеральной службы исполнения наказаний России, филиал «Больница №1», г. Кемерово, Россия

²ГБУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия

³ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Определить физический статус и выявить возможный уровень операционно-анестезиологического риска у оперированных ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ физического статуса и степени операционных рисков у 296 ВИЧ-инфицированных больных с различной хирургической патологией, которым проводилось оперативное лечение в плановом и экстренном порядке с 2015-го по 2018 год в условиях хирургического отделения филиала ФКУ «Медико-санитарная часть № 42 Федеральной службы исполнения наказаний России, филиал «Больница №1», Кемеровская область – Кузбасс. Исследованы две группы больных: группа №1 – ВИЧ-инфицированные больные, оперированные в экстренном порядке (n=95), группа №2 – ВИЧ-инфицированные больные, оперированные в плановом порядке (n=201). Оценка физического статуса пациентов проводилась по шкале американского общества анестезиологов – ASA. Оценка степени операционного риска проводилась по шкале Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (МНОАР).

Результаты. Большинство больных, оперированных как в плановом, так и в экстренном порядке имели ВИЧ-инфекцию в III и IVA стадии развития заболевания, что составило 82,09 и 78,94% соответственно. В 49,3% случаев у больных диагностировались оппортунистические заболевания. При выявлении оппортунистических заболеваний во всех случаях у больных отмечалось грибковое поражение кожи. При проведении оценки физического статуса больных с ВИЧ-инфекцией в обеих группах преобладали пациенты с ASA III 47,4% и 63,7% соответственно. При определении степени риска по МНОАР у больных с ВИЧ-инфекцией в группе №1 (n=95) преобладала III степень риска, 52,6% (n=50), в группе №2 (n=201) – II степень риска, 52,7 % (n=106). Отмечается высокий процент послеоперационных осложнений, достигающий 9,8 %. Послеоперационные осложнения развивались преимущественно у больных с ВИЧ-инфекцией в IV стадии, что составило 67%. Основным осложнением явилось нарушение репаративных процессов послеоперационной раны.

Заключение. В исследуемых группах ВИЧ-инфицированных больных физический статус соответствовал III классу по классификации ASA. При оценке степени операционно-

Для цитирования:

Малашенко А.А., Краснов К.А., Краснов О.А. Оценка степени риска у ВИЧ-инфицированных больных при хирургическом лечении, в условиях пенитенциарной системы Кемеровской области – Кузбасса. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 113-121. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-113-121>

*Корреспонденцию адресовать:

Малашенко Андрей Александрович, 650004, Россия, г. Кемерово, ул. Буденного, д. 48, E-mail: Malashenko_aa@mail.ru
© Малашенко А.А. и др.

анестезиологического риска по МНОАР у больных, оперированных в экстренном порядке, преобладала III степень риска, у оперированных в плановом порядке – II степень. Основные осложнения связаны с нарушением репаративных процессов в послеоперационной ране, которые чаще развивались у больных с ВИЧ-инфекцией в IV стадии заболевания.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хирурги-

ческое лечение, уголовно-исполнительная система, ASA, МНОАР, операционно-анестезиологический риск.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

SURGICAL RISK ASSESSMENT IN HIV-INFECTED PATIENTS TREATED WITHIN THE PENITENTIARY SYSTEM OF KEMEROVO REGION

ANDREY A. MALASHENKO^{1**}, KONSTANTIN A. KRASNOV², OLEG A. KRASNOV³

¹Medical Unit №42, Hospital №1, Federal Penitentiary Service, Kemerovo, Russian Federation

²Podgorbunsky Kuzbass Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation

³Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To assess the surgical risk in HIV-infected patients who received the surgical treatment within the penitentiary system of Kemerovo Region.

Materials and Methods. We retrospectively analysed the physical status and the extent of surgical risk in 296 HIV-infected patients who underwent elective (n = 201) or emergency (n = 95) surgery in Hospital №1 (Kemerovo) from 2015 to 2018. Physical status was assessed according to American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status Classification System. Surgical risk was scored according to Moscow Scientific Society of Anesthesiologists and Critical Care.

Results. The majority of patients had 3 (48.4 and 36.3% in emergency and elective patients, respectively) or 4a (30.5 and 45.8% in emergency and elective patients, respectively) stages of HIV infection. Opportunistic infections were diagnosed in 49.3% of patients and were always accompanied by superficial mycoses. Physical status of most patients (47.4% and 63.7% in emergency and elective patients, respectively) corresponded to ASA

physical status class 3. Emergency patients mainly had surgical risk class 3 (n = 50, 52.6%) while elective patients often had surgical risk class 2 (n = 106, 52.7%). The prevalence of postoperative complications, most often impaired wound healing, was 9.8%.

Conclusion. More than 80% of HIV-infected patients who underwent surgical interventions within the penitentiary system of Kuzbass were at III or IV stages of HIV infection, entailing a high frequency of opportunistic diseases such as superficial mycoses and dictating the need to include antifungal treatment into the surgical treatment. Impaired wound healing was the most frequent postoperative complication.

Keywords: HIV infection; surgery; penal system; American Society of Anesthesiologists; Moscow Scientific Society of Anesthesiologists and Critical Care; surgical risk.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Andrey A. Malashenko, Konstantin A. Krasnov, Oleg A. Krasnov. Surgical risk assessment in HIV-infected patients treated within the penitentiary system of Kemerovo Region. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 113-121. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-113-121>

**Corresponding author:

Dr. Andrey A. Malashenko, 48, Budennogo Street, Kemerovo, 650004, Russian Federation, E-mail: Malashenko_aa@mail.ru

© Andrey A. Malashenko et al.

Введение

В настоящее время, согласно данным информационного бюллетеня объединенной программы ООН по ВИЧ/СПИДу (UNAIDS), отмечается тенденция к увеличению ВИЧ-инфицированных больных как в мире, так и в Российской Федерации [1, 2]. По данным центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, с 2016 года основным путем заражения ВИЧ-инфекцией является половой [3, 4].

По данным UNAIDS, в 2018 году 37,9 (32,7–44,0) млн человек проживали с ВИЧ-инфекцией, что составило 0,5 % от общего количества населения Земли. При этом ВИЧ-позитивных пациентов старше 15 лет было зарегистрировано 36,2 млн человек, из которых 17,8 млн – женщины. Детей с ВИЧ-инфекцией – 1,7 млн. Основное количество выявленных случаев ВИЧ-инфекции (91%) приходится на людей от 15 до 49 лет.

В Российской Федерации ВИЧ-инфекция приняла характер тяжелой эпидемии, распространенной по всей территории России. Среди субъектов Российской Федерации по распространенности и количеству новых случаев заболевания лидирует Кемеровская область [5].

В клинических рекомендациях по лечению и диагностике ВИЧ-инфекции были расширены показания для назначения антиретровирусной терапии (АРВТ). Благодаря этому отмечено улучшение качества жизни и увеличение средней продолжительности жизни ВИЧ-инфицированных лиц более чем на 12 лет [6, 7].

Показатель летальности у больных с ВИЧ-инфекцией снизился на 56 % относительно пикового показателя 2004 года. Так, в 2018 году число умерших от сопутствующих ВИЧ-инфекции болезней во всем мире составило 770 000 человек. Для сравнения: в 2004 году этот показатель составлял 1,7 млн, а в 2010 году – 1,2 млн человек.

Рост числа вновь заболевших ВИЧ-инфекцией, снижение смертности от сопутствующих заболеваний приводит к увеличению обращений за медицинской помощью, в том числе в хирургические отделения – как в экстренном, так и в плановом порядке. Такие пациенты нередко нуждаются в проведении различных оперативных вмешательств [8].

У ВИЧ-инфицированных больных – на фоне вторичного иммунодефицита – развитие хирургической патологии, а также течение послеоперационного периода в ряде случаев имеют

атипичное течение, а именно: сглаженную клинику острого хирургического заболевания, отсутствие лейкоцитоза, гипертермии, тахикардального синдрома, увеличение сроков очищения раны (при гнойных процессах), слабую регенеративную способность организма в послеоперационном периоде [9].

В литературе приводится высокий процент диагностических ошибок и ошибочной хирургической тактики у хирургических больных с ВИЧ-инфекцией по сравнению с больными без ВИЧ-инфекции с такой же хирургической патологией. Расхождение диагнозов достигает 22%, частота ошибок на различных этапах хирургического лечения ВИЧ-инфицированных больных колеблется от 9,8 до 22% [10]. Имеется ряд научных публикаций, затрагивающих некоторые особенности обеспечения анестезиологического пособия у беременных женщин с ВИЧ-инфекцией [11, 12]. Однако нет данных о результатах оценки операционно-анестезиологического риска у ВИЧ-инфицированных больных с различными хирургическими заболеваниями, требующими оперативного вмешательства.

Цель исследования

Определить физический статус и выявить уровень операционно-анестезиологического риска у оперированных ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы

У 296 ВИЧ-инфицированных больных с различной хирургической патологией, которым проводилось оперативное лечение в плановом и экстренном порядке в период с 2015 по 2018 годы в условиях хирургического отделения филиала ФКУ «Медико-санитарная часть № 42 Федеральной службы исполнения наказаний России, филиал «Больница №1», Кемеровская область – Кузбасс, проведен ретроспективный анализ физического статуса и степени операционно-анестезиологического риска.

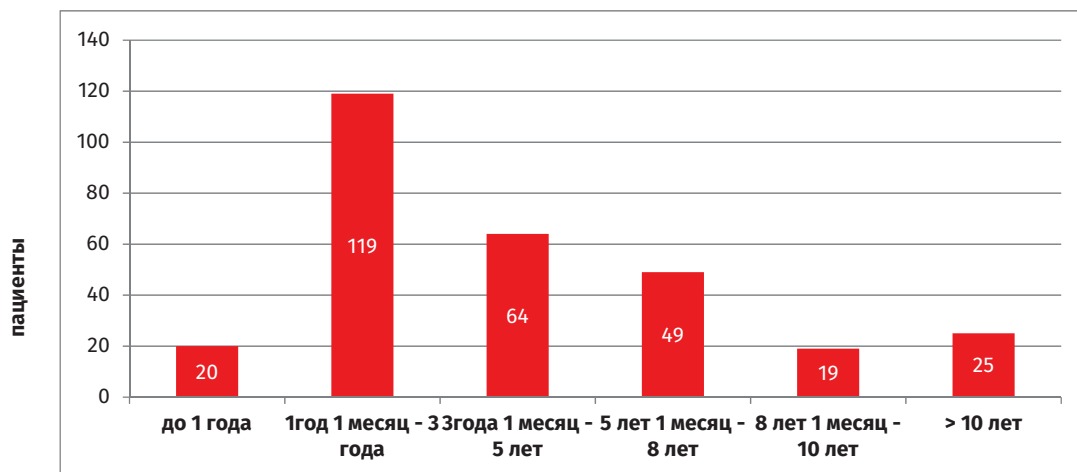
Преобладали лица мужского пола (n=286,) – 96,6%, женщины составили 3,4% (n=10). Средний возраст – 36,8 лет. Оценка физического статуса пациентов проводилась по шкале американского общества анестезиологов – ASA. Оценка степени операционно-анестезиологического риска проводилась по шкале московского научного общества анестезиологов-ре-

Рисунок 1.

Распределение пациентов по длительности ВИЧ-инфекции.

Figure 1.

Duration of HIV infection in the patients who underwent a surgical intervention within the penitentiary system of Kemerovo Region.



аниматологов (МНОАР). Сравнения между двумя группами проводили по критерию χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

На рисунке 1 приведено распределение больных по давности выявления ВИЧ-инфекции на момент обращения за медицинской помощью в хирургический стационар.

Основная часть больных, обратившихся за медицинской помощью в хирургический стационар, была инфицирована ВИЧ-инфекцией от 1 года до 8 лет (рисунок 1), имела III и IV стадии развития заболевания.

Для определения стадии ВИЧ-инфекции использовалась Российская классификация ВИЧ-инфекции 2006 года (В.В. Покровский).

Распределение по стадиям ВИЧ-инфекции у больных, оперированных в условиях хирургического стационара в экстренном и плановом

порядке, представлено в таблице 1.

В группе №1 преобладали пациенты с ВИЧ-инфекцией в III стадии развития заболевания – 48,42%.

В группе №2 преобладали пациенты с IVA стадией развития ВИЧ-инфекции, что составило 45,77% от общего числа больных в данной группе.

Из 296 пациентов с ВИЧ-инфекцией, оперированных в хирургическом стационаре, у 146 пациентов присутствовали оппортунистические заболевания, что составило 49,3% от общего количества прооперированных больных.

Частота возникновения оппортунистических заболеваний на различных стадиях ВИЧ-инфекции представлена в таблице 2.

Из 296 анализируемых пациентов оппортунистические заболевания регистрировались в 49,3% случаев. Оппортунистические заболевания в III стадии ВИЧ-инфекции встречались

Таблица 1.

Распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции.

Table 1.

HIV infection stages.

Стадия ВИЧ-инфекции HIV infection stage	Группа 1 (экстренные) emergency patients		Группа 2 (плановые) elective patients	
	n	%	n	%
3	46	48,42	73	36,32
4a	29	30,52	92	45,77
4b	10	10,53	24	11,94
4c	10	10,53	12	5,97
Всего Total	95	100	201	100

Таблица 2.

Распределение пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции.

Table 2.

HIV infection stages.

Стадия ВИЧ-инфекции HIV infection stage	Оппортунистические заболевания Opportunistic infections (n = 146)	
	n	%
III (n = 119)	4	3,4
IVa (n = 121)	91	77,7
IVb (n = 34)	29	85,3
IVc (n = 22)	22	100
Всего (n = 296) Total (n = 296)	146	49,3%

Опportunистическое заболевание <i>Opportunistic infection</i> n = 146	Prevalence	
	n	%
Грибковое поражение кожи <i>Superficial mycoses</i>	146	100
Кандидоз пищевода <i>Oesophageal candidiasis</i>	10	6,8
Онкология <i>Cancer</i>	30	20,5
Кандидоз языка и ротоглотки <i>Oropharyngeal candidiasis</i>	80	54,8
Дерматит <i>Dermatitis</i>	16	10,9
Волосистая лейкоплакия языка <i>Oral hairy leukoplakia</i>	21	14,4
Герпес <i>Herpes</i>	8	5,8

Таблица 3.

Структура и частота опportunистических заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных, оперированных в условиях хирургического стационара пенитенциарной системы.

Table 3.

Prevalence of opportunistic infections in patients who underwent a surgical intervention within the penitentiary system of Kemerovo Region.

редко (3,4%). Частота возникновения опportunистических заболеваний резко увеличивается с IVA стадии ВИЧ-инфекции и достигает 100% в IVB стадии (таблица 3).

В таблице 3 представлены структура и частота опportunистических заболеваний (n=146).

Наиболее частым опportunистическим заболеванием являлось грибковое поражение кожи и слизистых оболочек рта и ротоглотки, которое встречалось в 100 и 54,8% случаев соответственно.

У 40 пациентов (27,4%) диагностирована одна опportunистическая инфекция, у 68 больных – 2 (46,6%), у 34 пациентов (23,3%) – три, 4 и более выявлены у 4 больных (2,7%).

ВИЧ-инфицированным больным в зависи-

мости от объема и характера оперативного вмешательства выбирался соответствующий вид обезболивания. Местная анестезия или проводниковая анестезия проводилась в 127 случаях (42,9%). Спинномозговая анестезия проведена у 108 больных (36,5%), эндотрахеальный наркоз – у 61 пациента (20,6%).

У больных с ВИЧ-инфекцией при проведении оценки физического статуса по шкале ASA в первой и во второй группе здоровых пациентов выявлено не было (ASA I).

В таблице 4 представлена оценка физического статуса пациентов, оперированных в экстренном порядке, по шкале ASA в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

Таблица 4.

Физический статус по ASA пациентов в группе №1

Table 4.

Physical status (according to the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System) of patients who underwent an emergency surgery within the penitentiary system of Kemerovo Region

Стадия ВИЧ-инфекции <i>HIV infection stage</i>	Физический статус пациентов с ВИЧ-инфекцией (ASA) <i>American Society of Anesthesiologists physical status</i>		
	II n (%)	III n (%)	IV n (%)
III (n = 46)	37 (80,4)	9 (19,6)	0
IVa (n = 29)	0	22 (75,9)	7 (24,1)
IVb (n = 10)	0	8 (80)	2 (20)
IVc (n = 10)	0	6 (60)	4 (40)
Всего (n = 95) Total (n = 95)	37 (38,9)	45 (47,4)	13 (13,7)

В группе №1 (пациенты, оперированные по экстренным показаниям, n=95) больные с легким системным заболеванием (ASA II) выявлены в 38,9% случаев (n=37), пациенты с наличием тяжелых системных заболеваний (ASA III) – в 47,4% случаев (n=45), Больные с ASA IV (тяжелые системные заболевания, кото-

рые представляют собой постоянную угрозу для жизни) зарегистрированы в 13,7% случаев (n=13).

В таблице 5 представлена оценка физического статуса пациентов, оперированных в плановом порядке, по шкале ASA в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

Таблица 5.

Физический статус по ASA пациентов в группе №2

Table 5.

Physical status (according to the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification System) of patients who underwent an elective surgery within the penitentiary system of Kemerovo Region

Стадия ВИЧ-инфекции <i>HIV infection stage</i>	Физический статус пациентов с ВИЧ-инфекцией (ASA) <i>American Society of Anesthesiologists physical status</i>		
	II n (%)	III n (%)	IV n (%)
III (n = 73)	72 (98,6)	1 (1,4)	0
IVa (n = 92)	0	92 (100)	0
IVb (n = 24)	0	24 (100)	0
IVc (n = 12)	0	11 (91,7)	1 (8,3)
Всего (n = 201) Total (n = 201)	72 (35,8)	128 (63,7)	1 (0,5)

Таблица 6.

Степень операционно-анестезиологического риска по МНОАР у пациентов с ВИЧ-инфекцией в группе №1

Table 6.

Surgical risk (according to Moscow Scientific Society of Anesthesiologists and Critical Care) in patients with HIV-infection who underwent an emergency surgery within the penitentiary system of Kemerovo Region

Стадия ВИЧ-инфекции HIV infection stage	Степень по МНОАР Surgical risk (Moscow Scientific Society of Anesthesiologists and Critical Care score)		
	2	3	4
	n (%)	n (%)	n (%)
III (n = 46)	24 (52,2)	17 (36,9)	5 (10,9)
IVa (n = 29)	0	22 (75,9)	7 (24,1)
IVb (n = 10)	0	7 (70)	3 (30)
IVc (n = 10)	0	4 (40)	6 (60)
Итого (n = 95)	24 (25,3)	50 (52,6)	21 (22,1)
Total (n = 95)			

В группе №2 (пациенты, оперированные в плановом порядке, n=201) больные с легким системным заболеванием (ASA II) выявлены в 35,8% случаев (n=72), пациенты с наличием тяжелых системных заболеваний (ASA III) – в 63,7% (n=128), Больные с ASA IV (тяжелые системные заболевания, которые представляют собой постоянную угрозу для жизни) зарегистрированы в 0,5% случаев (n=1).

Таким образом, физический статус ASA III (пациенты с тяжелыми системными заболеваниями) преобладал у больных в IV стадии ВИЧ-инфекции, оперированных как в экстренном, так и в плановом порядке.

Оценка степени операционно-анестезиологического риска проводилась по шкале МНОАР, при определении степени риска у больных с ВИЧ-инфекцией в первой и во второй группе I степень по МНОАР не установлена.

Результаты степени операционно-анестезиологического риска у ВИЧ-инфицированных больных, оперированных в экстренном порядке, разделены по стадиям ВИЧ и представлены в таблице 6.

В группе №1 (пациенты, оперированные по экстренным показаниям, n=95) II степень по МНОАР установлена в 25,3 % случаев (n=24), III степень – в 52,6% (n=50), IV степень – в 22,1% случаев (n=21).

У пациентов в IV стадии развития ВИЧ-инфекции определялись только 3-я и 4-я степени операционно-анестезиологического риска.

Результаты оценки степени операционно-анестезиологического риска у ВИЧ-инфициро-

ванных больных, оперированных в плановом порядке, разделены по стадиям ВИЧ и представлены в таблице 7.

В группе №2 (пациенты, оперированные в плановом порядке, n=201) II степень по МНОАР установлена в 52,7 % случаев (n=106), III степень – в 41,8% (n=84), IV степень – в 5,5% случаев (n=11).

В группе пациентов в IV стадии развития ВИЧ-инфекции преобладали 3-я и 4-я степени операционно-анестезиологического риска.

Подводя итог оценки степени операционно-анестезиологического риска в двух анализируемых группах, можно сделать вывод, что он зависит от стадии развития ВИЧ-инфекции.

При проведении ретроспективного анализа хирургического лечения больных с ВИЧ-инфекцией определены структура оперативных вмешательств в группе №1 и группе №2 и развитие осложнений в зависимости от вида операции.

На рисунке 2 представлена структура экстренных операций у ВИЧ-инфицированных больных с развитием послеоперационных осложнений.

На рисунке 3 представлена структура плановых операций у ВИЧ-инфицированных больных с развитием послеоперационных осложнений.

У 29 ВИЧ-инфицированных больных из 296 оперированных в послеоперационном периоде возникли осложнения, что составило 9,8%. У больных, оперированных в экстренном порядке (n=95), послеоперационные осложнения

Таблица 7.

Степень операционно-анестезиологического риска по МНОАР у пациентов с ВИЧ-инфекцией в группе №2

Table 7.

Surgical risk (according to Moscow Scientific Society of Anesthesiologists and Critical Care) in patients with HIV-infection who underwent an emergency surgery within the penitentiary system of Kemerovo Region

Стадия ВИЧ-инфекции HIV infection stage	Степень по МНОАР Surgical risk (Moscow Scientific Society of Anesthesiologists and Critical Care score)		
	2	3	4
	n (%)	n (%)	n (%)
III (n = 73)	65 (89)	8 (11)	0
IVa (n = 92)	23 (25)	62 (67,4)	7 (7,6)
IVb (n = 24)	10 (41,7%)	11 (45,8)	3 (12,5)
IVc (n = 12)	8 (66,7)	3 (25)	1 (8,3)
Итого (n = 201)	106 (52,7)	84 (41,8)	11 (5,5)
Total (n = 201)			



Рисунок 2.

Структура экстренных операций и послеоперационные осложнения

Figure 2.

Prevalence of emergency surgical interventions and postoperative complications



Рисунок 3.

Структура плановых операций и послеоперационные осложнения

Figure 3.

Prevalence of elective surgical interventions and postoperative complications

развились в 12 случаях, что составило 12,6%. В группе ВИЧ-инфицированных больных (201 пациент), оперированных в плановом порядке, послеоперационные осложнения возникли в 17 случаях, что составило 8,6%.

Все осложнения возникали в раннем послеоперационном периоде. Структура послеоперационных осложнений представлена на **рисунке 4**.

Проведен анализ частоты развития послеоперационных осложнений у больных на различных стадиях ВИЧ-инфекции. У больных с III стадией ВИЧ-инфекции послеоперацион-

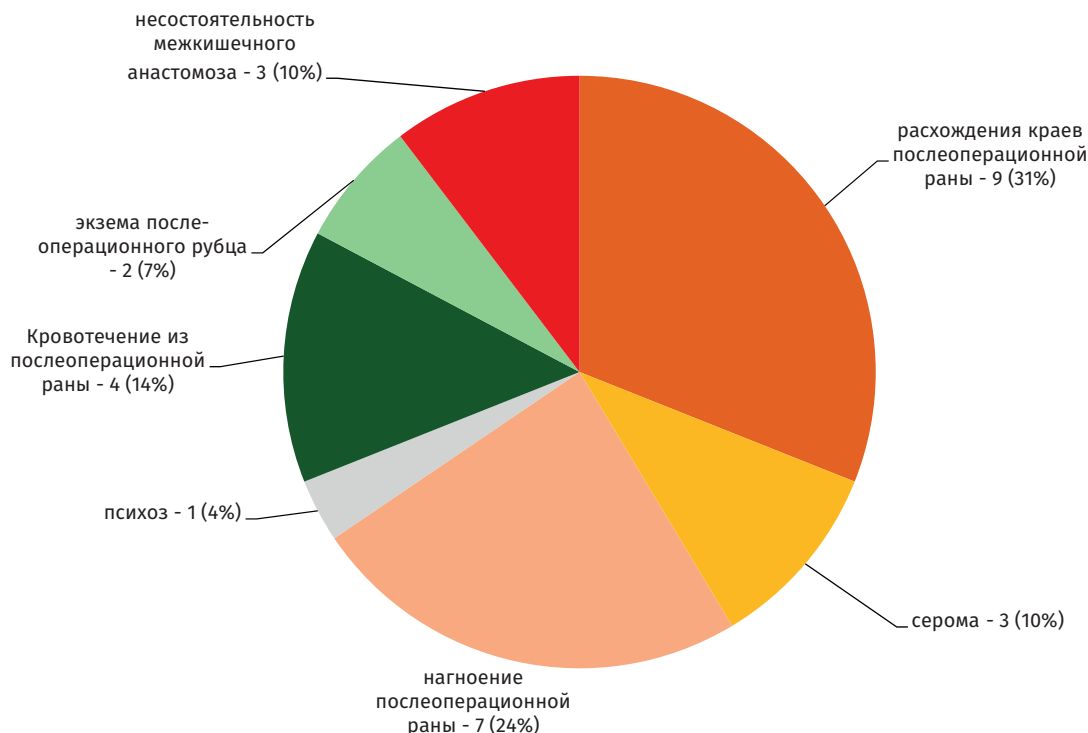
ные осложнения развились в 9 случаях (31,04% от общего количества осложнений). У больных в IV стадии ВИЧ-инфекции послеоперационные осложнения возникли в 68,96%. Из них у больных с ВИЧ-инфекцией в стадии IVA послеоперационные осложнения возникали в 12 случаях (41,4% от общего количества осложнений). У пациентов с IVB стадией ВИЧ-инфекции осложнения регистрировались в 3 случаях (10,4% от общего количества осложнений), в IVB стадии у 5 больных развились послеоперационные осложнения (17,2% от общего количества осложнений).

Рисунок 4.

Структура послеоперационных осложнений

Figure 4.

Total prevalence of various postoperative complications



Заключение

В исследуемых группах ВИЧ-инфицированных больных физический статус соответствовал III классу по классификации ASA. При оценке степени операционно-анестезиологического риска по МНОАР у больных, оперированных в экстренном порядке, преобладала III степень риска, у оперированных в плановом порядке – II степень. Основные осложнения связаны с нарушением репаративных про-

цессов в послеоперационной ране, которые чаще развивались у больных с ВИЧ-инфекцией в IV стадии заболевания. Высокая степень операционно-анестезиологического риска и большой процент послеоперационных осложнений как у экстренных, так и у плановых больных диктует необходимость совершенствования алгоритма хирургического лечения ВИЧ-инфицированных больных в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции.

Литература:

1. ЮНЭЙДС. Всемирный день борьбы со СПИДом 2017 года : информационный бюллетень. Ссылка активна на 28.07.2021. http://ivyspeedcentr.ru/files/docs/UNAIDS_FactSheet_ru_2017.pdf
2. Gashnikova NM, Astakhova EM, Gashnikova MP, Bocharov EF, Totmenin AV, Petrova SV, Pun'ko OA, Popkov AV, Totmenin AV. HIV-1 Epidemiology, Genetic Diversity, and Primary Drug Resistance in the Tyumen Oblast, Russia. *Biomed Res Int.* 2016;2016:2496280. <https://dx.doi.org/10.1155/2016/2496280>
3. Зайцева Н.Н., Альтова Е.Е., Кузоватова Е.Е. ВИЧ-инфекция в ПФО в 2016 году : информационный бюллетень. Нижний Новгород: 2017; Т. 66. Ссылка активна на 28.07.2021. http://epid-atlas.nniiem.ru/txt_data/pdf/aid_pfo_2016_info.pdf
4. Борисова О.В., Агафонова О.В., Еременко Е.П., Бороудулина Э.В. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции в современных условиях (на примере Самарской области). *Наука и инновации в медицине.* 2017;2(6):10-14. <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2017-0-2-10-14>
5. Clark F. Gaps remain in Russia's response to HIV/AIDS. *Lancet.* 2016;388(10047):857-858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31480-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31480-5)
6. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В., Беляева В.В., Ермак Т.Н., Канестри В.Г., Шахильдян В.И., Козырина Н.В., Буравцова В.В., Нарсия Р.С., Хохлова О.Н., Покровская А.В., Ефремова О.С., Коннов В.В., Куимова О.А., Попова А.А., Хохлова О.Н., Воронин Е.Е., Афонина Л.Ю., Васильева И.А., Зимина В.Н. Национальные рекомендации по диспансерному наблюдению и лечению больных ВИЧ-инфекцией. Клинический протокол. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2016;(S6):1-72. <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2017/02/Protokoly-2016.pdf>
7. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). Available at: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>. Accessed: 8 May, 2020.
8. Бобкова М.Р., Виноградова А.Н., Виноградова Т.Н., Воронин Е.Е., Гриненко А.Я., Щербук Ю.А. *Вирус иммунодефицита человека – медицина: руководство для врачей.* Санкт-Петербург: Балтийский медицинский образовательный центр; 2012.
9. Bova R, Meagher A. Appendicitis in HIV-positive patients. *Aust N Z J Surg.* 1998;68(5):337-339. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1998.tb04767.x>
10. Блувштейн Г.А., Мозеров С.А., Кулаков А.А. Клинико-морфологические аспекты хирургических ошибок и осложнений у больных ВИЧ/СПИД. *Известия Высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2010;4(16):61-72.
11. Куликов А.В., Дубровин С.Г., Малкова О.Г. Шкала анестезиологи-

ческого перинатального риска и прогнозирование перинатальных результатов при операции кесарева сечения. *Анестезиология и реаниматология*. 2012;6:44-47.

12. Шифман Е.М., Кругова Л.В., Вартанов В.Я., Куликов А.В., Овезов

А.М. Анестезиологическое обеспечение ВИЧ-инфицированных беременных при абдоминальном родоразрешении (проект клинических рекомендаций. Протокол лечения). *Тольяттинский медицинский консилум*. 2018;(S1):77-95.

References:

1. UNAIDS. *World AIDS Day 2017*. Information bulletin. (In Russ). Available at: http://ivspeedcentr.ru/files/docs/UNAIDS_FactSheet_ru_2017.pdf. Accessed: 23 July, 2021.
2. Gashnikova NM, Astakhova EM, Gashnikova MP, Bocharov EF, Totmenin AV, Petrova SV, Pun'ko OA, Popkov AV, Totmenin AV. HIV-1 Epidemiology, Genetic Diversity, and Primary Drug Resistance in the Tyumen Oblast, Russia. *Biomed Res Int*. 2016;2016:2496280. <https://dx.doi.org/10.1155/2016/2496280>
3. Zaytseva NN, Al'tova EE, Kuzovatova EE. VICH-infektsiya v PFO v 2016 godu : informatsionnyy byulleten'. Nizhny Novgorod: 2017; Vol 66. (In Russ). Available at: http://epid-atlas.nniiem.ru/txt_data/pdf/aid_pfo_2016_info.pdf. Accessed: 23 July, 2021.
4. Borisova OV, Agafonova OV, Eremenko EP, Borodulina EV. Epidemiological features of hiv infection in modern conditions (on the example of the Samara region). *Science & Innovations in Medicine*. 2017;2(6):10-14. (In Russ). <https://doi.org/10.35693/2500-1388-2017-0-2-10-14>
5. Clark F. Gaps remain in Russia's response to HIV/AIDS. *Lancet*. 2016;388(10047):857-858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31480-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31480-5)
6. Pokrovskiy VV, Yurin OG, Kravchenko AV, Belyaeva VV, Ermak TN, Kanestri VG, Shakhgil'dyan VI, Kozyrina NV, Buravtsova VV, Narsiya RS, Khokhlova ON, Pokrovskaya AV, Efremova OS, Konnov VV, Kuimova OA, Popova AA, Khokhlova ON, Voronin EE, Afonina LYu, Vasil'eva IA, Zimina VN. Natsional'nye rekomendatsii po dispansernomu nablyudeniyu i lecheniyu bol'nykh VICH-infektsiy. Klinicheskiy protokol. *Epidemiology and infectious diseases*. Current items. 2016;(S6):1-72. (In Russ). <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2017/02/Protokoly-2016.pdf>
7. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1 positive adults with antiretroviral therapy 2015 (2016 interim update). Available at: <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Treatment/2016/treatment-guidelines-2016-interim-update.pdf>. Accessed: 8 May, 2020.
8. Belyakova NA, Rakhmanovoy AG, editors. *Virus immunodefitsita cheloveka – meditsina: rukovodstvo dlya vrachey*. Saint Petersburg : Baltiyskiy meditsinskiy obrazovatel'nyy tsentr; 2012. (In Russ).
9. Bova R, Meagher A. Appendicitis in HIV-positive patients. *Aust N Z J Surg*. 1998;68(5):337-339. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.1998.tb04767.x>
10. Bluvshcheyn GA, Mozerov SA, Kulakov AA. Kliniko-morfologicheskie aspekty khirurgicheskikh oshibok i oslozhneniy u bol'nykh VICH/SPID. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2010;4:61-72. (In Russ).
11. Kulikov AV, Dubrovnikov SG, Malkova OG. Perinatal anaesthesia risk scale and perinatal results prognosis during cesarean section. *Russian journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2012;6:44-47. (In Russ).
12. Shifman EM, Kругова Л.В., Вартанов В.Я., Куликов А.В., Овезов А.М. Анестезиологическое обеспечение ВИЧ-инфицированных беременных при абдоминальном родоразрешении (проект клинических рекомендаций. Протокол лечения). *Тольяттинский медицинский консилум*. 2018;(S1):77-95. (In Russ).

Сведения об авторе

Малашенко Андрей Александрович, кандидат медицинских наук, начальник хирургического отделения филиала «Больница № 1» ФКУ Медико-санитарная часть №42 Федеральной службы исполнения наказаний России (650004, Россия, г. Кемерово, ул. Буденного, д. 48).

Вклад в статью: лечение ВИЧ-инфицированных больных, анализ литературы, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-5330-070X

Краснов Константин Аркадьевич, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по хирургии и трансплантологической помощи ГБУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» (650000, г. Кемерово, ул. Н. Островского, 22), доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: концепция, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-9262-3656

Краснов Олег Аркадьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской хирургии и урологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: дизайн исследования, редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-5214-7771

Статья поступила: 29.06.2021г.

Принята в печать: 30.12.2021г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Author

Dr. Andrey A. Malashenko, MD, PhD, Head of the Surgical Unit, Medical Unit №42, Hospital №1, Federal Penitentiary Service, Kemerovo, Russian Federation (48, Budennogo Street, Kemerovo, 650004, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-5330-070X

Dr. Konstantin A. Krasnov, MD, PhD, Deputy Chief Physician, Podgorbunsky Kuzbass Clinical Emergency Hospital (22, N. Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation); Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9262-3656

Dr. Oleg A. Krasnov, MD, DSc, Professor, Department of Faculty Surgery and Urology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-5214-7771

Received: 29.06.2021г.

Accepted: 30.12.2021г.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-6-4-122-131>

ПОРАЖЕНИЯ КОЖИ У МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19, АССОЦИИРОВАННЫЕ СО СРЕДСТВАМИ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ

ГАЛИМОВА Н.И.*

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Обзор результатов опубликованных исследований поражений кожи у медицинских работников, обусловленных средствами индивидуальной защиты.

Материал и методы. Выполнен обзор исследований, опубликованных в базах данных PubMed, OVID, EMBASE, MEDLINE, Google Scholar, eLIBRARY, UpToDate. Изученные статьи написаны на русском и английском языках и опубликованы с 1 января 2020-го по октябрь 2021 года. Для поиска использовались ключевые слова «медицинские работники», «кожа», «дерматозы», «профессиональный», «PPE» в сочетании со словами «COVID-19» и «SARS-CoV-2».

Результаты. Контактный дерматит составляет 90% всех случаев заболеваний кожи, причем 20% всех случаев этой патологии приходится на профессиональный контактный дерматит. В период пандемии COVID-19 в результате продолжительного ношения СИЗ, частого мытья и обработки рук, по разным данным, от 42,8% до 97% медицинских работников сообщили о поражениях кожи в результате повреждающего действия средств индивидуальной защиты. Среди них 61,7% отметили ухудшение ранее существовавшего заболевания кожи, а 90,5% сообщили о появлении новых симптомов поражения кожи, связанных с использова-

нием СИЗ. В числе самых распространенных симптомов поражений кожи у медицинских работников – сухость, зуд, жжение, болезненность кожи и появление на ней высыпаний. Чаще всего у опрошенных медицинских работников регистрировались простой раздражительный и аллергический контактный дерматит, акне, розацеа, себорейный дерматит. Развитие СИЗ-ассоциированных дерматозов зависело от типа СИЗ, материала, из которого они изготовлены, продолжительности использования, наличия кожных заболеваний в анамнезе.

Заключение. Профессиональные дерматозы, связанные с использованием СИЗ, широко распространены среди медицинских работников по всему миру. Это свидетельствует о необходимости поиска новых материалов и средств защиты медицинских работников, правил применения, минимизирующих риск развития СИЗ-ассоциированных поражений кожи.

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, средства индивидуальной защиты (СИЗ), медицинские работники.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Галимова Н.И. Поражения кожи у медицинских работников в период пандемии COVID-19, ассоциированные со средствами индивидуальной защиты. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 122-131. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-122-131>

*Корреспонденцию адресовать:

Галимова Ника Игоревна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а. E-mail: nika-pudlik@yandex.ru
© Галимова Н.И.

REVIEW ARTICLES

SKIN LESIONS ASSOCIATED WITH PERSONAL PROTECTIVE EQUIPMENT IN MEDICAL WORKERS DURING THE COVID-19 PANDEMIC

NIKA I. GALIMOVA**

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. Analysis of the incidence of personal protective equipment (PPE)-associated dermatoses among medical workers during the COVID-19 pandemic.

Materials and Methods. Screening of the papers indexed by PubMed, EMBASE, Google Scholar, eLibrary, and UpToDate databases, written in English and published from January 1, 2020 to October, 2021. The search keywords were: "medical workers", "skin", "dermatoses", "professional", and "personal protective equipment" in combination with "COVID-19" and "SARS-CoV-2".

Results. Occupational contact dermatitis is responsible for 20% of all cases of contact dermatitis which accounts for 90% of all skin disease cases. During the COVID-19 pandemic, from 42.8% to 97.0% of medical workers reported about skin lesions provoked by prolonged wearing of PPE in combination with regular disinfection. About 61.7% of them noted the deterioration of a pre-existing skin disease, and 90.5% reported the appearance of new skin lesion symptoms associated with the PPE usage. The most common symptoms of skin lesions among medical workers were dryness, itching, burning, soreness, and skin

rash. Irritant and allergic contact dermatitis, acne, rosacea, and seborrheic dermatitis were the most prevalent skin disorders among the interviewed medical workers. Risk factors for the development of PPE-associated dermatoses were the type and material of PPE, the duration of PPE wearing, and past medical history of skin diseases. Due to the increased incidence of PPE-associated dermatoses among the medical staff, some countries have developed recommendations on the prevention and treatment of undesirable PPE-associated skin reactions in medical professionals. Current research are focused on developing special tools and devices that would serve as a protective barrier between the skin and PPE, ameliorating the damaging effect of the latter.

Conclusion. PPE-associated dermatoses are currently widespread among the medical workers, highlighting the need in novel materials for PPE manufacturing to minimise the risk of developing PPE-associated skin lesions.

Keywords: pandemic, COVID-19, personal protective equipment (PPE), medical workers.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

[◀ English](#)

For citation:

Nika I. Galimova. Skin lesions associated with personal protective equipment in medical workers during the COVID-19 pandemic. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 122-131. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-122-131>

**Corresponding author:

Dr. Nika I. Galimova, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: nika-pudlik@yandex.ru
© Galimova N.I.

Введение

Противодействие пандемии COVID-19 наряду с вакцинацией включает неспецифические меры защиты населения, в том числе применение средств индивидуальной защиты (СИЗ). Использование их носит повсеместный и по-

вседневный характер, при распространении инфекций с аэрогенным механизмом передачи является обязательным и имеет достаточно высокую эффективность [1]. Однако необходимое в пандемический период постоянное, длительное применение СИЗ может сопровождаться

нежелательными явлениями, прежде всего, развитием дерматозов [2]. Группой высокого риска поражений кожи, безусловно, являются медицинские работники. По данным анкетирования, от 42,8% до 97% медицинских работников из разных стран столкнулись с теми или иными неблагоприятными воздействиями СИЗ, а также антисептиков на их кожу [3, 4, 5].

Цель исследования

Обзор результатов опубликованных исследований поражений кожи у медицинских работников, обусловленных средствами индивидуальной защиты.

Материал и методы

Выполнен обзор исследований, опубликованных в базах данных PubMed, OVID, EMBASE, MEDLINE, Google Scholar, eLIBRARY, UpToDate. Изученные статьи написаны на русском и английском языках и опубликованы с 1 января 2020-го по октябрь 2021 года. Для поиска использовались ключевые слова «медицинские работники», «кожа», «дерматозы», «профессиональный», «PPE» в сочетании со словами «COVID-19» и «SARS-CoV-2».

Результаты и обсуждение

В зависимости от характера выполняемых обязанностей и степени риска инфицирования СИЗ медицинских работников предусматривают:

- защиту органов дыхания фильтрующими (с принудительной подачей воздуха и без) или изолирующими противоаэрозольными СИЗ, (медицинскими масками; полно-, полу- и четвертьлицевыми масками) [3, 4], при этом фильтрующие маски (респираторы) имеют класс не ниже FFP2¹;
- защиту кожи тела костюмами биологической защиты, халатами (одноразовыми или многоразовыми), шапочками, бахилами; защиту слизистых оболочек глаз и кожи лица щитками;
- защиту кожи рук перчатками;
- защиту слизистых оболочек глаз очками².

¹ ГОСТ 12.4.034-2017 Система стандартов безопасности труда. Средства индивидуальной защиты органов дыхания Классификация и маркировка

² МР 3.1/3.5.0170/5-20 Рекомендации по использованию и работе защитной одежды и средств индивидуальной защиты при работе в контакте с больными COVID-19 (подозрительными на заболевание) либо при работе с биологическим материалом от таких пациентов

Поскольку было установлено, что коронавирус выживает в течение нескольких часов на использованных СИЗ, медицинским работникам было также рекомендовано использование двойных перчаток с целью снижения риска вирусного заражения во время снятия СИЗ [6, 7]. Кроме того, для защиты от инфицирования для обработки рук медицинских работников рекомендуются, как правило, спиртосодержащие антисептики. Для мытья рук водой – жидкое мыло. Для инактивации вируса на поверхностях больничной среды применяются дезинфицирующие средства, активными действующими веществами которых являются четвертичные аммониевые соединения, хлор, перекись водорода и спирты, многие из них – известные кожные раздражители и аллергены [8, 9].

Среди возможных причин развития СИЗ-ассоциированных дерматозов крайне важной Jiade Yu и соавт. считают особенности химического состава некоторых СИЗ. По результатам их исследования, факторами риска развития аллергического контактного дерматита лица у медицинских работников могут быть ускорители вулканизации и антиоксиданты каучука, использующиеся при производстве резин и обнаруженные в эластичных лентах масок, а также никель и кобальт, входящие в состав металлической проволоки в области переносицы, формальдегид и метилдибромглутаронитрил, использующиеся в изготовлении медицинских масок для лица и респираторов N95 [10, 11]. Данные этого исследования частично нашли подтверждение в двух других работах, в ходе которых было выявлено, что жалоб на поражение кожи больше среди медицинских работников, использовавших маски с металлической вставкой в области переносицы, чем среди тех, кто пользовался масками без нее: нежелательные кожные симптомы появлялись в 4 раза чаще и были обусловлены повышенным давлением и трением [2, 12]. Клеи, которые используются в масках, содержат консервант дибромдицианобутан, который был идентифицирован как аллерген, ставший причиной контактного дерматита у ряда лиц, а ускорители вулканизации каучука, такие как трифенилгуанидин и дифенилгуанидин, которые придают латексным и резиновым перчаткам прочность и эластичность, оказались частыми виновниками аллергического контактного дерматита кожи рук [13, 11].

Было обнаружено, что маски и респираторы вызывают изменения микрофлоры кожи и ее эпидермального барьера за счет обезво-

живания, увеличения продукции кожного сала и повышения pH. Кроме того, обезвоживание, трансэпидермальная потеря воды и нарушение регуляции кожного сала являются провоцирующими факторами, способствующими размножению *Cutibacterium acnes*, что может приводить к воспалительным высыпаниям (папулам и пустулам) [14]. Аналогичным образом *Demodex folliculorum*, который считается одним из триггеров розацеа, в условиях излишней выработки кожного сала может активно размножаться, что вызывает/усиливает воспаление (папулы, пустулы и эритема) [15].

Ношение СИЗ органов дыхания в течение продолжительного времени явилось причиной ухудшения течения имеющихся дерматозов, таких как акне и розацеа [1]. Одно исследование подтвердило, что тканевые маски для лица вызывают меньше неблагоприятных кожных реакций по сравнению с медицинскими масками и респираторами N95 [15], однако эффективность их противоаэрозольной защиты ниже.

К СИЗ-ассоциированным поражениям кожи С. Chaibabur и соавт. добавляют также раздражение и разрывы кожи за ушными раковинами в результате трения и травматизации этой области заушными резинками, что стало причиной жалоб 6,72% респондентов [16]. Помимо этого, описаны случаи поствоспалительной гиперпигментации в тех зонах, где маска или респиратор оказывали наибольшее давление – переносица, щеки и подбородок, а также случаи появления стойких рубцов в области переносицы [17, 9].

Защитные очки и лицевые щитки явились причиной жалоб 28% медицинских работников на травмы от давления, ксероз кожи и обострение имеющихся акне/розацеа с наиболее частой локализацией очагов поражения на переносице, ушных раковинах и околоносовой области [18]. Повреждение кожи в области переносицы наблюдалось у 87,9% медицинских работников, которые носили защитные очки по 6 и более часов [19]. Еще в одном исследовании очки стали причиной 51,92% СИЗ-ассоциированных дерматозов лица, 30,77% – респиратор N95, 17,31% – медицинские маски [20].

Во время пандемии атипичной пневмонии в Сингапуре частое ношение одноразовых медицинских халатов привело к увеличению числа жалоб на зуд и дерматит кожи в области запястий у медицинских работников [2]. Одно исследование показало, что защитная одежда и

халаты были главными средствами индивидуальной защиты, не считая перчаток, ответственными за развитие контактного дерматита у медиков [21]. В исследовании, проведенном во время пандемии COVID-19, было опрошено 60 медицинских работников, которые регулярно носили одноразовую защитную одежду по 10 часов в день в течение 3,5 месяца. По результатам этого исследования, 60,7% медицинских работников жаловались на такие нежелательные кожные реакции, как сухость (36,1%), зуд (34,4%), высыпания (14,78%) [16]. В одном исследовании в Великобритании описан клинический случай болезни Дарье у медицинского работника, усугубленной защитным костюмом [22].

Из-за плохой проницаемости воздуха сквозь медицинские шапочки около трети медицинских работников предъявляли жалобы на зуд кожи волосистой части головы, появление перхоти и фолликулит [1, 7].

Длительное ношение перчаток может, с одной стороны, повысить риск развития ксероза в 2,68 раза, а с другой стороны, парадоксально может привести к гипергидратации рогового слоя кожи, мацерации и образованию эрозий [23]. Еще одно исследование показало, что 88,5% медработников, носивших резиновые латексные перчатки во время пандемии COVID-19 в среднем по 10 часов в день в течение 3,5 месяца, жаловались на поражение кожи рук. Наиболее частыми симптомами были сухость (55,7%), зуд (31,2%), высыпания (24%) и трещины кожи (21,3%) [18].

По данным Американской академии дерматологии, контактный дерматит (как простой раздраженный, так и аллергический) был пятым по частоте дерматологическим диагнозом в 2016 году. Кроме того, он является причиной 80% профессиональных кожных заболеваний медицинских работников [2]. По разным данным, в период пандемии COVID-19 чаще всего у медицинских работников поражалась кожа лица в области масок, респираторов и очков, на втором месте оказались поражения кожи кистей рук после ношения перчаток, и реже всего поражалась кожа туловища под защитным комбинезоном [24]. Самыми распространенными жалобами стали сухость, зуд, жжение, болезненность кожи, а наиболее часто описываемыми симптомами – эритема, шелушение, мацерация, лихенификация, трещины, эрозии, везикулы, папулы и гнойничковые высыпания на

коже, пролежни в области скул, лба, переносицы, деформация носа и ушных раковин, увеличение размера пор [25, 26, 27].

Из-за длительной окклюзии, давления, трения, повышенного потоотделения и невозможности снять или заменить СИЗ на новый в течение долгого времени, вторым по распространенности СИЗ-ассоциированным дерматозом у медицинских работников оказалось акне (в англоязычных источниках в связи с этим появился даже новый термин – «maskne»). Из-за высокой частоты в период пандемии болезнь розацеа также удостоилась отдельного наименования, и в иностранных источниках можно встретить термин «mask rosacea» [17, 28]. Примечательно, что итальянские ученые относят maskne и mask rosacea к изоморфной реакции или «истинному феномену Кебнера» [29] подобно тому, что мы наблюдаем при псориазе и некоторых других дерматозах [30].

Еще одно часто регистрировавшееся среди медицинских работников заболевание – хейлиты. Они связаны с частым облизыванием губ из-за обезвоживания и снижения потребляемой жидкости, что особенно усугублялось в странах с жарким климатом [18].

В исследовании, проведенном в Турции, среди опрошенных медицинских работников 22,3% заявили, что использование СИЗ увеличило тяжесть ранее имеющихся кожных заболеваний. Наблюдалось статистически значимое увеличение неблагоприятных кожных симптомов у медицинских работников с аллергией и имеющимися хроническими дерматозами [16, 31]. По результатам исследования китайских ученых, СИЗ-ассоциированное обострение было диагностировано у 43,6% больных акне, у 37,5% больных себорейным дерматитом и у всех больных розацеа [32]. Большинство исследований подтверждают тот факт, что наличие в анамнезе экземы рук или атопии являлось фактором риска развития проблем с кожей рук в результате длительного ношения средств защиты кожных покровов. Наличие в анамнезе угрей, себореи или себорейного дерматита играло роль факторов риска развития акне, усугубившихся средствами защиты органов дыхания [33].

По данным ряда исследований, факторами риска нежелательных кожных реакций оказались женский пол, работа непосредственно с больными коронавирусом, длительность ежедневного ношения СИЗ более 4 или 6 часов, отсутствие

возможности перерыва в каждую смену, неиспользование дерматопротективных средств и частое мытье рук [34, 35]. Несколько исследований показали, что молодой возраст связан с повышенным риском нежелательных явлений со стороны кожи [6, 12, 35], в то время как одно исследование показало обратное [19]. Наличие сахарного диабета, ожирения, курение и сильное потоотделение также повышали риск развития СИЗ-ассоциированных дерматозов [36].

В исследовании Galanis и соавт. был обнаружен любопытный факт: экзема кожи рук и крапивница чаще встречаются у женщин, а себорейный дерматит – у мужчин. Эти различия, вероятнее всего, объясняются разницей в гормональном фоне, генетических факторах, уровне активности, особенностях гигиены и использования средств для ухода за кожей [36].

Британские ученые выяснили, что медицинский персонал часто оставался в СИЗ дольше, чем рекомендуется, из-за опасений по поводу их нехватки, что часто приводило к обострению профессиональных дерматозов [30].

Еще одним фактором риска было отсутствие своевременной смены маски после использования из-за большого спроса и нехватки СИЗ в начале пандемии. Это привело к 1,5-кратному росту возникновения неблагоприятных кожных реакций по сравнению с группой, в которой средства защиты органов дыхания менялись регулярно [37].

Недавнее исследование также показало, что 12,4% медицинских работников носили три слоя перчаток одновременно. Однофакторным анализом было доказано, что количество слоев перчаток напрямую связано с побочными кожными реакциями. Была описана гипергидратация рогового слоя, ведущая к мацерации и эрозии, характеризующейся побелением, размягчением и сморщиванием кожи рук [37].

По данным Munise Daye и соавт., в период пандемии COVID-19 большинство медицинских работников моют руки в среднем 20 раз в день (от 6 до 50 раз) по 20 секунд. При этом три четверти медработников используют жидкое мыло для мытья рук, и именно они, по результатам опроса, имели больше проблем с кожей рук. Лишь 22,1% медиков использовали крем для рук после мытья. При этом уровень надлежащего мытья рук был выше по мере повышения уровня образования. Наличие проблем с кожей ($P < 0,001$) было выше у тех, кто не использовал увлажняющие средства [38, 39].

По данным Lan J. и соавт., частое (более 10 раз в день) мытье рук гораздо больше увеличивает риск повреждения кожи рук, чем длительное ношение перчаток [40]. Результаты еще одного исследования выявили тесную связь между экземой кистей и мытьем рук более пяти раз в день. Однако, поскольку руки – важнейший фактор передачи патогенов, их регулярная и правильная деконтаминация является неотъемлемой частью профилактики инфицирования. Предупредить появление нежелательных поражений кожи может тщательное соблюдение технологии обработки рук [41].

Поперечное многоцентровое исследование китайских коллег из Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University показало, что лишь 17,7% китайских медиков используют профилактические повязки и топические увлажняющие средства для защиты своей кожи. Отсутствие профилактики СИЗ-ассоциированных дерматозов во всем мире объясняется тем, что в условиях пандемии, дефицита кадров и СИЗ профилактические меры долгое время попросту игнорировались и административным звеном, и самими медицинскими работниками. Медицинский персонал не прошел обучения тому, как предупреждать и лечить поражения кожи в результате ношения СИЗ [42].

В двойном слепом рандомизированном исследовании среди медицинских работников с сильным раздражением кожи рук, связанным с профессиональной деятельностью, регулярное использование маслосодержащего лосьона показало высокую эффективность, значительно уменьшив жалобы медперсонала на зуд, жжение и шелушение кожи. Кроме того, медики, получавшие маслосодержащий лосьон, также продемонстрировали увеличение на 50% частоты мытья рук в день к четвертой неделе использования, что позволяет предположить, что улучшение состояния кожи коррелирует с повышенным соблюдением гигиены рук [43].

Для защиты кожи рук исследователи рекомендуют наносить увлажняющие средства и использовать продукты на спиртовой основе вместо мыла, поскольку они обладают высокой антимикробной активностью и низким риском повреждающего воздействия на кожу. Дополнительное использование увлажняющих средств и ношение хлопчатобумажных перчаток под резиновые или латексные также способствуют снижению частоты поражений кожи кистей рук [44].

Национальная служба здравоохранения Англии рекомендует делать почасовые перерывы при длительном ношении масок. В заявлении Британской ассоциации дерматологов рекомендуется вытирать руки насухо, а не растирать, увлажнять на ночь и перед окклюзией и обращаться за помощью при появлении первых признаков дерматита. В заявлении Европейской целевой группы по контактному дерматиту во время пандемии COVID-19 рекомендованы спиртосодержащие антисептики для рук, содержащие глицерин. Рекомендации, выпущенные Американским обществом контактного дерматита, во многом аналогичны рекомендациям Великобритании и Европы. Следует отметить, что они подчеркивают: что антисептики для рук на основе спиртов, мыло и синтетические моющие средства не должны содержать аллергенных поверхностно-активных веществ, консервантов, ароматизаторов и красителей, чтобы свести к минимуму риски развития контактного дерматита [45, 46].

Teresa Oranges и соавт. предлагают перед надеванием СИЗ использовать специальные бесспиртовые спреи, создающие защитную пленку на поверхности кожи и уменьшающие тем самым трансэпидермальную потерю воды. Авторы также допускают использование неадгезивных повязок из мягкого силикона/парафина и гидроколлоидных повязок под СИЗ, однако признают, что безопасность их применения необходимо подтвердить будущими исследованиями [47].

В другой работе предлагается использовать в повседневной практике масляно-восковую смазку для нанесения на кожу под СИЗ. Такой лубрикант состоит на 20% из пчелиного воска, на 40% из оливкового масла и на 40% из минерального масла и создает наилучшую и долговременную (4 часа) пленку-барьер между кожей и средствами защиты органов дыхания. Подобная смазка уменьшает сдвиг кожи из-за статического трения на границе «кожа – СИЗ», снижая тем самым повреждающее действие СИЗ на кожу под ним [48].

Исследовательская группа из Китая предлагает использовать гидрогелевые пластыри, чтобы уменьшить компрессию маски на переносицу, а, следовательно, предупредить повреждение кожи в результате длительного ношения маски или респиратора. Гидрогелевый пластырь показал явные преимущества в снижении давления, боли и зуда, вызванных сдавливанием тка-

ней маской N95. Особенно эта разработка может быть актуальна для людей с тонким подочно-жировым слоем на лице, высокими скулами и спинкой носа, которые чаще других получают повреждения кожи лица в результате ношения СИЗ [49]. Рассматривая влияние СИЗ на кожу, исследователи обращают внимание, что, во-первых, поврежденная, воспаленная кожа может стать входными воротами для возбудителей инфекции, в том числе и для вируса SARS-CoV-2, и тем самым повысить риск заражения медицинского персонала. Во-вторых, сухость, зуд, жжение, болезненность кожи могут быть нестерпимыми и изнуряющими, что, скорее всего, станет причиной снижения производительности труда и даже отсутствия медицинского работника на рабочем месте [50, 51]. По данным индонезийских авторов, СИЗ-ассоциированные побочные реакции со стороны кожи стали причиной пропуска работы у 4,5% медиков [52].

Авторы считают, что на административном уровне снижению нежелательных поражений кожи может помочь обучение правилам использования СИЗ и ограничение продолжительности ношения СИЗ не более 6 часов в день, поощрение медицинских работников за соблюдение стандартов использования СИЗ и уход за кожей. При возникновении кожного заболевания или обострении существующих дерматозов настоятельно следует рекомендовать обратиться к дерматологу [53].

Заключение

Профессиональные дерматозы, связанные с использованием СИЗ, широко распространены среди медицинских работников по всему миру. Это свидетельствует о необходимости поиска новых материалов и средств защиты медицинских работников, правил применения, минимизирующих риск развития СИЗ-ассоциированных поражений кожи.

Литература:

1. Abdali S, Yu J. Occupational Dermatoses Related to Personal Protective Equipment Used During the COVID-19 Pandemic. *Dermatol Clin*. 2021;39(4):555-568. <https://doi.org/10.1016/j.det.2021.05.009>
2. Battista RA, Ferraro M, Piccioni LO, Malzanni GE, Bussi M. Personal Protective Equipment (PPE) in COVID 19 Pandemic: Related Symptoms and Adverse Reactions in Healthcare Workers and General Population. *J Occup Environ Med*. 2021;63(2):e80-e85. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002100>
3. Jiang Q, Song S, Zhou J, Liu Y, Chen A, Bai Y, Wang J, Jiang Z, Zhang Y, Liu H, Hua J, Guo J, Han Q, Tang Y, Xue J. The Prevalence, Characteristics, and Prevention Status of Skin Injury Caused by Personal Protective Equipment Among Medical Staff in Fighting COVID-19: A Multicenter, Cross-Sectional Study. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020;9(7):357-364. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1212>
4. Balato A, Ayala F, Bruze M, Crepy MN, Gonçalves M, Johansen J, John SM, Pigatto P, Raimondo A, Rustemeyer T, Schuttelaar MA, Svedman C, Aerts O, Uter W, Wilkinson M, Gimenez-Arnau A. European Task Force on Contact Dermatitis statement on coronavirus disease-19 (COVID-19) outbreak and the risk of adverse cutaneous reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(8):e353-e354. <https://doi.org/10.1111/jdv.16557>
5. Akl J, El-Kehdy J, Salloum A, Benedetto A, Karam P. Skin disorders associated with the COVID-19 pandemic: A review. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(10):3105-3115. <https://doi.org/10.1111/jocd.14266>
6. Patruno C, Fabbrocini G, Stingeni L, Napolitano M. The role of occupational dermatology in the COVID-19 outbreak. *Contact Dermatitis*. 2020;83(2):174-175. <https://doi.org/10.1111/cod.13568>
7. Han HS, Shin SH, Park JW, Li K, Kim BJ, Yoo KH. Changes in skin characteristics after using respiratory protective equipment (medical masks and respirators) in the COVID-19 pandemic among healthcare workers. *Contact Dermatitis*. 2021 Apr 4;10.1111/cod.13855. <https://doi.org/10.1111/cod.13855>
8. Sanghvi AR. COVID-19: An overview for dermatologists. *Int J Dermatol*. 2020;59(12):1437-1449. <https://doi.org/10.1111/ijd.15257>
9. MacGibeny MA, Wassef C. Preventing adverse cutaneous reactions from amplified hygiene practices during the COVID-19 pandemic: how dermatologists can help through anticipatory guidance. *Arch Dermatol Res*. 2021;313(6):501-503. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02086-x>
10. Lee EB, Lobl M, Ford A, DeLeo V, Adler BL, Wysong A. What Is New in Occupational Allergic Contact Dermatitis in the Year of the COVID Pandemic? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21(4):26. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01000-3>
11. Yu J, Chen JK, Mowad CM, Reeder M, Hylwa S, Chisolm S, Dunnick CA, Goldminz AM, Jacob SE, Wu PA, Zippin J, Atwater AR. Occupational dermatitis to facial personal protective equipment in health care workers: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):486-494. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.09.074>
12. Goh CF, Ming LC, Wong LC. Dermatologic reactions to disinfectant use during the COVID-19 pandemic. *Clin Dermatol*. 2021;39(2):314-322. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.09.005>
13. Battista RA, Ferraro M, Piccioni LO, Malzanni GE, Bussi M. Personal Protective Equipment (PPE) in COVID 19 Pandemic: Related Symptoms and Adverse Reactions in Healthcare Workers and General Population. *J Occup Environ Med*. 2021;63(2):e80-e85. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002100>
14. Sanghvi AR. COVID-19: An overview for dermatologists. *Int J Dermatol*. 2020;59(12):1437-1449. <https://doi.org/10.1111/ijd.15257>
15. Bambi S, Giusti GD, Galazzi A, Mattiussi E, Comisso I, Manici M, Rosati M, Lucchini A. Pressure Injuries Due to Personal Protective Equipment in COVID-19 Critical Care Units. *Am J Crit Care*. 2021;30(4):287-293. <https://doi.org/10.4037/ajcc2021178>
16. Chaiyabutr C, Sukakul T, Pruksaeakanan C, Thumrongtharadol J, Boonchai W. Adverse skin reactions following different types of mask usage during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(3):e176-e178. <https://doi.org/10.1111/jdv.17039>
17. Techasatien L, Lebsing S, Uppala R, Thaowandee W, Chaiyari J, Supakunpinyo C, Panombualert S, Mairiang D, Saengnipanthkul S, Wichajarn K, Kiatchoosakun P, Kosalaraksa P. The Effects of the Face Mask on the Skin Underneath: A Prospective Survey During the COVID-19 Pandemic. *J Prim Care Community Health*. 2020;11:2150132720966167. <https://doi.org/10.1177/2150132720966167>
18. Mekonnen TH, Yenealem DG, Tolosa BM. Self-report occupational-related contact dermatitis: prevalence and risk factors among health-care workers in Gondar town, Northwest Ethiopia, 2018-a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med*. 2019;24(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12199-019-0765-0>
19. Quintana-Díaz MA, Aguilar-Salinas CA. Universal masking during

- COVID-19 pandemic - current evidence and controversies. *Rev Invest Clin.* 2020;72(3):144-150. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000196>
20. Montero-Vilchez T, Martinez-Lopez A, Cuenca-Barrales C, Rodriguez-Tejero A, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Impact of Gloves and Mask Use on Epidermal Barrier Function in Health Care Workers. *Dermatitis.* 2021;32(1):57-62. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000682>
 21. Damiani G, Gironi LC, Pacifico A, Cristaudo A, Malagoli P, Allocco F, Bragazzi NL, Linder DM, Santus P, Buja A, Savoia P, Pigatto PD; COVID-19 Dermatologic Italian Task Force, Young Dermatologists Italian Network. Masks use and facial dermatitis during COVID-19 outbreak: is there a difference between CE and non-CE approved masks? Multi-center, real-life data from a large Italian cohort. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021;156(2):220-225. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.21.06895-4>
 22. Lin P, Zhu S, Huang Y, Li L, Tao J, Lei T, Song J, Liu D, Chen L, Shi Y, Jiang S, Liu Q, Xie J, Chen H, Duan Y, Xia Y, Zhou Y, Mei Y, Zhou X, Wu J, Fang M, Meng Z, Li H. Adverse skin reactions among healthcare workers during the coronavirus disease 2019 outbreak: a survey in Wuhan and its surrounding regions. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):190-192. <https://doi.org/10.1111/bjd.19089>
 23. Montero-Vilchez T, Cuenca-Barrales C, Martinez-Lopez A, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Skin adverse events related to personal protective equipment: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(10):1994-2006. <https://doi.org/10.1111/jdv.17436>
 24. Marraha F, Al Faker I, Charif F, Chahoub H, Benyamna Y, Rahmani N, Kabbou S, Rkiek Y, Najdi A, Gallouj S. Skin Reactions to Personal Protective Equipment among First-Line COVID-19 Healthcare Workers: A Survey in Northern Morocco. *Ann Work Expo Health.* 2021;65(8):998-1003. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002100>
 25. Metin N, Turan Ç, Utlü Z. Changes in dermatological complaints among healthcare professionals during the COVID-19 outbreak in Turkey. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2020;29(3):115-122. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2020.25>
 26. Elston DM. Occupational skin disease among health care workers during the coronavirus (COVID-19) epidemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1085-1086. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.012>
 27. Park SJ, Han HS, Shin SH, Yoo KH, Li K, Kim BJ, Seo SJ, Park KY. Adverse skin reactions due to use of face masks: a prospective survey during the COVID-19 pandemic in Korea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(10):e628-e630. <https://doi.org/10.1111/jdv.17447>
 28. Kiely LF, Moloney E, O'Sullivan G, Eustace JA, Gallagher J, Bourke JF. Irritant contact dermatitis in healthcare workers as a result of the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(1):142-144. <https://doi.org/10.1111/ced.14397>
 29. Damiani G, Gironi LC, Grada A, Kridin K, Finelli R, Buja A, Bragazzi NL, Pigatto PDM, Savoia P. COVID-19 related masks increase severity of both acne (maskne) and rosacea (mask rosacea): Multi-center, real-life, telemedical, and observational prospective study. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14848. <https://doi.org/10.1111/dth.14848>
 30. Damiani G, Gironi LC, Kridin K, Pacifico A, Buja A, Bragazzi NL, Spalkowska M, Pigatto PDM, Santus P; Young Dermatologists Italian Network, Savoia P. Mask-induced Koebner phenomenon and its clinical phenotypes: A multicenter, real-life study focusing on 873 dermatological consultations during COVID-19 pandemics. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14823. <https://doi.org/10.1111/dth.14823>
 31. Seirafianpour F, Sodagar S, Pour Mohammad A, Panahi P, Mozafarpour S, Almasi S, Goodarzi A. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13986. <https://doi.org/10.1111/dth.13986>
 32. Barnawi GM, Barnawi AM, Samarkandy S. The Association of the Prolonged Use of Personal Protective Equipment and Face Mask During COVID-19 Pandemic With Various Dermatologic Disease Manifestations: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(7):e16544. <https://doi.org/10.7759/cureus.16544>
 33. Uthayakumar AK, Panagou E, Manam S, Schauer A, Veraitch O, Walker S, Edmonds E, Crawley J, Martyn-Simmons C. PPE-associated dermatoses: effect on work and wellbeing. *Future Healthc J.* 2021;8(1):e67-e69. <https://doi.org/10.7861/fhj.2020-0210>
 34. Lee HC, Goh CL. 'Occupational dermatoses from Personal Protective Equipment during the COVID-19 pandemic in the tropics - A Review'. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):589-596. <https://doi.org/10.1111/jdv.16925>
 35. Gül Ü. COVID-19 and dermatology. *Turk J Med Sci.* 2020;50(8):1751-1759. <https://doi.org/10.3906/sag-2005-182>
 36. Galanis P, Vrakka I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. Impact of personal protective equipment use on health care workers' physical health during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2021;49(10):1305-1315. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.04.084>
 37. Hu K, Fan J, Li X, Gou X, Li X, Zhou X. The adverse skin reactions of health care workers using personal protective equipment for COVID-19. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(24):e20603. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020603>
 38. Daye M, Cihan FG, Durduran Y. Evaluation of skin problems and dermatology life quality index in health care workers who use personal protection measures during COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14346. <https://doi.org/10.1111/dth.14346>
 39. Techasatian L, Lebsing S, Uppala R, Thaowandee W, Chaiyari J, Supakunpinoy C, Panombualert S, Mairiang D, Saengnipanthkul S, Wichajarn K, Kiatchoosakun P, Kosalaraksa P. The Effects of the Face Mask on the Skin Underneath: A Prospective Survey During the COVID-19 Pandemic. *J Prim Care Community Health.* 2020;11:2150132720966167. <https://doi.org/10.1177/2150132720966167>
 40. Lan J, Song Z, Miao X, Li H, Li Y, Dong L, Yang J, An X, Zhang Y, Yang L, Zhou N, Yang L, Li J, Cao J, Wang J, Tao J. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1215-1216. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.014>
 41. Hadjieconomou S, Hughes J, Kamath S. Occupational skin disease during the COVID-19 pandemic, as captured in a Dermatology staff clinic in the United Kingdom. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):e670-e671. <https://doi.org/10.1111/jdv.16754>
 42. ZahrAllayali A, Al-Doboake A, Alosaimy R, Alabbasi R, Alharbi S, Fageeh S, Altayyar S, Azher R. The Prevalence and Clinical Features of Skin Irritation Caused by Infection Prevention Measures During COVID-19 in the Mecca Region, Saudi Arabia. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:889-899. <https://doi.org/10.2147/CCID.S309681>
 43. Zhang M, Wang L, Yu S, Sun G, Lei H, Wu W. Status of occupational protection in the COVID-19 Fangcang Shelter Hospital in Wuhan, China. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1835-1842. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1803145>
 44. Kantor J. Behavioral considerations and impact on personal protective equipment use: Early lessons from the coronavirus (COVID-19) pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1087-1088. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.013>
 45. Yan Y, Chen H, Chen L, Cheng B, Diao P, Dong L, Gao X, Gu H, He L, Ji C, Jin H, Lai W, Lei T, Li L, Li L, Li R, Liu D, Liu W, Lu Q, Shi Y, Song J, Tao J, Wang B, Wang G, Wu Y, Xiang L, Xie J, Xu J, Yao Z, Zhang F, Zhang J, Zhong S, Li H, Li H. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for healthcare workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13310. <https://doi.org/10.1111/dth.13310>
 46. Burns ES, Pathmarajah P, Muralidharan V. Physical and psychological impacts of handwashing and personal protective equipment usage in the COVID-19 pandemic: A UK based cross-sectional analysis of healthcare workers. *Dermatol Ther.* 2021;34(3):e14885. <https://doi.org/10.1111/dth.14885>
 47. Oranges T, Janowska A, Dini V. Reply to: "Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019". *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):e233-e234. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.003>
 48. Yap KK, Murali M, Tan Z, Zhou X, Li L, Masen MA. Wax-oil lubricants to reduce the shear between skin and PPE. *Sci Rep.* 2021;11(1):11537. <https://doi.org/10.14469/hpc/8076>
 49. Zhou N, Yang L, Li Y, Yang J, Yang L, An X, Zhang Y, Suo H, Du H, Zhu J, Tao J, Dong L. Hydrogel patches alleviate skin injuries to the cheeks and nasal bridge caused by continuous N95 mask use. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14177. <https://doi.org/10.1111/dth.14177>
 50. Desai SR, Kovarik C, Brod B, James W, Fitzgerald ME, Preston A, Hruza GJ. COVID-19 and personal protective equipment: Treatment and prevention of skin conditions related to the occupational use of personal protective equipment. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):675-677. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.032>

51. Abtahi-Naeini B. Frequent handwashing amidst the COVID-19 outbreak: prevention of hand irritant contact dermatitis and other considerations. *Health Sci Rep.* 2020;3(2):e163. <https://doi.org/10.1002/hsr2.163>
52. Sharma P, Goel N, Dogar K, Bhalla M, Thami GP, Punia K. Adverse skin reactions related to PPE among healthcare workers managing COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(8):e481-e483. <https://doi.org/10.1111/jdv.17290>
53. Sud SR. COVID-19 and Keeping Clean: A Narrative Review To Ascertain the Efficacy of Personal Protective Equipment To Safeguard Health Care Workers Against SARS-CoV-2. *Hosp Pediatr.* 2021;10(7):570-576. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0135>

References:

1. Abdali S, Yu J. Occupational Dermatoses Related to Personal Protective Equipment Used During the COVID-19 Pandemic. *Dermatol Clin.* 2021;39(4):555-568. <https://doi.org/10.1016/j.det.2021.05.009>
2. Battista RA, Ferraro M, Piccioni LO, Malzanni GE, Bussi M. Personal Protective Equipment (PPE) in COVID 19 Pandemic: Related Symptoms and Adverse Reactions in Healthcare Workers and General Population. *J Occup Environ Med.* 2021;63(2):e80-e85. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002100>
3. Jiang Q, Song S, Zhou J, Liu Y, Chen A, Bai Y, Wang J, Jiang Z, Zhang Y, Liu H, Hua J, Guo J, Han Q, Tang Y, Xue J. The Prevalence, Characteristics, and Prevention Status of Skin Injury Caused by Personal Protective Equipment Among Medical Staff in Fighting COVID-19: A Multicenter, Cross-Sectional Study. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2020;9(7):357-364. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1212>
4. Balato A, Ayala F, Bruze M, Crepy MN, Gonçalo M, Johansen J, John SM, Pigatto P, Raimondo A, Rustemeyer T, Schuttelaar MA, Svedman C, Aerts O, Uter W, Wilkinson M, Gimenez-Arnau A. European Task Force on Contact Dermatitis statement on coronavirus disease-19 (COVID-19) outbreak and the risk of adverse cutaneous reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(8):e353-e354. <https://doi.org/10.1111/jdv.16557>
5. Akl J, El-Kehdy J, Salloum A, Benedetto A, Karam P. Skin disorders associated with the COVID-19 pandemic: A review. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(10):3105-3115. <https://doi.org/10.1111/jocd.14266>
6. Patruno C, Fabbrocini G, Stingeni L, Napolitano M. The role of occupational dermatology in the COVID-19 outbreak. *Contact Dermatitis.* 2020;83(2):174-175. <https://doi.org/10.1111/cod.13568>
7. Han HS, Shin SH, Park JW, Li K, Kim BJ, Yoo KH. Changes in skin characteristics after using respiratory protective equipment (medical masks and respirators) in the COVID-19 pandemic among healthcare workers. *Contact Dermatitis.* 2021 Apr 4;10.1111/cod.13855. <https://doi.org/10.1111/cod.13855>
8. Sanghvi AR. COVID-19: An overview for dermatologists. *Int J Dermatol.* 2020;59(12):1437-1449. <https://doi.org/10.1111/ijd.15257>
9. MacGibeny MA, Wassef C. Preventing adverse cutaneous reactions from amplified hygiene practices during the COVID-19 pandemic: how dermatologists can help through anticipatory guidance. *Arch Dermatol Res.* 2021;313(6):501-503. <https://doi.org/10.1007/s00403-020-02086-x>
10. Lee EB, Lobl M, Ford A, DeLeo V, Adler BL, Wysong A. What Is New in Occupational Allergic Contact Dermatitis in the Year of the COVID Pandemic? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(4):26. <https://doi.org/10.1007/s11882-021-01000-3>
11. Yu J, Chen JK, Mowad CM, Reeder M, Hylwa S, Chisolm S, Dunnick CA, Goldminz AM, Jacob SE, Wu PA, Zippin J, Atwater AR. Occupational dermatitis to facial personal protective equipment in health care workers: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* 2021;84(2):486-494. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.09.074>
12. Goh CF, Ming LC, Wong LC. Dermatologic reactions to disinfectant use during the COVID-19 pandemic. *Clin Dermatol.* 2021;39(2):314-322. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2020.09.005>
13. Battista RA, Ferraro M, Piccioni LO, Malzanni GE, Bussi M. Personal Protective Equipment (PPE) in COVID 19 Pandemic: Related Symptoms and Adverse Reactions in Healthcare Workers and General Population. *J Occup Environ Med.* 2021;63(2):e80-e85. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002100>
14. Sanghvi AR. COVID-19: An overview for dermatologists. *Int J Dermatol.* 2020;59(12):1437-1449. <https://doi.org/10.1111/ijd.15257>
15. Bambi S, Giusti GD, Galazzi A, Mattiussi E, Comisso I, Manici M, Rosati M, Lucchini A. Pressure Injuries Due to Personal Protective Equipment in COVID-19 Critical Care Units. *Am J Crit Care.* 2021;30(4):287-293. <https://doi.org/10.4037/ajcc.2021178>
16. Chaibabutr C, Sukakul T, Pruksaekanan C, Thumrongtharadol J, Boonchai W. Adverse skin reactions following different types of mask usage during the COVID-19 pandemic. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):e176-e178. <https://doi.org/10.1111/jdv.17039>
17. Techasatien L, Lebsing S, Uppala R, Thaowandee W, Chaibabutr C, Panombualert S, Mairiang D, Saengnipanthkul S, Wichajarn K, Kiatchoosakun P, Kosalaraksa P. The Effects of the Face Mask on the Skin Underneath: A Prospective Survey During the COVID-19 Pandemic. *J Prim Care Community Health.* 2020;11:2150132720966167. <https://doi.org/10.1177/2150132720966167>
18. Mekonnen TH, Yenealem DG, Tolosa BM. Self-report occupational-related contact dermatitis: prevalence and risk factors among healthcare workers in Gondar town, Northwest Ethiopia, 2018-a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med.* 2019;24(1):11. <https://doi.org/10.1186/s12199-019-0765-0>
19. Quintana-Díaz MA, Aguilar-Salinas CA. Universal masking during COVID-19 pandemic - current evidence and controversies. *Rev Invest Clin.* 2020;72(3):144-150. <https://doi.org/10.24875/RIC.20000196>
20. Montero-Vilchez T, Martínez-López A, Cuenca-Barrales C, Rodríguez-Tejedo A, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Impact of Gloves and Mask Use on Epidermal Barrier Function in Health Care Workers. *Dermatitis.* 2021;32(1):57-62. <https://doi.org/10.1097/DER.0000000000000682>
21. Damiani G, Gironi LC, Pacifico A, Cristaudo A, Malagoli P, Allocco F, Bragazzi NL, Linder DM, Santus P, Buja A, Savoia P, Pigatto PD; COVID-19 Dermatologic Italian Task Force, Young Dermatologists Italian Network. Masks use and facial dermatitis during COVID-19 outbreak: is there a difference between CE and non-CE approved masks? Multi-center, real-life data from a large Italian cohort. *Ital J Dermatol Venerol.* 2021;156(2):220-225. <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.21.06895-4>
22. Lin P, Zhu S, Huang Y, Li L, Tao J, Lei T, Song J, Liu D, Chen L, Shi Y, Jiang S, Liu Q, Xie J, Chen H, Duan Y, Xia Y, Zhou Y, Mei Y, Zhou X, Wu J, Fang M, Meng Z, Li H. Adverse skin reactions among healthcare workers during the coronavirus disease 2019 outbreak: a survey in Wuhan and its surrounding regions. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):190-192. <https://doi.org/10.1111/bjd.19089>
23. Montero-Vilchez T, Cuenca-Barrales C, Martínez-López A, Molina-Leyva A, Arias-Santiago S. Skin adverse events related to personal protective equipment: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(10):1994-2006. <https://doi.org/10.1111/jdv.17436>
24. Marraha F, Al Faker I, Charif F, Chahoub H, Benyamna Y, Rahmani N, Kabbou S, Rkiek Y, Najdi A, Gallouj S. Skin Reactions to Personal Protective Equipment among First-Line COVID-19 Healthcare Workers: A Survey in Northern Morocco. *Ann Work Expo Health.* 2021;65(8):998-1003. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000002100>
25. Metin N, Turan Ç, Utlu Z. Changes in dermatological complaints among healthcare professionals during the COVID-19 outbreak in Turkey. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat.* 2020;29(3):115-122. <https://doi.org/10.15570/actaapa.2020.25>
26. Elston DM. Occupational skin disease among health care workers during the coronavirus (COVID-19) epidemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1085-1086. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.012>
27. Park SJ, Han HS, Shin SH, Yoo KH, Li K, Kim BJ, Seo SJ, Park KY. Adverse skin reactions due to use of face masks: a prospective survey during the COVID-19 pandemic in Korea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(10):e628-e630. <https://doi.org/10.1111/jdv.17447>
28. Kiely LF, Moloney E, O'Sullivan G, Eustace JA, Gallagher J, Bourke JF. Irritant contact dermatitis in healthcare workers as a result of the COVID-19 pandemic: a cross-sectional study. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46(1):142-144. <https://doi.org/10.1111/ced.14397>

29. Damiani G, Gironi LC, Grada A, Kridin K, Finelli R, Buja A, Bragazzi NL, Pigatto PDM, Savoia P. COVID-19 related masks increase severity of both acne (maskne) and rosacea (mask rosacea): Multi-center, real-life, telemedical, and observational prospective study. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14848. <https://doi.org/10.1111/dth.14848>
30. Damiani G, Gironi LC, Kridin K, Pacifico A, Buja A, Bragazzi NL, Spalkowska M, Pigatto PDM, Santus P; Young Dermatologists Italian Network, Savoia P. Mask-induced Koebner phenomenon and its clinical phenotypes: A multicenter, real-life study focusing on 873 dermatological consultations during COVID-19 pandemics. *Dermatol Ther.* 2021;34(2):e14823. <https://doi.org/10.1111/dth.14823>
31. Seirafianpour F, Sodagar S, Pour Mohammad A, Panahi P, Mozafarpour S, Almasi S, Goodarzi A. Cutaneous manifestations and considerations in COVID-19 pandemic: A systematic review. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13986. <https://doi.org/10.1111/dth.13986>
32. Barnawi GM, Barnawi AM, Samarkandy S. The Association of the Prolonged Use of Personal Protective Equipment and Face Mask During COVID-19 Pandemic With Various Dermatologic Disease Manifestations: A Systematic Review. *Cureus.* 2021;13(7):e16544. <https://doi.org/10.7759/cureus.16544>
33. Uthayakumar AK, Panagou E, Manam S, Schauer A, Veraitch O, Walker S, Edmonds E, Crawley J, Martyn-Simmons C. PPE-associated dermatoses: effect on work and wellbeing. *Future Healthc J.* 2021;8(1):e67-e69. <https://doi.org/10.7861/fhj.2020-0210>
34. Lee HC, Goh CL. 'Occupational dermatoses from Personal Protective Equipment during the COVID-19 pandemic in the tropics - A Review'. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(3):589-596. <https://doi.org/10.1111/jdv.16925>
35. Gül Ü. COVID-19 and dermatology. *Turk J Med Sci.* 2020;50(8):1751-1759. <https://doi.org/10.3906/sag-2005-182>
36. Galanis P, Vraika I, Fragkou D, Bilali A, Kaitelidou D. Impact of personal protective equipment use on health care workers' physical health during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Am J Infect Control.* 2021;49(10):1305-1315. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2021.04.084>
37. Hu K, Fan J, Li X, Gou X, Li X, Zhou X. The adverse skin reactions of health care workers using personal protective equipment for COVID-19. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(24):e20603. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020603>
38. Daye M, Cihan FG, Durduran Y. Evaluation of skin problems and dermatology life quality index in health care workers who use personal protection measures during COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14346. <https://doi.org/10.1111/dth.14346>
39. Techasatien L, Lebsing S, Uppala R, Thaowandee W, Chaiyapit J, Supakunpinoy C, Panombualert S, Mairiang D, Saengnipanthkul S, Wichajarn K, Kiatchoosakun P, Kosalaraksa P. The Effects of the Face Mask on the Skin Underneath: A Prospective Survey During the COVID-19 Pandemic. *J Prim Care Community Health.* 2020;11:2150132720966167. <https://doi.org/10.1177/2150132720966167>
40. Lan J, Song Z, Miao X, Li H, Li Y, Dong L, Yang J, An X, Zhang Y, Yang L, Zhou N, Yang L, Li J, Cao J, Wang J, Tao J. Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1215-1216. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.014>
41. Hadjieconomou S, Hughes J, Kamath S. Occupational skin disease during the COVID-19 pandemic, as captured in a Dermatology staff clinic in the United Kingdom. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(11):e670-e671. <https://doi.org/10.1111/jdv.16754>
42. ZahrAllayali A, Al-Doboke A, Alosaimy R, Alabbasi R, Alharbi S, Fageeh S, Altayyar S, Azher R. The Prevalence and Clinical Features of Skin Irritation Caused by Infection Prevention Measures During COVID-19 in the Mecca Region, Saudi Arabia. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2021;14:889-899. <https://doi.org/10.2147/CCID.S309681>
43. Zhang M, Wang L, Yu S, Sun G, Lei H, Wu W. Status of occupational protection in the COVID-19 Fangcang Shelter Hospital in Wuhan, China. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1835-1842. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1803145>
44. Kantor J. Behavioral considerations and impact on personal protective equipment use: Early lessons from the coronavirus (COVID-19) pandemic. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(5):1087-1088. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.013>
45. Yan Y, Chen H, Chen L, Cheng B, Diao P, Dong L, Gao X, Gu H, He L, Ji C, Jin H, Lai W, Lei T, Li L, Li R, Liu D, Liu W, Lu Q, Shi Y, Song J, Tao J, Wang B, Wang G, Wu Y, Xiang L, Xie J, Xu J, Yao Z, Zhang F, Zhang J, Zhong S, Li H, Li H. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for health-care workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13310. <https://doi.org/10.1111/dth.13310>
46. Burns ES, Pathmarajah P, Muralidharan V. Physical and psychological impacts of handwashing and personal protective equipment usage in the COVID-19 pandemic: A UK based cross-sectional analysis of healthcare workers. *Dermatol Ther.* 2021;34(3):e14885. <https://doi.org/10.1111/dth.14885>
47. Oranges T, Janowska A, Dini V. Reply to: "Skin damage among health care workers managing coronavirus disease-2019". *J Am Acad Dermatol.* 2020;82(6):e233-e234. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.04.003>
48. Yap KK, Murali M, Tan Z, Zhou X, Li L, Masen MA. Wax-oil lubricants to reduce the shear between skin and PPE. *Sci Rep.* 2021;11(1):11537. <https://doi.org/10.14469/hpc/8076>
49. Zhou N, Yang L, Li Y, Yang J, Yang L, An X, Zhang Y, Suo H, Du H, Zhu J, Tao J, Dong L. Hydrogel patches alleviate skin injuries to the cheeks and nasal bridge caused by continuous N95 mask use. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e14177. <https://doi.org/10.1111/dth.14177>
50. Desai SR, Kovarik C, Brod B, James W, Fitzgerald ME, Preston A, Hruza GJ. COVID-19 and personal protective equipment: Treatment and prevention of skin conditions related to the occupational use of personal protective equipment. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):675-677. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.05.032>
51. Abtahi-Naeini B. Frequent handwashing amidst the COVID-19 outbreak: prevention of hand irritant contact dermatitis and other considerations. *Health Sci Rep.* 2020;3(2):e163. <https://doi.org/10.1002/hsr2.163>
52. Sharma P, Goel N, Dogar K, Bhalla M, Thami GP, Punia K. Adverse skin reactions related to PPE among healthcare workers managing COVID-19. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2021;35(8):e481-e483. <https://doi.org/10.1111/jdv.17290>
53. Sud SR. COVID-19 and Keeping Clean: A Narrative Review To Ascertain the Efficacy of Personal Protective Equipment To Safeguard Health Care Workers Against SARS-CoV-2. *Hosp Pediatr.* 2020;10(7):570-576. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2020-0135>

Сведения об авторах

Галимова Ника Игоревна, ассистент кафедры эпидемиологии, инфекционных болезней и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а)
Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-1397-7374

Статья поступила: 30.09.2021 г.
 Принята в печать: 30.11.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Nika I. Galimova, MD, Dermatologist, Assistant Professor, Department of Epidemiology, Infectious Diseases, Dermatology and Venereology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation)
Contribution: performed the literature search and analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-1397-7374

Received: 30.09.2021
 Accepted: 30.11.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-132-141>

ОТКРЫТАЯ ТРАВМА ГЛАЗА У ДЕТЕЙ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА

ГРОМАКИНА Е.В.^{1*}, САИДЖАМОЛОВ К.М.², МОЗЕС В.Г.³, ТЮНИНА Н.В.³, МОЗЕС К.Б.³

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ГУ «Национальный медицинский центр Республики Таджикистан», г. Душанбе, Таджикистан

³ГАОУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

Резюме

Целью данного обзора был анализ распространенности, клинического течения и современных подходов к лечению и профилактике открытой травмы глаза у детей и ее основных осложнений: гифемы, отслойки сетчатки, травматического увеита, эндофтальмита. В настоящее время доля детей в общей структуре травмы органа зрения находится в диапазоне 10–15%. В развитых странах травма является ведущей причиной монокулярной слепоты у детей. Как правило, при травме чаще страдают мальчики (диапазон 60–70%), тяжелые травмы встречаются редко, наиболее частым типом повреждения органа зрения является закрытая травма глаза. Большинство травм носят случайный характер и происходят дома в быту (50–60%), на открытом воздухе (20–35%), в школе (1–5%), при занятиях спортом (1–3%). При открытой травме глаза у детей повреждения чаще всего локализируются в зоне I (роговица), причем эта особенность наблюдается в

развитых и развивающихся странах. Открытая травма глаза у детей ассоциирована с высоким риском ранних и поздних осложнений и неблагоприятным исходом. Эффективным способом первичной профилактики открытой травмы глаза у детей является широкое внедрение защитных очков в спорте и при активных видах отдыха. Основными проблемами вторичной профилактики осложнений при открытой травме глаза является отсутствие доступности специализированной помощи в странах с ограниченными ресурсами здравоохранения и ограниченная информированность родителей травмированных детей о необходимости быстрого оказания помощи.

Ключевые слова: травма органа зрения, дегенерация, эндофтальмит, гифема, увеит, отслойка сетчатки.

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Громакина Е.В., Саиджамолов К.М., Мозес В.Г., Тюнина Н.В., Мозес К.Б. Открытая травма глаза у детей: эпидемиология, предикторы неблагоприятного течения и исхода. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 132-141. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-132-141>

*Корреспонденцию адресовать:

Громакина Елена Владимировна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, gromakin1959@mail.ru
© Громакина Е.В. и др.

REVIEW ARTICLES

OPEN GLOBE INJURY IN CHILDREN: EPIDEMIOLOGY AND PREDICTORS OF AN ADVERSE OUTCOME

ELENA V. GROMAKINA^{1**}, KOMILDZHON M. SAIDZHAMOLOV², VADIM G. MOSES³, NATALIA V. TYUNINA³, KIRA B. MOSES³

¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

²National Medical Center of the Republic of Tajikistan, Dushanbe, Republic of Tajikistan

³Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Here we aimed to analyse the prevalence, clinical course, and current approaches to the prevention and treatment of open globe injury in children as well as its complications: hyphema, retinal detachment, traumatic uveitis, and endophthalmitis. Currently, children are responsible for the 10-15% of open globe injuries. In developed countries, open globe injury is the leading cause of monocular blindness in children. Open globe injury mainly affects boys (60–70% cases), yet severe injuries are rare, and closed globe injury is the most common type of eye injury. Most injuries are accidental and occur at home in daily life (50–60%), outdoors (20–35%), at school (1–5%), or while playing sports (1–3%). Open globe injury most often

affects cornea and is associated with a high risk of early and late complications and poor outcomes. Wearing of protective glasses during sports and active recreation is recognised as an efficient tool for primary prevention of open globe injury in children. The main problems in prevention of complications of open globe injury are the lack of specialised care in low-income countries and the limited awareness of parents.

Keywords: eye injury, children, endophthalmitis, hyphema, uveitis, retinal detachment.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Elena V. Gromakina, Kamildzhon M. Saidzhamolov, Vadim G. Moses, Natalia V. Tyunina, Kira B. Moses. Open globe injury in children: epidemiology and predictors of an adverse outcome. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 132-141. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-132-141>

**Corresponding author:

Prof. Elena V. Gromakina, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: osyaev.nikolai@mail.ru

© Elena V. Gromakina et al.

Травма органа зрения у детей является актуальной и нерешенной проблемой современной офтальмологии.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно регистрируется около 55 миллионов случаев травмы органа зрения, из которых примерно 203 000 сопровождаются проникающим ранением глазного яблока [1, 2]. В мире у детей ежегодно регистрируются около 6 миллионов случаев травмы органа зрения, которая у четверти миллиона сопровождается госпитализацией [3]. Заболеваемость при травме органа зрения, как у детей, так и у взрослых значительна: 3,9 миллиона человек имеют двустороннюю и более 18 миллионов одностороннюю потерю зрения [4].

Распространенность травмы органа зрения у детей точно не установлена, так как ее причины чрезвычайно разнообразны и значительно меняются в зависимости от возраста пациентов и региона их проживания. В то же время изучение региональных эпидемиологических особенностей травматизма играет ключевую роль

в определении стратегии профилактики травм органа зрения, разработке средств индивидуальной защиты.

Частота и структура травм органа зрения у детей и взрослых имеют отличия.

Распространенность травмы органа зрения в Российской Федерации точно не известна и достигает, по некоторым данным, 1145 случаев на 100 000 взрослого населения [5]. Для сравнения: в США, по данным двадцати популяционных исследований, суммарные показатели распространенности травм и обусловленных ими нарушений зрения и слепоты у взрослых составляют 7,5 на 100, 4,4 на 1000 и 5,1 на 1000 соответственно [6]. Экстраполяция этих данных на население страны показывает, что примерно 24 миллиона человек в США когда-либо получали травму органа зрения, вследствие чего 1,5 миллиона стали слабовидящими, а 1,7 миллиона и 147 тысяч – частично или полностью слепыми.

У взрослых травма не входит в структуру ведущих причин потери бинокулярного зрения.

Несколько крупных исследований в рамках глобальной инициативы ВОЗ «VISION 2020: право на зрение» показали: в 2020 году в мире примерно 43,3 миллиона человек стали слепыми, 55% из них были женщины. Глобальными причинами слепоты являлись катаракта (15,2 миллиона случаев), за которой следовала глаукома (3,6 миллиона случаев), аномалии рефракции (2,3 миллиона случаев), возрастная дегенерация желтого пятна (1,8 миллиона случаев) и диабетическая ретинопатия (0,86 миллиона случаев) [7]. В то же время травма глаза является основной причиной монокулярной слепоты как у взрослых, так и у детей [8].

У взрослых травма органа зрения чаще всего встречается у мужчин: этот феномен обусловлен тем, что мужчины более агрессивны и чаще работают на производствах, связанных с риском получения травмы [9]. В структуре причин травмы у взрослых ведущее место сегодня занимают производственные (поверхностные инородные тела, химические вещества), криминальные и спортивные травмы, реже встречаются автодорожные травмы и травмы в быту [10]. В мире наиболее частыми типами повреждений глаза у взрослых являются проникающие травмы – открытые травмы глаза (ОТЗ): инородные тела роговицы, разрывы глазного яблока, отслойка сетчатки, гифема передней камеры и травматическая катаракта [11–13]. Анализ травматизма в Российской Федерации демонстрирует сопоставимые цифры: в структуре травматических повреждений органа зрения, требующих госпитализации, преобладают проникающие ранения глаза (30–50%), далее по частоте следуют закрытые травмы глаза (ЗТГ) (34–37%), ожоги (8–13%) и повреждения придаточного аппарата глаза (10–20%) [14, 15].

В возрастной структуре травмы органа зрения на долю детей находится 10–15% случаев [16]. В развитых странах травма является ведущей причиной монокулярной слепоты у детей, а кумулятивный показатель травм органа зрения снижается с 0,56% в 2002–2004 годах до 0,31% в 2012–2014 годах [8].

Дети часто получают травмы глаз из-за своей активности, неразвитой моторики, любопытства, отсутствия опыта и самозащиты. Как правило, при травме чаще страдают мальчики (диапазон 60–70%), тяжелые травмы встречаются редко, наиболее частым типом повреждения органа зрения является ЗТГ [18]. Большин-

ство травм носят случайный характер и происходят дома в быту (50–60%), на открытом воздухе (20–35%), в школе (1–5%), при занятиях спортом (1–3%) [19, 20]. В то же время важно понимать, что указанные выше данные являются усредненными и могут меняться в зависимости от возраста детей и региона их проживания. В отличие от взрослых механизм получения травмы органа зрения у детей отличается разнообразием, включая экзотические – например, механические травмы нанесенные животными или насекомыми, опасны быстрым вторичным инфицированием [21, 22]. Наиболее тяжелыми считаются травмы, нанесенные фейерверками, и огнестрельные ранения, так как они часто приводят к необратимым повреждениям органа зрения [23]. Дорожно-транспортные происшествия в качестве причины травмы органа зрения у детей занимают меньшую долю. По данным эпидемиологического исследования (2020 год, 2492 человек), у взрослых ДТП как причина травмы головы выявлялась у 41,8%, при этом чаще всего травмировалась нижняя челюсть, тогда как травма глаза выявлялась реже – у 21,4% [24]. У детей травмы органа зрения, обусловленные ДТП, чаще всего приходится на возраст 14–18 лет, как правило, связаны с поездкой на мотоцикле или велосипеде и часто сопровождаются повреждением орбиты глаза и мягких тканей [25].

Зависимость структуры травм органа зрения в детском возрасте от множества факторов демонстрируют исследования, изучающие заболеваемость у детей в период пандемии COVID-19 [26]. Введенные эпидемиологические мероприятия не уменьшили частоту травм органа зрения у детей, однако изменили ее структуру – увеличилось число бытовых травм, а в группе младшего возраста стали преобладать химические ожоги, вызванные антисептическими растворами.

Данные, касающиеся частоты ОТГ и ЗТГ у детей, крайне противоречивы. Например, в Великобритании в структуре травм органа зрения у детей преобладали повреждения глазного яблока (76,7%), которые чаще были открытыми (60,1%) [3], однако во Франции частота ОТГ в структуре всех травм составляла 23% [27], в Новой Зеландии – 17,7% [28]. В Индии в структуре обращений детей за urgentной помощью в медицинские учреждения разного уровня преобладают ОТГ, частота которых находится в диапазоне 59–67% [8,16].

Считается, что ОТГ преобладают в младшей возрастной группе. Например, в Латвийском ретроспективном исследовании (268 случаев детской травмы, дети в возрасте 6 месяцев – 17,5 лет) ЗТГ встречалась у 53,4%, ОТГ – у 28,7%, ожоги – у 9,4% детей. Ранжирование по возрасту показало преобладание закрытых травм у детей старшего возраста (13–18 лет – 22,7%), тогда как открытая травма чаще встречалась у детей младшего возраста – (дошкольная группа – 39,7%) [19]. В 2017 году опубликован ретроспективный анализ травм органа зрения у детей в Турции за 20-летний период: ежегодная заболеваемость детей составляла 5,16 на 100 000 (6,12 на 100 000 у мальчиков и 4,14 на 100 000 у девочек). ОТГ чаще всего регистрировались в возрасте от 3 до 7 лет и в летние месяцы [29].

Чаще всего повреждения при ОТГ у детей локализируются в зоне I (роговица), причем эта особенность наблюдается в развитых и развивающихся странах. По данным эпидемиологического исследования в Непале (2021 год, 73 ребенка старше 5 лет), у 51% детей травма локализовалась в зоне I (роговица), у 27% – в зоне II (лимб), у 22% – в зоне III (склера) [30]. Локализация повреждения при анализе ОТГ у детей в Китае показала следующую картину: 78,89% – зона I, 18,89% – зона II, 2,22% – зона III [31].

ОТГ у детей ассоциирована с высоким риском ранних и поздних осложнений и неблагоприятным исходом. Чаще всего ОТГ у детей сопровождается гифемой, увеитом, кровоизлиянием в стекловидное тело, отслойкой сетчатки, эндофтальмитом.

Гифема при открытой травме глаза у детей

Частота травматической гифемы у детей точно не установлена. Сообщается, что частота гифемы у взрослых в США, обращавшихся за экстренной помощью в 2006–2015 гг. составила 0,52 на 100 000 населения и чаще всего была связана со спортивной травмой [32]. У детей гифема одинаково часто встречается при ОТГ и ЗТГ, обусловлена разнообразными причинами, однако чаще всего травма наносится игрушечным оружием – пистолетами Нерф, оружием для игры в страйкбол, пейнтбол [33].

Считается, что неблагоприятный исход при наличии гифемы у детей ассоциирован с ОТГ, однако полученные данные основываются на исследованиях с недостаточно большой выборкой [34]. В то же время при ЗТГ у детей имеет-

ся хороший потенциал для восстановления зрения. В ретроспективном исследовании (2018 год, 55 детей, средний возраст 10,3 лет) 98% пациентов с гифемой, обусловленной ЗТГ, восстановили исходное зрение в течение 28 дней после травмы [35].

К осложнениям гифемы относят образование периферических передних синехий, вторичное кровотечение, имбибицию роговицы кровью (гематокорнеа) и амблиопию. Риск этих осложнений значительно повышен у пациентов с повторным кровотечением, которое наблюдается в первую неделю после травмы у 38% больных [36]. Медикаментозное лечение гифемы включает использование местных кортикостероидов, циклоплегиков, антифибринолитиков, однако данные об их эффективности у детей с открытой травмой глаза ограничены качеством исследований.

Увеит при открытой травме глаза у детей

Распространенность травматического увеита (ТУ) при травме глаза у детей точно не известна. По данным 5-летнего эпидемиологического исследования детского глазного травматизма, проведенного в 2018 году в Литве, ТУ встречался у 16,9% детей при ОТГ и у 3,5% при ЗТГ [19].

ТУ отличается тем, что его диагностика при ОТГ не вызывает особых проблем [37]. У детей редко встречаются промежуточные и задние инфекционные и неинфекционные увеиты, однако при травме это исключение не работает – в данном случае ТУ может развиваться в зоне травматического поражения и контаминации микрофлорой [38].

Лечение ТУ у детей основывается на комбинации первичной хирургической обработки раны, антибактериальной терапии и кортикостероидов. Прогноз ТУ при ОТГ ассоциирован с худшими исходами, чем при ЗТГ [39].

Травматическая отслойка сетчатки при открытой травме глаза у детей

Крупных эпидемиологических исследований у детей с травматической отслойкой сетчатки проведено крайне мало, а опубликованные работы в основном носят наблюдательный характер и касаются небольшого количества пациентов. Считается, что отслойка сетчатки ухудшает течение ОТГ и является независимым фактором риска плохих исходов [40]. По данным Sul S. (2017 год, 110 детей с травматической отслойкой сетчатки младше 17 лет), частота отслойки сетчатки одинаково часто

встречается при ЗТГ и ОТГ, однако при последней чаще наблюдалась комбинированная травма: сочетание отслойки с травматической катарактой (21,5% против 59,8%, $p=0,002$) и кровоизлиянием в стекловидное тело (13% против 54%, $p<0,001$). Исходы лечения были ожидаемо лучше при ЗТГ: окончательная острота зрения 20/200 или выше была достигнута в 47,8% при открытой и в 23% при закрытой травме ($p=0,035$) [41].

В опубликованном в 2018 году обзоре сделана попытка выявить факторы, влияющие на остроту зрения при травматической отслойке сетчатки у детей [42]. Благоприятным фактором явилась высокая острота зрения при травме (OR: 4,073, 95% ДИ: 1,091–15,203), а неблагоприятными факторами были отслойка сетчатки в области макулы (OR: 0,165, 95% ДИ: 0,033–0,822), наличие послеоперационной пролиферативной витреоретинопатии (OR: 0,167, 95% ДИ: 0,042–0,666) и рецидив отслойки сетчатки (OR: 0,149, 95% ДИ: 0,037–0,597).

Предикторами травматической отслойки сетчатки при ОТГ считаются дефект афферентной реакции зрачка, ухудшение остроты зрения, повреждение заднего отдела глаза, кровоизлияние в стекловидное тело и потеря объема заднего отрезка глаза на компьютерной томографии, однако эти данные получены на исследованиях с малым объемом выборки [43].

Большинство исследователей считают, что витрэктомия является первой линией лечения травматической отслойки сетчатки, однако в арсенал медицинской помощи также входят склеральное пломбирование, лазерная коагуляция и ретинопексия [44]. В то же время вопрос, касающийся сроков проведения хирургического вмешательства при травматической отслойке сетчатки у детей и взрослых, продолжает оставаться открытым.

Преимущество ранней витрэктомии заключается в эвакуации субстрата, где может развиваться воспаление и могут образоваться эпиретинальные мембраны. Есть мнение, что раннее вмешательство снижает частоту послеоперационной пролиферативной витреоретинопатии, которая, в свою очередь, может быть причиной повторной отслойки сетчатки [45].

Другой стратегией является выполнение отсроченного хирургического вмешательства, дающего время для стабилизации процесса заживления глаза, развития полной задней от-

слойки стекловидного тела и стабилизации формирования послеоперационной пролиферативной витреоретинопатии, что делает оперативное вмешательство менее сложным [45]. При данном подходе первичная хирургическая обработка глаза проводится в течение нескольких часов после травмы, тогда как витреоретинальная хирургия проводится спустя какое-то время, которое может достигать месяца после травмы.

Эффективность ранней и отсроченной витрэктомии при травматической отслойке сетчатки сравнивалась в небольшом РКИ (2020 год, 53 пациента), в котором пациенты были рандомизированы на две группы: ранней (4 суток после травмы) и поздней (10–14 суток после травмы) витрэктомии [46]. В группе ранней витрэктомии исходы были лучше: чаще происходило заживление сетчатки в результате первой витреоретинальной операции (83% против 32%), реже требовалась повторная витрэктомия (11% против 36%), реже выполнялась энуклеация (6% против 10%) и лучше восстанавливалась острота зрения. В то же время у детей подобные исследования не проводились, что делает необходимым дальнейший научный поиск в данном направлении.

Эндофтальмит при открытой травме глаза у детей

Распространенность травматического эндофтальмита (ТЭ) при ОТГ у детей составляет 14,4–30% [47,49]. Частота развития ТЭ в детском возрасте выше, чем у взрослых, — дети часто не способны распознавать симптомы этого осложнения и их опасность, поэтому позже обращаются за медицинской помощью. Развитие ТЭ у детей с ОТГ считается плохим прогностическим признаком. Несмотря на то, что в мире чаще стали применять антибиотики и быстрее оказывать специализированную помощь, восстановление зрения при ТЭ достигается только у трети детей [50].

Развитие ТЭ при ОТГ зависит от нескольких факторов.

Первым и наиболее значимым из них является время оказания специализированной медицинской помощи. Эта проблема наиболее актуальна для стран с ограниченными ресурсами здравоохранения, этим фактом объясняется высокий разброс в частоте ТЭ у детей с ОТГ. Например, во Франции большинство детей с травмой глаза получают специализированную медицинскую помощь в течение первых 6 часов с

момента травмы, тогда как во Вьетнаме – только спустя 24 часа [51, 52].

Инородное тело само по себе ассоциировано с риском развития и осложненным течением ТЭ, однако значение имеет состав, размер, скорость, с которым двигалось инородное тело при травме, и его локализация в зоне глазного яблока. Неблагоприятными факторами являются высокая скорость движения, органический состав, большой размер инородного тела, локализация в зоне III (склера) глазного яблока [52]. Поэтому при наличии таких инородных тел предпочтительной тактикой является быстрое их удаление.

Риск развития ТЭ у детей напрямую связан с микрофлорой, а контаминирующим фактором чаще всего является инородное тело. В отличие от послеоперационного эндофтальмита для ТЭ характерно разнообразие микроорганизмов, которое существенно меняется в зависимости от региона, возраста детей и года проводимого исследования. В то же время лучшие анатомические и функциональные исходы при ТЭ у детей выявляются у пациентов с грамположительными бактериями, но эти данные нуждаются в дальнейшей проверке из-за низкой выборки в проводимых исследованиях [53].

Современные рекомендации по ведению детей с ТЭ при ОТГ основаны на исследованиях низкого уровня доказательности. Этические ограничения в исследованиях на детях приводят к тому, что многие подходы экстраполируются из работ, проводимых на взрослых пациентах. Первой линией лечения ТЭ является системная и локальная антибактериальная терапия, однако крупных РКИ, оценивающих преимущества и недостатки этой стратегии, не проводилось [54]. У взрослых пациентов пер-

спективный результат продемонстрировало одновременное интравитреальное введение антибиотиков и кортикостероидов, однако у детей такие исследования также не проводились [55]. Эффективность витрэктомии у детей с ТЭ оценивалась в исследованиях низкого уровня доказательности, поэтому данная рекомендация основана на консенсусе и нуждается в дальнейшем изучении [56].

Профилактика открытых травм органа зрения у детей

Несмотря на то, что большинство детских травм можно предотвратить, первичная профилактика ОТГ у детей представляет собой сложную задачу. В силу того, что дети непоседливы, любопытны, не в полной мере способны рассчитывать риски, существенно снизить частоту ОТГ невозможно. Пожалуй, единственная стратегия, которая себя оправдала, – это широкое внедрение защитных очков в спорте и при активных видах отдыха [33]. Авторами предложены и другие методы профилактики: информирование родителей о необходимости присмотра за детьми, обучение самих детей, но их эффективность и целесообразность использования остаются сегодня недоказанными.

Вторичная профилактика основывается на снижении частоты осложнений ОТГ, которая достигается сокращением времени оказания специализированной помощи травмированным детям, однако это тоже является сложной задачей. Основные проблемы – отсутствие доступности специализированной помощи странах с ограниченными ресурсами здравоохранения и ограниченная информированность родителей травмированных детей о необходимости быстрого оказания помощи [57].

Литература:

1. Банта Дж.Т. *Травма глаза* : пер. с англ. Москва: Медицинская литература; 2013.
2. Hoskin AK, Mackey DA, Keay L, Agrawal R, Watson S. Eye Injuries across history and the evolution of eye protection. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(6):637-643. <https://doi.org/10.1111/aos.14086>
3. Barry RJ, Sii F, Bruynseels A, Abbott J, Blanch RJ, MacEwen CJ, Shah P. The UK Paediatric Ocular Trauma Study 3 (POTS3): clinical features and initial management of injuries. *Clin Ophthalmol.* 2019;13:1165-1172. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S201900>
4. Sii F, Barry RJ, Abbott J, Blanch RJ, MacEwen CJ, Shah P. The UK Paediatric Ocular Trauma Study 2 (POTS2) : demographics and mechanisms of injuries. *Clin Ophthalmol.* 2018;12:105-111. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S155611>
5. Петраевский А.В., Гндоян И.А., Тришкин К.С., Виноградов А.Р. Глазной травматизм в Российской Федерации. *Вестник офтальмологии.* 2018;4:80-83. <https://doi.org/10.17116/oftalma201813404180>
6. Swain T, McGwin GJr. The Prevalence of Eye Injury in the United States, Estimates from a Meta-Analysis. *Ophthalmic Epidemiol.* 2020;27(3):186-193. <https://doi.org/10.1080/09286586.2019.1704794>
7. WHO. Regional Office for South-East Asia. *VISION 2020*. Report of the Expert Group Meeting New Delhi, India, 19-20 December 2007. WHO Regional Office for South-East Asia, 2009. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206523> (Accessed: 23 July, 2021).
8. Shah SM, Shah MA, Singh R, Rathod C, Khanna R. A prospective cohort study on the epidemiology of ocular trauma associated with closed-globe injuries in pediatric age group. *Indian J Ophthalmol.* 2020;68(3):500-503. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_463_19
9. Kyriakaki ED, Symvoulakis EK, Chlouverakis G, Detorakis ET. Causes, occupational risk and socio-economic determinants of eye injuries: a literature review. *Med Pharm Rep.* 2021;94(2):131-144. <https://doi.org/10.15386/mpr-1761>
10. Wang W, Zhou Y, Zeng J, Shi M, Chen B. Epidemiology and clinical characteristics of patients hospitalized for ocular trauma in

- South-Central China. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(6):e503-e510. <https://doi.org/10.1111/aos.13438>
11. Kwaku Tetteh KK, Owusu R, Axame WK. Prevalence and Factors Influencing Eye Injuries among Welders in Accra, Ghana. *Adv Prev Med.* 2020;2020:2170247. <https://doi.org/10.1155/2020/2170247>
12. Morikawa S, Okamoto Y, Okamoto F, Inomoto N, Ishikawa H, Harimoto K, Ueda T, Sakamoto T, Oshika T; Japan-Clinical Research of Study (J-CREST) group. Clinical characteristics and outcomes of fall-related open globe injuries in Japan. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2018;256(7):1347-1352. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3959-z>
13. Gharaibeh A, Savage HI, Scherer RW, Goldberg MF, Lindsley K. Medical interventions for traumatic hyphema. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1(1):CD005431. <https://doi.org/10.1002/14651858>
14. Петраевский А.В., Гндоян И.А., Тришкин К.С., Виноградов А.Р. Современные тенденции в глазном травматизме на основе анализа его показателей в Волгоградской области за 2013-2015 годы. *Российский офтальмологический журнал.* 2017;10(4):39-47.
15. Орлова Н.А., Гаврилова Т.В., Собянин Н.А. Характеристика травм органа зрения экстренно госпитализированных взрослых лиц Пермского края. *The EYE ГЛАЗ.* 2020;22(3):19-22. <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2020-3-19-22>
16. Singh S, Sharma B, Kumar K, Dubey A, Ahirwar K. Epidemiology, clinical profile and factors, predicting final visual outcome of pediatric ocular trauma in a tertiary eye care center of Central India. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(11):1192-1197. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_375_17
17. Pereira RM, Paschoalato MB, Peixoto AO, Marson FAL, Fraga AMA. Epidemiology of Ocular Trauma in a Pediatric Referral Unit, Sao Paulo, Brazil. *Indian Pediatr.* 2021;58(6):589-590. <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2247-x>
18. Jolly R, Arjunan M, Theodorou M, Dahlmann-Noor AH. Eye injuries in children - incidence and outcomes: An observational study at a dedicated children's eye casualty. *Eur J Ophthalmol.* 2019;29(5):499-503. <https://doi.org/10.1177/1120672118803512>
19. Puodžiūvienė E, Jokūbauskienė G, Vievėsyte M, Asselineau K. A five-year retrospective study of the epidemiological characteristics and visual outcomes of pediatric ocular trauma. *BMC Ophthalmol.* 2018;18(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0676-7>
20. Bućan K, Matas A, Lovrić JM, Batistić D, Pleština Borjan I, Puljak L, Bućan I. Epidemiology of ocular trauma in children requiring hospital admission: a 16-year retrospective cohort study. *J Glob Health.* 2017;7(1):010415. <https://doi.org/10.7189/jogh.07.010415>
21. Ahmadzadeh A, Larsen M, Jacobsen N, Soliman W. Risk of pecking injury of the eye when children and chickens roam together. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(7):e902-e903. <https://doi.org/10.1111/aos.13761>
22. Rishi E, Rishi P. Intraocular inflammation in a case of bee sting injury. *GMS Ophthalmol Cases.* 2018;8:Doc02. <https://doi.org/10.3205/oc000084>
23. Read DJ, Bradbury R, Yeboah E. Firework-related injury in the Top End: a 16-year review. *ANZ J Surg.* 2017;87(12):1030-1034. <https://doi.org/10.1111/ans.14182>
24. Wusiman P, Maimaituerxun B, Guli, Saimaiti A, Moming A. Epidemiology and Pattern of Oral and Maxillofacial Trauma. *J Craniofac Surg.* 2020;31(5):e517-e520. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006719>
25. Rêgo ICQ, Vilarinho SMM, Rodrigues CKF, Correia PVAR, Junqueira JLC, Oliveira LB. Oral and cranio-maxillofacial trauma in children and adolescents in an emergency setting at a Brazilian hospital. *Dent Traumatol.* 2020;36(2):167-173. <https://doi.org/10.1111/edt.12515>
26. Guo Y, Liu Y, Xu H, Zhao Z, Gan D. Characteristics of paediatric patients hospitalised for eye trauma in 2007-2015 and factors related to their visual outcomes. *Eye (Lond).* 2021;35(3):945-951. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1002-1>
27. Boret C, Brehin C, Cortey C, Chanut M, Houzé-Cerfon CH, Soler V, Claudet I. Pediatric ocular trauma: Characteristics and outcomes among a French cohort (2007-2016). *Arch Pediatr.* 2020;27(3):128-134. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.01.002>
28. Ferguson RA, Sung J, McKelvie J. New Zealand childhood ocular trauma study: Analysis of 75 601 cases of ocular injury from 2007 to 2016. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019;47(6):718-725. <https://doi.org/10.1111/ceo.13489>
29. Batur M, Seven E, Akaltun MN, Tekin S, Yasar T. Epidemiology of Open Globe Injury in Children. *J Craniofac Surg.* 2017;28(8):1976-1981. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000004033>
30. Shrestha SM, Anthony CL, Justin GA, Thapa M, Shrestha JB, Khatri A, Hoskin AK, Agrawal R. Factors affecting final functional outcomes in open-globe injuries and use of ocular trauma score as a predictive tool in Nepalese population. *BMC Ophthalmol.* 2021;21(1):69. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-01819-4>
31. Xue C, Yang LC, Kong YC. Application of pediatric ocular trauma score in pediatric open globe injuries. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(7):1097-1101. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.07.13>
32. Zafar S, Canner JK, Mir T, Srikumaran D, Channa R, Goldberg MF, Thorne J, Woret FA. Epidemiology of Hyphema-Related Emergency Department Visits in The United States Between 2006 and 2015. *Ophthalmic Epidemiol.* 2019;26(3):208-215. <https://doi.org/10.1080/09286586.2019.1579917>
33. Haavisto AK, Sahraravand A, Puska P, Leivo T. Toy gun eye injuries - eye protection needed Helsinki ocular trauma study. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(4):430-434. <https://doi.org/10.1111/aos.13948>
34. Liu X, Wang L, Yang F, Xie J, Zhao J, Liu Z, Su G, Yang L. Surgical management and outcomes of pediatric open globe injuries requiring vitrectomy. *Eur J Ophthalmol.* 2021;11206721211000648. <https://doi.org/10.1177/11206721211000648>
35. Boese EA, Karr DJ, Chiang MF, Kopplin LJ. Visual acuity recovery following traumatic hyphema in a pediatric population. *J AAPOS.* 2018;22(2):115-118. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.11.004>
36. Genadry KC, Shrock C, O'Shea D, Vatsa R, Shah AS, Gise R, Lipsett SC. Traumatic Hyphema. *J Emerg Med.* 2021;10:S0736-4679(21)00617-X. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed>
37. Takkar B, Venkatesh P, Gaur N, Garg SP, Vohra R, Ghose S. Patterns of uveitis in children at the apex institute for eye care in India: analysis and review of literature. *Int Ophthalmol.* 2018;38(5):2061-2068. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0700-6>
38. Thureau S. Childhood Uveitis. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020;237(10):1177-1186. <https://doi.org/10.1055/a-1252-5281>
39. Treumer F, Roeder J. Glaskörperblutung – Wie lange kann man abwarten? [Vitreous body hemorrhage-How long can one wait?]. *Ophthalmologe.* 2020;117(9):866-870. <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01112-7>
40. Felfeli T, Mireskandari K, Ali A. Long-term outcomes of pediatric traumatic cataracts and retinal detachments due to self-inflicted injuries. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(1):271-276. <https://doi.org/10.1177/1120672120926452>
41. Sul S, Gurelik G, Korkmaz S, Ozdek S, Hasanreisoglu B. Pediatric Traumatic Retinal Detachments: Clinical Characteristics and Outcomes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48(2):143-150. <https://doi.org/10.3928/23258160-20170130-08>
42. Yaşa D, Erdem ZG, Ürdem U, Demir G, Demircan A, Alkin Z. Pediatric Traumatic Retinal Detachment: Clinical Features, Prognostic Factors, and Surgical Outcomes. *J Ophthalmol.* 2018;2018:9186237. <https://doi.org/10.1155/2018/9186237>
43. Bales T, Ogden T, Sandhu HS. Clinical, radiographic, and intraoperative risk factors for retinal detachment after open globe injury. *Int Ophthalmol.* 2021;41(3):815-823. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01635-7>
44. Orban M, Islam YF, Haddock LJ. Timing and Outcomes of Vitreo-retinal Surgery after Traumatic Retinal Detachment. *J Ophthalmol.* 2016;2016:4978973. <https://doi.org/10.1155/2016/4978973>
45. Kuhn F, Morris R. Early vitrectomy for severe eye injuries. *Eye (Lond).* 2021;35(5):1288-1289. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01308-w>
46. He Y, Zhang L, Wang F, Zhu M, Wang Y, Liu Y. Timing influence on outcomes of vitrectomy for open-globe injury: A Prospective Randomized Comparative Study. *Retina.* 2020;40(4):725-734. <https://doi.org/10.1097/IAE.00000000000002447>
47. Tabatabaei SA, Khameneh EA, Soleimani M, Baramaki A. Open globe injuries in children under 7 years referred to a tertiary center in Iran from 2006 to 2016. *Eye (Lond).* 2021;35(4):1235-1239. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1023-9>
48. Fekih O, Touati M, Zgolli HM, Mabrouk S, Said OH, Zeghal I,

- Nacef L. Corps étranger intraoculaire et endophtalmie: facteurs de risque et prise en charge [Intraocular foreign body and endophthalmitis: risk factors and management]. *Pan Afr Med J*. 2019;33:258. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.258.18554>
49. Maitray A, Rishi E, Rishi P, Gopal L, Bhende P, Ray R, Therese KL. Endogenous endophthalmitis in children and adolescents: Case series and literature review. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(6):795-800. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_710_18
 50. Mayouego Kouam J, Epée E, Azria S, Enyama D, Omgbwa Eballe A, Ebana Mvogo C, Cherifi M. Aspects épidémiologiques cliniques et thérapeutiques des traumatismes oculaires de l'enfant dans un service d'urgences ophtalmologiques en Île-de-France [Epidemiological, clinical and therapeutic features of pediatric ocular injuries in an eye emergency unit in Île-de-France]. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(8):743-51. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2015.04.009>
 51. Van TTK, Hon DN, Anh NTN, Anh BTV, Quyet D, Thai TV, Nga VT, Bac ND. Clinical and Microbiological Features of Pediatric Endophthalmitis After Open Globe Injury in the North of VietNam. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7(24):4306-4310. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.380>
 52. Watanachai N, Choovuthayakorn J, Chokesuwattanaskul S, Photcharongsakul C, Wongsirimeteekul P, Phinyo P, Chaikitmongkol V, Kunavisarut P, Supreeyathitikul P, Patikulsila D. Risk factors and outcomes of post-traumatic endophthalmitis: a retrospective single-center study. *J Ophthalmic Inflamm Infect*. 2021;11(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12348-021-00254-2>
 53. Venkatesh R, Dave AP, Gurav P, Agrawal M. Post-traumatic endophthalmitis in children. *Nepal J Ophthalmol*. 2019;11(21):55-63. <https://doi.org/10.3126/nepjoph.v11i1.25419>
 54. Durrani AF, Zhao PY, Zhou Y, Huvard M, Azzouz L, Keil JM, Armenti ST, Dedania VS, Musch DC, Zacks DN. Risk Factors for Endophthalmitis Following Open Globe Injuries: A 17-Year Analysis. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:2077-2087. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S307718>
 55. Kim CH, Chen MF, Coleman AL. Adjunctive steroid therapy versus antibiotics alone for acute endophthalmitis after intraocular procedure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD012131. <https://doi.org/10.1002/14651858>
 56. Shroff D, Gupta P, Gupta C, Atri N, Dutta R, Shroff C. Hybrid 20/23-G pars plana vitrectomy in endophthalmitis and trauma: a strategic approach. *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(1):94-97. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000988>
 57. Supreeyathitikul P, Chokesuwattanaskul S, Choovuthayakorn J, Patikulsila D, Watanachai N, Kunavisarut P, Chaikitmongkol V. Epidemiology and Outcomes Following Open Globe Injury in Agricultural Region, an 11-Year Experience. *Ophthalmic Epidemiol*. 2020;27(4):246-251. <https://doi.org/10.1080/09286586.2020.1716381>

References:

1. Bant JT. *Eye trauma* : lane. Moscow : Medical Literature; 2013. (In Russ).
2. Hoskin AK, Mackey DA, Keay L, Agrawal R, Watson S. Eye Injuries across history and the evolution of eye protection. *Acta Ophthalmol*. 2019;97(6):637-643. <https://doi.org/10.1111/aos.14086>
3. Barry RJ, Sii F, Bruynseels A, Abbott J, Blanch RJ, MacEwen CJ, Shah P. The UK Paediatric Ocular Trauma Study 3 (POTS3): clinical features and initial management of injuries. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1165-1172. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S201900>
4. Sii F, Barry RJ, Abbott J, Blanch RJ, MacEwen CJ, Shah P. The UK Paediatric Ocular Trauma Study 2 (POTS2) : demographics and mechanisms of injuries. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:105-111. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S155611>
5. Petraevsky AV, Gndoyan IA, Trishkin KS, Vinogradov AR. Eye injuries in the Russian Federation. *Bulletin of Ophthalmology*. 2018;4:80-83. (In Russ). <https://doi.org/10.17116/oftalma201813404180>
6. Swain T, McGwin GJr. The Prevalence of Eye Injury in the United States, Estimates from a Meta-Analysis. *Ophthalmic Epidemiol*. 2020;27(3):186-193. <https://doi.org/10.1080/09286586.2019.1704794>
7. WHO. Regional Office for South-East Asia. *VISION 2020*. Report of the Expert Group Meeting New Delhi, India, 19-20 December 2007. WHO Regional Office for South-East Asia, 2009. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206523> (Accessed: 23 July, 2021).
8. Shah SM, Shah MA, Singh R, Rathod C, Khanna R. A prospective cohort study on the epidemiology of ocular trauma associated with closed-globe injuries in pediatric age group. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(3):500-503. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_463_19
9. Kyriakaki ED, Symvoulakis EK, Chlouverakis G, Detorakis ET. Causes, occupational risk and socio-economic determinants of eye injuries: a literature review. *Med Pharm Rep*. 2021;94(2):131-144. <https://doi.org/10.15386/mpr-1761>
10. Wang W, Zhou Y, Zeng J, Shi M, Chen B. Epidemiology and clinical characteristics of patients hospitalized for ocular trauma in South-Central China. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(6):e503-e510. <https://doi.org/10.1111/aos.13438>
11. Kwaku Tetteh KK, Owusu R, Axame WK. Prevalence and Factors Influencing Eye Injuries among Welders in Accra, Ghana. *Adv Prev Med*. 2020;2020:2170247. <https://doi.org/10.1155/2020/2170247>
12. Morikawa S, Okamoto Y, Okamoto F, Inomoto N, Ishikawa H, Harimoto K, Ueda T, Sakamoto T, Oshika T; Japan-Clinical Research of Study (J-CREST) group. Clinical characteristics and outcomes of fall-related open globe injuries in Japan. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(7):1347-1352. <https://doi.org/10.1007/s00417-018-3959-z>
13. Gharaibeh A, Savage HI, Scherer RW, Goldberg MF, Lindsley K. Medical interventions for traumatic hyphema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD005431. <https://doi.org/10.1002/14651858>
14. Petrayevsky AV, Gndoyan IA, Trishkin KS, Vinogradov AR. Current tendencies in ocular traumatism revealed by the analysis of its parameters among the population of Volgograd region in 2013-2015. *Russian Ophthalmological Journal*. 2017;10(4):39-47. (In Russ).
15. Orlova NA, Gavrilova TV, Sobyanin NA. Characteristics of eye injuries in urgently hospitalized adults of the Perm Territory. *The EYE EYE*. 2020;22(3):19-22. (In Russ). <https://doi.org/10.33791/2222-4408-2020-3-19-22>
16. Singh S, Sharma B, Kumar K, Dubey A, Ahirwar K. Epidemiology, clinical profile and factors, predicting final visual outcome of pediatric ocular trauma in a tertiary eye care center of Central India. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(11):1192-1197. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_375_17
17. Pereira RM, Paschoalato MB, Peixoto AO, Marson FAL, Fraga AMA. Epidemiology of Ocular Trauma in a Pediatric Referral Unit, Sao Paulo, Brazil. *Indian Pediatr*. 2021;58(6):589-590. <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2247-x>
18. Jolly R, Arjunan M, Theodorou M, Dahlmann-Noor AH. Eye injuries in children - incidence and outcomes: An observational study at a dedicated children's eye casualty. *Eur J Ophthalmol*. 2019;29(5):499-503. <https://doi.org/10.1177/1120672118803512>
19. Puodžiuvienė E, Jokūbauskienė G, Vieversytė M, Asselineau K. A five-year retrospective study of the epidemiological characteristics and visual outcomes of pediatric ocular trauma. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):10. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0676-7>
20. Bučan K, Matas A, Lovrić JM, Batistić D, Pleština Borjan I, Puljak L, Bučan I. Epidemiology of ocular trauma in children requiring hospital admission: a 16-year retrospective cohort study. *J Glob Health*. 2017;7(1):010415. <https://doi.org/10.7189/jogh.07.010415>
21. Ahmadzadeh A, Larsen M, Jacobsen N, Soliman W. Risk of pecking injury of the eye when children and chickens roam together. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(7):e902-e903. <https://doi.org/10.1111/aos.13761>
22. Rishi E, Rishi P. Intraocular inflammation in a case of bee sting injury. *GMS Ophthalmol Cases*. 2018;8:Doc02. <https://doi.org/10.3205/oc000084>
23. Read DJ, Bradbury R, Yeboah E. Firework-related injury in the

- Top End: a 16-year review. *ANZ J Surg.* 2017;87(12):1030-1034. <https://doi.org/10.1111/ans.14182>
24. Wusiman P, Maimaituerxun B, Guli, Saimaiti A, Moming A. Epidemiology and Pattern of Oral and Maxillofacial Trauma. *J Craniofac Surg.* 2020;31(5):e517-e520. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000006719>
 25. Rêgo ICQ, Vilarinho SMM, Rodrigues CKF, Correia PVAR, Junqueira JLC, Oliveira LB. Oral and cranio-maxillofacial trauma in children and adolescents in an emergency setting at a Brazilian hospital. *Dent Traumatol.* 2020;36(2):167-173. <https://doi.org/10.1111/edt.12515>
 26. Guo Y, Liu Y, Xu H, Zhao Z, Gan D. Characteristics of paediatric patients hospitalised for eye trauma in 2007-2015 and factors related to their visual outcomes. *Eye (Lond).* 2021;35(3):945-951. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1002-1>
 27. Boret C, Brehin C, Cortey C, Chanut M, Houzé-Cerfon CH, Soler V, Claudet I. Pediatric ocular trauma: Characteristics and outcomes among a French cohort (2007-2016). *Arch Pediatr.* 2020;27(3):128-134. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2020.01.002>
 28. Ferguson RA, Sung J, McKelvie J. New Zealand childhood ocular trauma study: Analysis of 75 601 cases of ocular injury from 2007 to 2016. *Clin Exp Ophthalmol.* 2019;47(6):718-725. <https://doi.org/10.1111/ceo.13489>
 29. Batur M, Seven E, Akaltun MN, Tekin S, Yasar T. Epidemiology of Open Globe Injury in Children. *J Craniofac Surg.* 2017;28(8):1976-1981. <https://doi.org/10.1097/SCS.00000000000004033>
 30. Shrestha SM, Anthony CL, Justin GA, Thapa M, Shrestha JB, Khatri A, Hoskin AK, Agrawal R. Factors affecting final functional outcomes in open-globe injuries and use of ocular trauma score as a predictive tool in Nepalese population. *BMC Ophthalmol.* 2021;21(1):69. doi.org/10.1186/s12886-021-01819-4
 31. Xue C, Yang LC, Kong YC. Application of pediatric ocular trauma score in pediatric open globe injuries. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(7):1097-1101. <https://doi.org/10.18240/ijo.2020.07.13>
 32. Zafar S, Canner JK, Mir T, Sriksamaran D, Channa R, Goldberg MF, Thorne J, Woreta FA. Epidemiology of Hyphema-Related Emergency Department Visits in The United States Between 2006 and 2015. *Ophthalmic Epidemiol.* 2019;26(3):208-215. <https://doi.org/10.1080/09286586.2019.1579917>
 33. Haavisto AK, Sahraravand A, Puska P, Leivo T. Toy gun eye injuries - eye protection needed Helsinki ocular trauma study. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(4):430-434. <https://doi.org/10.1111/aos.13948>
 34. Liu X, Wang L, Yang F, Xie J, Zhao J, Liu Z, Su G, Yang L. Surgical management and outcomes of pediatric open globe injuries requiring vitrectomy. *Eur J Ophthalmol.* 2021;11206721211000648. <https://doi.org/10.1177/11206721211000648>
 35. Boese EA, Karr DJ, Chiang MF, Kopplin LJ. Visual acuity recovery following traumatic hyphema in a pediatric population. *J AAPOS.* 2018;22(2):115-118. <https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2017.11.004>
 36. Genadry KC, Shrock C, O'Shea D, Vatsa R, Shah AS, Gise R, Lipsett SC. Traumatic Hyphema. *J Emerg Med.* 2021;10:S0736-4679(21)00617-X. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed>
 37. Takkar B, Venkatesh P, Gaur N, Garg SP, Vohra R, Ghose S. Patterns of uveitis in children at the apex institute for eye care in India: analysis and review of literature. *Int Ophthalmol.* 2018;38(5):2061-2068. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0700-6>
 38. Thureau S. Childhood Uveitis. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2020;237(10):1177-1186. <https://doi.org/10.1055/a-1252-5281>
 39. Treumer F, Roider J. Glaskörperblutung – Wie lange kann man abwarten? [Vitreous body hemorrhage-How long can one wait?]. *Ophthalmologe.* 2020;117(9):866-870. <https://doi.org/10.1007/s00347-020-01112-7>
 40. Felfeli T, Mireskandari K, Ali A. Long-term outcomes of pediatric traumatic cataracts and retinal detachments due to self-inflicted injuries. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(1):271-276. <https://doi.org/10.1177/1120672120926452>
 41. Sul S, Gurelik G, Korkmaz S, Ozdek S, Hasanreisoglu B. Pediatric Traumatic Retinal Detachments: Clinical Characteristics and Outcomes. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48(2):143-150. <https://doi.org/10.3928/23258160-20170130-08>
 42. Yaşa D, Erdem ZG, Ürdem U, Demir G, Demircan A, Alkin Z. Pediatric Traumatic Retinal Detachment: Clinical Features, Prognostic Factors, and Surgical Outcomes. *J Ophthalmol.* 2018;2018:9186237. <https://doi.org/10.1155/2018/9186237>
 43. Bales T, Ogden T, Sandhu HS. Clinical, radiographic, and intraoperative risk factors for retinal detachment after open globe injury. *Int Ophthalmol.* 2021;41(3):815-823. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01635-7>
 44. Orban M, Islam YF, Haddock LJ. Timing and Outcomes of Vitreoretinal Surgery after Traumatic Retinal Detachment. *J Ophthalmol.* 2016;2016:4978973. <https://doi.org/10.1155/2016/4978973>
 45. Kuhn F, Morris R. Early vitrectomy for severe eye injuries. *Eye (Lond).* 2021;35(5):1288-1289. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01308-w>
 46. He Y, Zhang L, Wang F, Zhu M, Wang Y, Liu Y. Timing influence on outcomes of vitrectomy for open-globe injury: A Prospective Randomized Comparative Study. *Retina.* 2020;40(4):725-734. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002447>
 47. Tabatabaei SA, Khameneh EA, Soleimani M, Baramaki A. Open globe injuries in children under 7 years referred to a tertiary center in Iran from 2006 to 2016. *Eye (Lond).* 2021;35(4):1235-1239. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1023-9>
 48. Fekih O, Touati M, Zgolli HM, Mabrouk S, Said OH, Zeghal I, Nacef L. Corps étranger intraoculaire et endophtalmie: facteurs de risque et prise en charge [Intraocular foreign body and endophthalmitis: risk factors and management]. *Pan Afr Med J.* 2019;33:258. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.258.18554>
 49. Maitray A, Rishi E, Rishi P, Gopal L, Bhende P, Ray R, Therese KL. Endogenous endophthalmitis in children and adolescents: Case series and literature review. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(6):795-800. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_710_18
 50. Mayouego Kouam J, Epée E, Azria S, Enyama D, Ombwa Eballe A, Ebana Mvogo C, Cherif M. Aspects épidémiologiques cliniques et thérapeutiques des traumatismes oculaires de l'enfant dans un service d'urgences ophtalmologiques en Île-de-France [Epidemiological, clinical and therapeutic features of pediatric ocular injuries in an eye emergency unit in Île-de-France]. *J Fr Ophtalmol.* 2015;38(8):743-51. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2015.04.009>
 51. Van TTK, Hon DN, Anh NTN, Anh BTV, Quyet D, Thai TV, Nga VT, Bac ND. Clinical and Microbiological Features of Pediatric Endophthalmitis After Open Globe Injury in the North of VietNam. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(24):4306-4310. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.380>
 52. Watanachai N, Choovuthayakorn J, Chokesuwattanaskul S, Photcharapongsakul C, Wongsirimateekul P, Phinyo P, Chaikitmongkol V, Kunavisarut P, Supreeyathitkul P, Patikulsila D. Risk factors and outcomes of post-traumatic endophthalmitis: a retrospective single-center study. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2021;11(1):22. <https://doi.org/10.1186/s12348-021-00254-2>
 53. Venkatesh R, Dave AP, Gurav P, Agrawal M. Post-traumatic endophthalmitis in children. *Nepal J Ophthalmol.* 2019;11(21):55-63. <https://doi.org/10.3126/nepjoph.v11i1.25419>
 54. Durrani AF, Zhao PY, Zhou Y, Huvarid M, Azzouz L, Keil JM, Armenti ST, Dedania VS, Musch DC, Zacks DN. Risk Factors for Endophthalmitis Following Open Globe Injuries: A 17-Year Analysis. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:2077-2087. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S307718>
 55. Kim CH, Chen MF, Coleman AL. Adjunctive steroid therapy versus antibiotics alone for acute endophthalmitis after intraocular procedure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):CD012131. <https://doi.org/10.1002/14651858>
 56. Shroff D, Gupta P, Gupta C, Atri N, Dutta R, Shroff C. Hybrid 20/23-G pars plana vitrectomy in endophthalmitis and trauma: a strategic approach. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28(1):94-97. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000988>
 57. Supreeyathitkul P, Chokesuwattanaskul S, Choovuthayakorn J, Patikulsila D, Watanachai N, Kunavisarut P, Chaikitmongkol V. Epidemiology and Outcomes Following Open Globe Injury in Agricultural Region, an 11-Year Experience. *Ophthalmic Epidemiol.* 2020;27(4):246-251. <https://doi.org/10.1080/09286586.2020.1716381>

Сведения об авторах

Громакина Елена Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: концепция статьи, написание статьи
ORCID: 0000-0002-1046-4939

Комилдзжон Махмаджонович Саиджамолов, врач-офтальмолог, заведующий детским отделением ГУ «Национальный медицинский центр Республики Таджикистан» (734026, Таджикистан, г. Душанбе, ул. И. Сомони, д. 59).

Вклад в статью: анализ данных, написание статьи.
ORCID: 0000-0002- 6596-2791

Тюнина Наталья Владимировна, заместитель главного врача по офтальмологии ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650000, Россия, Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22а).

Вклад в статью: концепция, написание статьи.
ORCID: 0000-0003-1614-1804

Мозес Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по науке ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650000, Россия, Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22а).

Вклад в статью: анализ литературы, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-3269-9018

Мозес Кира Борисовна, главный специалист ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева» (650000, Россия, Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22а).

Вклад в статью: утверждение окончательной версии статьи для публикации.
ORCID: 0000-0003-2906-6217

Статья поступила: 29.09.2021 г.

Принята в печать: 30.11.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Elena V. Gromakina, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study, wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-1046-4939

Dr. Komildzhon M. Saidzhamolov, MD, Head of the Pediatric Ophthalmology Unit, National Medical Center of the Republic of Tajikistan (59, I. Somoni Street, Dushanbe, 734026, Republic of Tajikistan).

Contribution: performed the data analysis, wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002- 6596-2791

Dr. Natalia V. Tyunina, MD, Deputy Chief Physician for Ophthalmology, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, 650000, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study, wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-1614-1804

Prof. Vadim G. Moses, MD, DSc, Professor, Chief Scientific Officer, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: performed the literature search and analysis; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-3269-9018

Dr. Kira B. Moses, MD, Deputy Chief Physician, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital (22, Oktyabrskiy Prospekt, Kemerovo, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-2906-6217

Received: 29.09.2021

Accepted: 30.11.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-142-150>

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В ПРАКТИКЕ СОВРЕМЕННЫХ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ. ЧАСТЬ I: ИСТОРИЯ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЦИТОГЕНЕТИКИ ЧЕЛОВЕКА

ВОЛКОВ А.Н.*, НАЧЕВА Л.В.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цитогенетика является важным научно-практическим разделом генетики человека. В ее задачи, в числе прочего, входит изучение структуры отдельных хромосом и их полного набора, кариотипа. Цитогенетические методы нашли широкое применение в фундаментальных биологических исследованиях при изучении организации, активности и эволюции наследственного аппарата клетки. Анализ состояния и структуры хромосом в различных условиях открывает возможность для изучения физиологических процессов, протекающих в клетке в норме и при патологии. Наоборот, частота и спектр хромосомных аномалий могут служить индикатором мутагенного воздействия на клетку и организм в целом.

В медицине исследование хромосом является незаменимым методом установления генетических причин ряда заболеваний и функциональных нарушений у человека на разных этапах онтогенеза. Геномные и хромосомные мутации являются распространенной причиной возникновения пороков развития в раннем неонатальном периоде, снижения репродуктивной функции, аномального течения беременности. Генетический скрининг хромосомных аномалий и пороков развития плода является мощ-

ным инструментом для снижения генетического груза в популяциях человека, уменьшения материальной, психологической и социальной нагрузки на отдельно взятую семью и общество. Предлагаемая статья начинает цикл лекций о цитогенетике человека, ее теоретических основах и практическом применении в медико-биологических исследованиях. Она познакомит читателей с краткой историей науки, теоретическими принципами, лежащими в основе цитогенетического исследования, и техникой проведения таких исследований. Обсуждается строение хромосом человека, их классификация и структура нормального кариотипа человека. Лекция ориентирована, прежде всего, на студентов медико-биологических специальностей, молодых специалистов, планирующих использовать в своей практической деятельности цитогенетические методы исследований, и врачей, сталкивающихся с необходимостью анализировать и интерпретировать результаты цитогенетического анализа.

Ключевые слова: цитогенетика человека, хромосомы, кариотип, мутации

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Волков А.Н., Начева Л.В. Цитогенетические методы в практике современных медико-биологических исследований. Часть I: История и теоретические основы цитогенетики человека. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2021;6(4): 142-150. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-142-150>

*Корреспонденцию адресовать:

Волков Алексей Николаевич, 650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, E-mail: volkov_alex@rambler.ru

© Волков А.Н., Начева Л.В.

LECTURES

CYTOGENETIC TECHNIQUES IN CURRENT BIOMEDICAL RESEARCH. PART I: HISTORY AND THEORETICAL BASIS OF HUMAN CYTOGENETICS

ALEXEY N. VOLKOV**, LYUBOV V. NACHEVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Cytogenetics is an essential part of human genetics which studies the structure of chromosomes and their collection which is called karyotype. Cytogenetic techniques are employed while interrogating DNA organisation and compaction. Analysis of the chromosomal structure contributes to uncovering the molecular basis of various cellular processes in normal and pathological conditions. Furthermore, spectrum and frequency of chromosome abnormalities serves as an indicator of mutagenic effects. Cytogenetic techniques became indispensable for discovering the genetic causes of human diseases at different stages of ontogenesis. Genetic abnormalities are a common cause of impaired reproductive function, abnormal pregnancy, and neonatal malformations. Genetic screen-

ing for chromosomal abnormalities and congenital anomalies is a powerful tool for reducing the genetic load in human populations as well as disease, psychological and social burden on families and societies. This paper begins the cycle of lectures on molecular basis of human cytogenetics, cytogenetic techniques, and the corresponding research and clinical applications. The lecture is primarily aimed at biomedical students and physicians who often have an unmet need to analyse and interpret the results of cytogenetic analyses.

Keywords: human cytogenetics, chromosomes, karyotype, mutations

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

[◀ English](#)

For citation:

Alexey N. Volkov, Lyubov V. Nacheva. Cytogenetic techniques in current biomedical research. Part I: History and theoretical basis of human cytogenetics. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2021;6(4): 142-150. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2021-6-4-142-150>

**Corresponding author:

Dr. Alexey N. Volkov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, E-mail: volkov_alex@rambler.ru

© Alexey N. Volkov and Lyubov V. Nacheva

Введение

Количество и морфологические особенности хромосом типичной клетки живого объекта составляют одну из фундаментальных биологических характеристик вида, называемую кариотипом. Исследование кариотипа человека является основной задачей цитогенетики. В наши дни, как и десятилетия назад, «золотым стандартом» цитогенетики человека остается микроскопический анализ препаратов метафазных хромосом. Цитогенетический анализ кариотипа человека незаменим при выявлении мутаций геномного и хромосомного типов. Использование разнообразных биологических материалов и техник культивирования клеток *in vitro*, разных способов фиксации и окрашивания препаратов позволяет выявлять в образцах

многочисленные числовые и структурные изменения хромосом [1–4].

Этот подход нашел широкое применение как в фундаментальных, так и в прикладных медико-биологических исследованиях. Сопоставление кариотипов человека и приматов стало значительной вехой в развитии теории эволюции и изучении происхождения нашего вида [5, 6]. Анализ спектральных характеристик мутаций при различных эндо- и экзогенных воздействиях на организм человека способствовал установлению мутагенности и канцерогенности ряда физических, химических и биологических агентов [7]. Использование клеточной культуры лимфоцитов как генетической тест-системы для скрининга и мониторинга мутагенного воздействия стало популярным исследователь-

ским методом в экологической генетике и генетической токсикологии [7–9].

Исследование кариотипа стало незаменимым методом установления генетических причин ряда заболеваний и функциональных нарушений у человека на разных этапах онтогенеза [4]. Наиболее частым поводом для назначения цитогенетического исследования является выявление пороков развития в раннем неонатальном периоде [2]. Хромосомные мутации являются распространенной причиной нарушения репродукции, что служит показанием для кариотипирования при супружеском бесплодии [10]. С другой стороны, численные и структурные аномалии хромосом обнаруживаются у более чем 70% спонтанных абортусов, что позволяет считать мутации важнейшей причиной самопроизвольного прерывания беременности в ранние сроки, а тест на их выявление – важной диагностической процедурой [11].

Отдельного упоминания заслуживает использование цитогенетического исследования в рамках скрининговых программ, что имеет отношение к обширным группам населения. Согласно действующим медицинским регламентам, беременные женщины Российской Федерации должны участвовать в процедуре пренатальной генетической диагностики для раннего выявления тяжелых пороков развития плода¹. В рамках скрининга для части женщин предусмотрена процедура цитогенетического исследования плодного материала с целью выявления генетических нарушений у плода. Результаты исследования доводятся до сведения женщины и ее врача, что позволяет своевременно принять решение о продолжении или прерывании беременности. Данная скрининговая программа является мощным инструментом для снижения генетического груза в популяциях человека, уменьшения материальной, психологической и социальной нагрузки на отдельно взятую семью и общество в целом [12, 13].

¹ Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»: Приказ Минздрава России от 20.10.2020 №1130н [Электронный ресурс] // Гарант: информационно-правовой портал. – URL: <https://base.garant.ru/74840123/> (дата обращения: 06.11.2021)

Предлагаемый цикл лекций познакомит читателей с теоретическими принципами, лежащими в основе цитогенетического исследования, техникой проведения таких исследований, их практической полезностью и ограничениями. Лекция ориентирована, прежде всего, на студентов медико-биологических специальностей, а также молодых специалистов, планирующих использовать цитогенетические методы в своей практической деятельности.

Краткая история становления цитогенетики человека

Первые попытки разработать методы приготовления препаратов хромосом человека предпринимались на стыке XIX–XX веков. При этом обычно осуществляли манипуляции с твердыми биологическими образцами с использованием хорошо отработанных к тому времени гистологических техник. Получаемые препараты не обладали достаточным качеством не только для исследования структуры хромосом, но и для простого подсчета их количества. Метафазные пластинки часто повреждались под влиянием давления или режущих инструментов, а хромосомы имели тенденцию к взаимному наложению и образованию больших хроматиновых комков. Кроме того, обнаружение в препарате делящихся клеток на нужной стадии клеточного цикла с хорошо визуализируемыми хромосомами было большой удачей [14].

Без малого два десятка опубликованных к 1920 году исследований демонстрировали непостоянные результаты. В большинстве случаев изученный кариотип человека имел заниженное хромосомное число, что, вероятно, связано с потерей части хромосом при манипуляциях. Заметной вехой в цитогенетике стали исследования Т. С. Пейнтера (Theophilus Shickel Painter). Изучая препараты тестикул человека, ученый не только показал, что мужской пол у *Homo sapiens* определяется наличием Y-хромосомы, но и с некоторой долей сомнения постулировал наличие 46 или 48 хромосом в нормальном мужском кариотипе [15].

Не вполне ясно, почему данная неопределенность не была разрешена вплоть до 50-х годов XX столетия. Даже в 1952 г., публикуя результаты своих цитогенетических исследований образцов культивируемой эмбриональной кожи и селезенки, Т. Хсу (Tao-Chih Hsu) выявляет 48(!) хромосом в кариотипе человека [16]. Настоящая заслуга ученого, однако, заключается

в оптимизации старой техники приготовления препаратов хромосом путем введения дополнительного этапа – гипотонической обработки клеток. Кратковременный гипотонический шок позволяет увеличить объем клетки и способствует разбросу хромосом на препаратах [17].

Другое важное техническое новшество одним из первых предложил Д. А. Леван (Johan Albert Levan) [18]. Для увеличения количества клеток, находящихся в стадии метафазы, оптимальной для цитогенетического анализа, в клеточную культуру добавлялся колхицин, нарушающий формирование веретена деления и препятствующий завершению клеточного цикла. Другим эффектом колхицина является повышение компактности хромосом и уменьшение вероятности их наложений. Комбинация двух ноу-хау (гипотонического шока и колхицина) при культивировании и фиксации клеток человека позволили ученым к середине 1950-х получить, наконец, цитогенетические препараты надлежащего для надежных исследований качества.

Приоритет точного подсчета хромосомного числа человека принадлежит Д. Х. Тио (Joe Hin Tjio), который в соавторстве с Д. А. Леваном опубликовал в 1956 г. в малоизвестном шведском журнале *Hereditas* статью под заголовком «The chromosome number of man» [19]. Для исследования были использованы клеточные культуры фибробластов легких, полученные от эмбрионов человека. В каждой из 261 проанализированной метафазной пластинки были обнаружены 46 хромосом (**рисунок 1**). Авторы даже предложили схематическую кариограмму хромосомного набора нескольких изученных клеток. И хотя Д. Х. Тио и Д. А. Леван были осторожны в выводах и допустили, что данный кариотип специфичен для изучаемого типа тканей, стало очевидным, что исследование заложило технологическую и идеологическую основу для новой цитогенетики человека.

Техника цитогенетического исследования

Как становится ясным из сказанного, для цитогенетического анализа хромосом человека в медико-биологических исследованиях могут использоваться различные типы клеток и тканей в зависимости от поставленных исследователем задач. Теоретически, пригодной является любая клетка организма, содержащая ядро. Однако в рутинной практике медицинской цитогенетической лаборатории в большинстве случа-

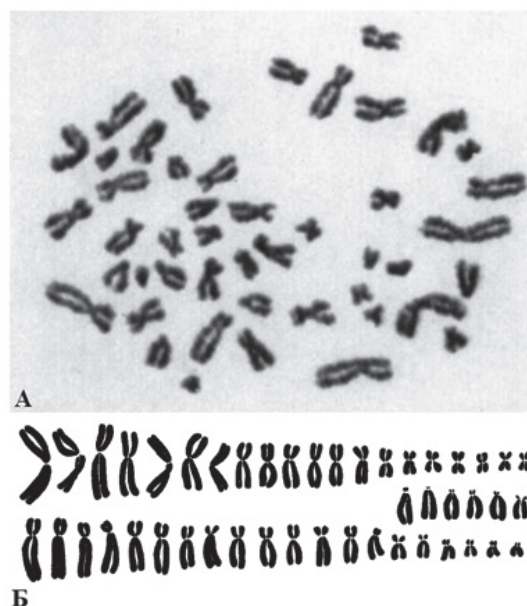


Рисунок 1.

Метафазная пластинка (А) и кариограмма хромосом человека (Б) по Д.Х. Тио [19].

Figure 1.

Metaphase plate (A) and karyogram of human chromosomes (B) according to J.H. Tjio [19].

ев анализируются хромосомы лейкоцитов крови, предварительно культивируемых *in vitro*. Основным преимуществом данного материала является доступность при минимальной травматичности и болезненности процедуры забора венозной крови [2, 7, 10].

Для стимуляции клеточного деления в культуру клеток цельной венозной крови вводят стимулятор клеточного деления – митоген. Эту функцию обычно выполняет растительный лектин фитогемагглютинин (ФГА), который, по-видимому, имитирует антигенную атаку на иммунные клетки. Для накопления достаточного количества лимфоцитов требуется 48–72 часа культивирования при 37°C в атмосфере с повышенным содержанием углекислого газа. За это время стимулированные клетки успевают пройти синтетическую стадию, и содержание молекул ДНК в них возрастает с 2с до 4с (**рисунок 2**). С этого момента каждая хромосома состоит из двух идентичных нитей, соединенных в области центромеры вплоть до начала анафазы. Цитогенетическое исследование хромосом возможно уже на стадии поздней профазы, однако максимальная компактность молекул достигается в метафазе [2, 20].

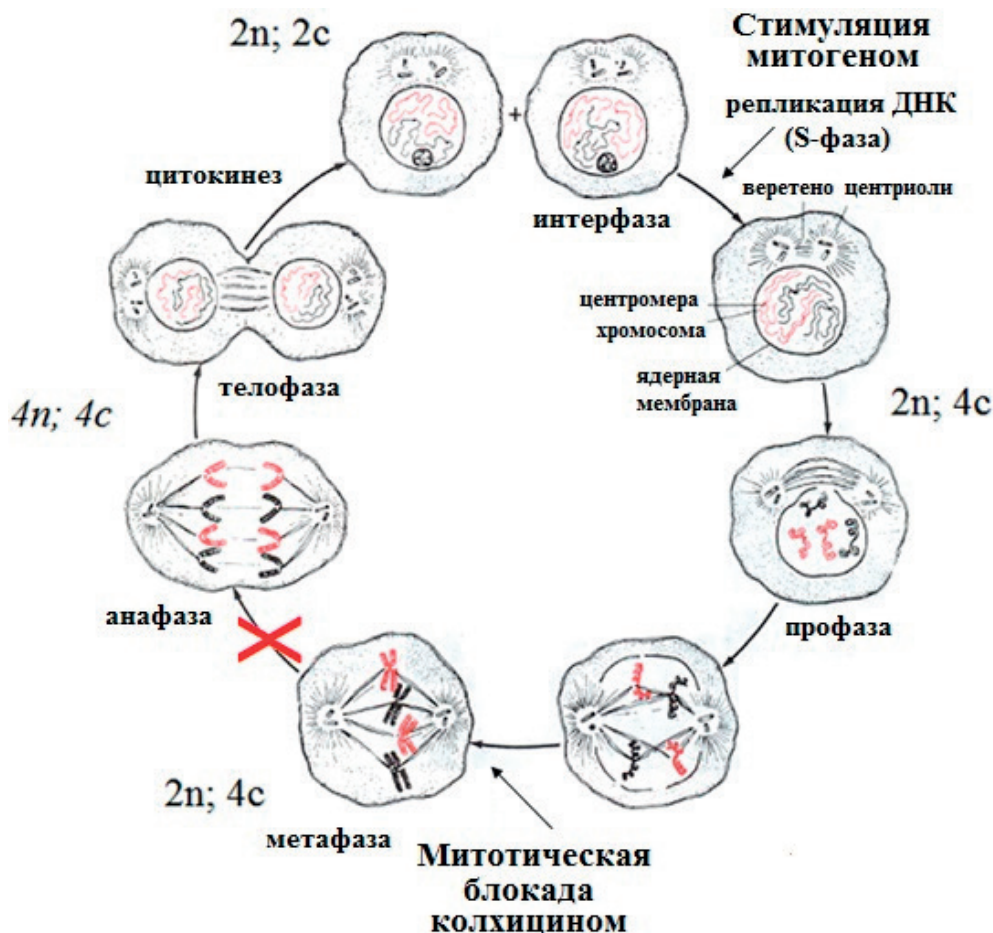
Метафазные хромосомы обладают четкой морфологией и наиболее удалены друг от друга, поэтому большинство исследователей отдают предпочтение изучению именно метафазных хромосом. Очевидно, что в процессе культивирования лимфоциты крови делятся асинхронно и в момент приготовления цитогенетического препарата могут находиться на разных стадиях клеточного цикла. Для остановки клеточно-

Рисунок 2.

Принцип получения метафазных хромосом человека из лимфоцитов периферической крови для приготовления цитогенетических препаратов.

Figure 2.

The principle of obtaining human metaphase chromosomes from peripheral blood lymphocytes for the preparation of samples for cytogenetic analysis.



го деления в фазе метафазы в клеточную культуру незадолго до фиксации добавляют колхицин, препятствующий формированию веретена деления. На завершающей стадии культуральный материал фиксируют спиртово-уксусной смесью, раскапывают на предметные стекла и окрашивают одним из способов, наиболее подходящих для текущих задач [2, 3, 7].

Лимфоциты периферической крови популярный, но не единственный источник клеток для кариотипирования. В настоящее время широко проводятся цитогенетические исследования на пренатальной стадии индивидуального развития человека, позволяющие оценить генетическое здоровье еще не родившегося индивидуума. Как и лимфоциты периферической крови, лимфоциты из пуповины плода относятся к культивируемым биоматериалам. Хотя в настоящее время существуют методики цитогенетических исследований этих клеток на стадии интерфазы, метафазные хромосомы можно получить только в результате культивирования [2, 21].

В целом условия выполнения технологии соответствуют таковым при работе с периферической кровью. Но дополнительным этапом явля-

ется проверка материала на отсутствие загрязнения (контаминации) материнской кровью, которое может произойти в ходе инвазивного получения крови плода через брюшную стенку матери (трансабдоминальный кордоцентез). Попадание материнских клеток в культуру и их последующий рост могут привести к искажению результатов цитогенетического анализа и выдачи неверного медицинского заключения.

Амниоцентез – еще одна методика получения плодного клеточного материала из амниотической полости. Осуществляется во II триместре беременности (оптимально, на 15–17-й неделе беременности) по мере накопления достаточного количества околоплодной жидкости. Прямой анализ хромосом амниоцитов без культивирования возможен при наличии дорогостоящего оборудования, а основной подход – флуоресцентная гибридизация *in situ* (Fluorescence In Situ Hybridization, FISH) доступен только опытным специалистам. Поэтому зачастую прибегают к культивированию клеток для последующего получения метафазных хромосом и классического цитогенетического анализа [2, 22].

Клетки амниотической жидкости являются разнородной группой клеток плода. Среди них преобладают эпителиоциты, для которых характерно образование прикрепленных колоний в культуральном флаконе. Поэтому для постановки культуры амниоцитов используют прямоугольные плоские флаконы с площадью поверхности 25 см². Для имитации условий нахождения в организме матери, клетки культивируют при 37°C в атмосфере с повышенным содержанием углекислого газа (5%). Для колоний амниоцитов характерен длительный период развития и накопления клеток, поэтому клеточная культура поддерживается на протяжении 10–14 дней при периодическом обновлении питательной среды. Последний факт объясняет особые требования, предъявляемые к чистоте материалов и рабочих зон при манипуляциях с клетками амниотической жидкости [2].

Хорион является экстраэмбриональной тканью развивающегося зародыша и предоставляет возможность изучать состояние его хромосомного аппарата даже на более ранних сроках беременности (с 8–9 недель), чем при изучении клеток амниотической жидкости. Существуют методики кратковременного культивирования ворсин хориона, однако с целью сокращения времени анализа допустимо использовать и прямые способы получения цитогенетических препаратов из этой ткани. В таком случае количество подходящих для исследования делящихся клеток полностью зависит от индивидуальных особенностей самого образца хориона. В частности, критичным является срок беременности, а наибольшей пролиферативной активностью характеризуется ткань, взятая в I триместре [2, 23].

Перечисленные биологические материалы не ограничивают список всех пригодных для цитогенетического анализа источников клеток. Выбор материала зависит от направления медико-биологического исследования и текущих задач. Так, для анализа кариотипа злокачественных клеток пригодны как живые клетки костного мозга или биоптата, так и фиксированные препараты ткани. Для изучения генетических особенностей половых клеток могут использоваться сперматозоиды эякулята и полярные тельца, сопутствующие яйцеклетке. В отдельных случаях целесообразным оказывается использование культуры фибробластов кожи.

Вне зависимости от типа используемого клеточного материала классическое цитогенетиче-

ское исследование завершается микроскопическим анализом кариотипа. При этом морфология хромосом в норме остается постоянной (за исключением случаев естественных вариаций), что и делает возможным использование их в качестве эталона при выявлении генетических аномалий [1, 2].

Строение хромосом и структура кариотипа человека

Как было отмечено ранее, оптимальной для изучения хромосом стадией клеточного цикла является метафаза. На этом этапе кариотип содержит удвоенное количество ДНК (2с), а каждая хромосома представлена двумя сестринскими хроматидами, соединенными в области центромеры (**рисунок 3**). Центромера делит каждую из сестринских хроматид на два участка, или плеча. Большинство метафазных хромосом выглядят асимметричными, таким образом, что одно из плеч оказывается коротким (р-плечо) относительно другого длинного плеча (q-плечо).

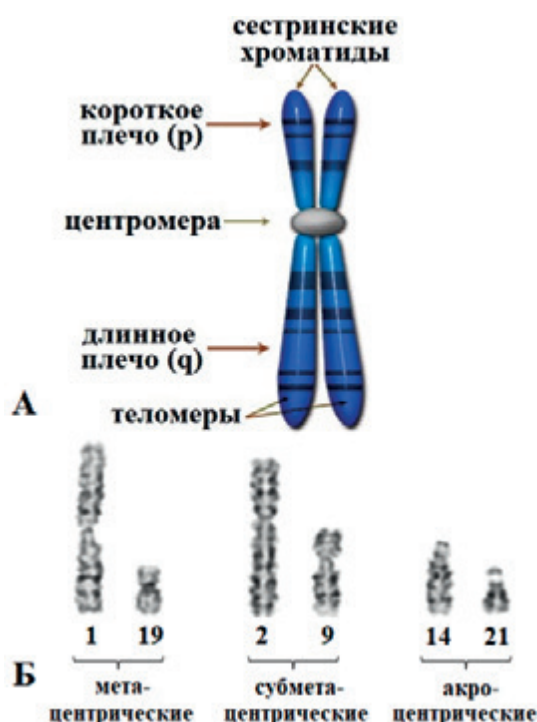


Рисунок 3.

Строение метафазной хромосомы (А) и примеры хромосом различной морфологии с указанием индивидуальных номеров (Б).

Figure 3.

The structure of a metaphase chromosome (A) and examples of distinct chromosome types (B).

Для различения и классификации хромосом используют два морфологических критерия: абсолютный размер хромосомы и соотношение длин плеч. Последний параметр, называемый центромерным индексом, определяется как отношение длины короткого плеча хромосомы к ее полной длине. Если плечи практически одинаковы по длине (центромерный индекс более 46%) хромосома считается метацентрической.

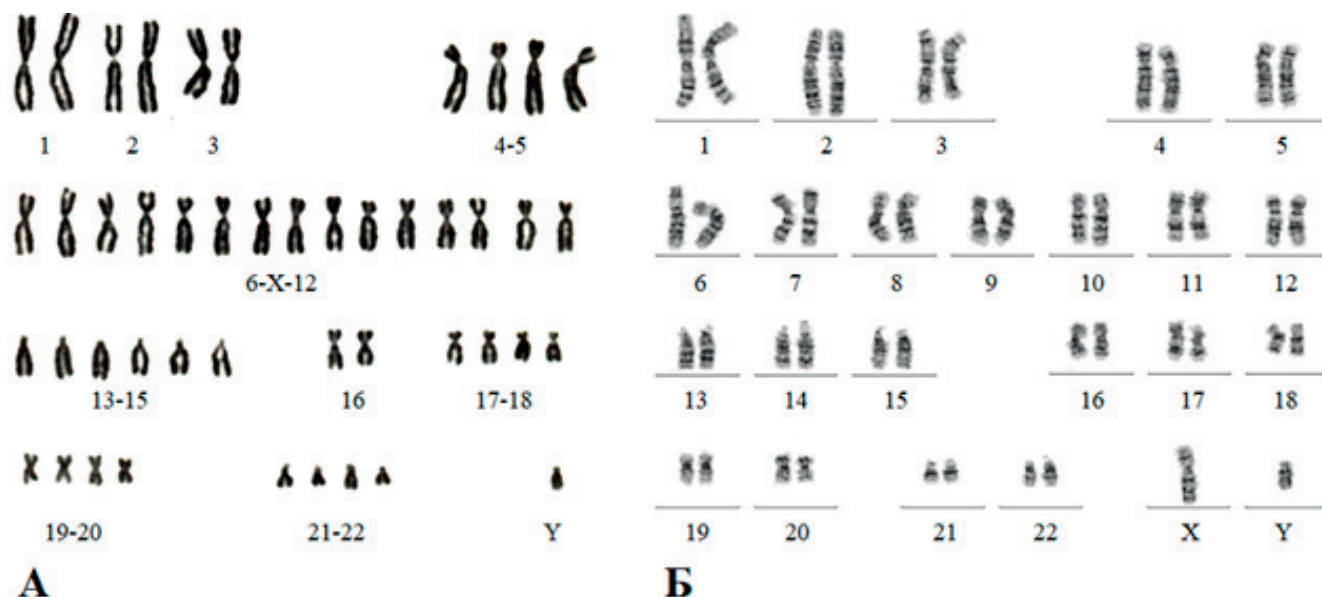


Рисунок 4.

Кариограмма хромосом человека (нормальный мужской кариотип 46,XY) при рутинном окрашивании (А) и дифференциальном окрашивании (Б).

Figure 4.

Karyogram of human chromosomes (normal male karyotype 46,XY) with routine (A) and differential (B) staining.

При заметной разнице в длине плеч (центромерный индекс 26% – 46%) хромосому относят к субметацентрическим. Наконец, если короткие плечи хромосомы очень малы, она является акроцентрической [2].

Нормальный кариотип человека состоит из 23 пар хромосом (рисунок 4). Каждая пара включает две гомологичные хромосомы, одна из которых унаследована от отца, другая – от матери. Как следует из названия, гомологичные хромосомы должны нести идентичные гены (но не обязательно идентичные аллели!) и выполнять сходную информационную функцию при хранении и реализации наследственной информации. Человек, как и все другие биологические объекты с удвоенным хромосомным набором, является диплоидным видом. Диплоидия – важное эволюционное изобретение, присущее прогрессивным биологическим системам. Она обеспечивает защиту жизненно важной наследственной информации от повреждения за счет создания ее «резервной копии» во второй гомологичной хромосоме. С другой стороны, возникает новая возможность для комбинативной изменчивости у потомства за счет сочетания в геноме аллелей двух родителей.

Хромосомы человека традиционно делят на аутосомы и гоносомы. Аутосомы включают хромосомы 1–22 пар, они идентичны у мужчин и женщин. С другой стороны, сочетание гоносом, или половых хромосом, специфично для каждого пола. У человека мужской пол является гетерогаметным, так как нормальный мужской кариотип содержит различные половые хромосомы, X и Y, и описывается формулой

46,XY. Женский пол гомогаметен при кариотипе 46,XX, содержащем две X-хромосомы.

Согласно Международной цитогенетической номенклатуре человека (The International System for Human Cytogenomic Nomenclature, ISCN), хромосомы человека нумеруются в порядке уменьшения их размеров (от 1 до 22) и подразделены на 7 групп (от А до G):

группа А (1–3) – большие метацентрические хромосомы 1, 3 и субметацентрическая хромосома 2;

группа В (4 и 5) – большие субметацентрические хромосомы;

группа С (аутосомы 6–12 и половая X-хромосома) – средние субметацентрические хромосомы;

группа D (13–15) – большие акроцентрические хромосомы;

группа Е (16–18) – малые субметацентрические хромосомы;

группа F (19–20) – малые метацентрические хромосомы;

группа G (21–22) – малые акроцентрические хромосомы.

Y-хромосома является акроцентрической и по морфологии близка к хромосомам группы G. При равномерном (рутинном) окрашивании цитогенетического препарата X-хромосома неотличима от многих хромосом группы С, а Y-хромосома теряется среди прочих акроцентриков из группы G.

Данная классификация была разработана в период широкого использования рутинного окрашивания хромосом красителем Романовского-Гимзе. Такая обработка препаратов дела-

ет невозможным индивидуальное различие хромосом и анализ структуры самой хромосомы, что сужает область применения данного метода. Современные требования к идентификации и исследованию хромосом в медицине выполняются с помощью иных подходов. Наиболее популярным является дифференциальное окрашивание препаратов хромосом тем же красителем, но после предварительной их обработки раствором трипсина (GTG-окрашивание). В этом случае исследователю доступны детали строения хромосом, необходимые для выявления многочисленных структурных изменений, ассоциированных с различными патологиями человека [2, 3, 10, 11].

Визуальный анализ кариотипа в ходе цитогенетического исследования с использованием даже наиболее современных технологий приготовления и окрашивания препаратов позволяет выявить численные аномалии кариотипа и хромосомные перестройки, затрагивающие от-

носительно протяженные участки генома длиной 5–10 млн пар оснований и содержащие, вероятно, десятки и сотни генов. Очевидно, при таком исследовании невозможно изучение тонкой структуры хромосом и тем более генов. Для этих целей используются высокотехнологичные, наукоемкие и дорогостоящие молекулярно-цитогенетические методы [13]. Их возможности фактически располагаются на границе цитогенетики и молекулярно-генетического исследования. Они заслуживают отдельного обсуждения за рамками данной лекции.

В дальнейших эпизодах предлагаемого лекционного цикла речь пойдет о практическом применении классического цитогенетического анализа в медицинских и биологических исследованиях. Будет обсуждаться этиологическое значение как численных, так и структурных изменений в кариотипе человека и диагностическая ценность их выявления в различных клинических ситуациях.

Литература:

1. Hochstenbach R, Liehr T, Hastings RJ. Chromosomes in the genomic age. Preserving cytogenomic competence of diagnostic genome laboratories. *European Journal of Human Genetics*. 2021;29(4):541-552. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00780-y>
2. Баранов В.С., Кузнецова Т.В. *Цитогенетика эмбрионального развития человека*. Санкт-Петербург: Изд-во Н-Л; 2007.
3. Söhner F, Hansson N. Placing women in cytogenetics: Lore Zech and the chromosome banding technique. *Mol Cytogenet*. 2021;14(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13039-021-00560-3>
4. Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem*. 2018;62(5):643-723. <https://doi.org/10.1042/EBC20170053>
5. Suntsova MV, Buzdin AA. Differences between human and chimpanzee genomes and their implications in gene expression, protein functions and biochemical properties of the two species. *BMC Genomics*. 2020;21(Suppl 7):535. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06962-8>
6. Catacchio CR, Maggolini FAM, D'Addabbo P, Bitonto M, Capozzi O. Inversion variants in human and primate genomes. *Genome Res*. 2018;28(6):910-920. <https://doi.org/10.1101/gr.234831.118>
7. Registre M, Proudlock R. The in vitro chromosome aberration test. In: *Genetic toxicology testing: a laboratory manual*. Cambridge: Academic Press; 2016. 207-267. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800764-8.00007-0>
8. Волков А.Н., Дружинин В.Г. Многолетняя динамика цитогенетических нарушений у подростков из крупного промышленного города. *Генетика*. 2001;37(9):1296-1299.
9. Минина В.И., Дружинин В.Г., Головина Т.А., Толочко Т.А., Мейер А.В., Волков А.Н., Баканова М.Л., Савченко Я.А., Рыжкова А.В., Титов Р.А., Ларин С.А., Кулемин Ю.Е. Динамика уровня хромосомных aberrаций у жителей промышленного города в условиях изменения загрязнения атмосферы. *Экологическая генетика*. 2014;12(3):60-70.
10. Stormont GD, Deibert CM. Genetic causes and management of male infertility. *Transl Androl Urol*. 2021;10(3):1365-1372. <https://doi.org/10.21037/tau.2020.03.34>
11. Волков А.Н., Рытенкова О.И., Бабарыкина Т.А., Лысенко Д.И. Цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий при развивающейся беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017;62(9):553-556. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
12. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):7-15. doi: 10.1002/pd.2637
13. Chai H, DiAdamo A, Grommisch B. Integrated FISH, karyotyping and aCGH analyses for effective prenatal diagnosis of common aneuploidies and other cytogenomic abnormalities. *Med Sci*. 2019;7:16. <https://doi.org/10.3390/medsci7020016>
14. Gartler SM. The chromosome number in humans: a brief history. *Nat Rev Genet*. 2006;7:655-660. <https://doi.org/10.1038/nrg1917>
15. Painter TS. The Y-chromosome in mammals. *Science*. 1921;53(1378):503-504. <https://doi.org/10.1126/science.53.1378.503>
16. Hsu TC. Mammalian chromosomes in vitro: I. The karyotype of man. *Journal of Heredity*. 1952;43(4):167-172.
17. Hsu TC, Pomerat CM. Mammalian chromosomes in vitro: II. A method for spreading the chromosomes of cells in tissue culture. *Journal of Heredity*. 1953;44(1):23-29.
18. Levan A. The effect of colchicine on root mitosis in Allium. *Heredity*. 1938;24(4):471-486. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1938.tb03221.x>
19. Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. *Hereditas*. 1956;42:1-6.
20. Paulson JR, Hudson DF, Cisneros-Soberanis F, Earnshaw WC. Mitotic chromosomes. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;117:7-29. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.03.014>
21. Peddi N, Avanthika C, Vuppapalapati S, Balasubramanian R, Kaur J. A review of cordocentesis: percutaneous umbilical cord blood sampling. *Cureus*. 2021;13(7):e16423. <https://doi.org/10.7759/cureus.16423>
22. Wilson RD, Gagnon A, Audibert F. Prenatal diagnosis procedures and techniques to obtain a diagnostic fetal specimen or tissue: maternal and fetal risks and benefits. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(7):656-668. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30205-X](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30205-X)
23. Jorge P, Mota-Freitas MM, Santos R, Silva ML, Soares G, Fortuna AM. A 26-year experience in chorionic villus sampling prenatal genetic diagnosis. *J. Clin. Med*. 2014; 3:838-848. <https://doi.org/10.3390/jcm3030838>

References:

- Hochstenbach R, Liehr T, Hastings RJ. Chromosomes in the genomic age. Preserving cytogenomic competence of diagnostic genome laboratories. *European Journal of Human Genetics*. 2021;29(4):541-552. <https://doi.org/10.1038/s41431-020-00780-y>
- Baranov VS, Kuznecova TV. *Citogenetika jembrional'nogo razvitiya cheloveka*. Saint Petersburg: Izd-vo N-L; 2007. (in Russ.)
- Söhner F, Hansson N. Placing women in cytogenetics: Lore Zech and the chromosome banding technique. *Mol Cytogenet*. 2021;14(1):40. <https://doi.org/10.1186/s13039-021-00560-3>
- Jackson M, Marks L, May GHW, Wilson JB. The genetic basis of disease. *Essays Biochem*. 2018;62(5):643-723. <https://doi.org/10.1042/EBC20170053>
- Suntsova MV, Buzdin AA. Differences between human and chimpanzee genomes and their implications in gene expression, protein functions and biochemical properties of the two species. *BMC Genomics*. 2020;21(Suppl 7):535. <https://doi.org/10.1186/s12864-020-06962-8>
- Catacchio CR, Maggolini FAM, D'Addabbo P, Bitonto M, Capozzi O. Inversion variants in human and primate genomes. *Genome Res*. 2018;28(6):910-920. <https://doi.org/10.1101/gr.234831.118>
- Registre M, Proudlock R. The in vitro chromosome aberration test. In: *Genetic toxicology testing: a laboratory manual*. Cambridge: Academic Press; 2016. 207-267. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800764-8.00007-0>
- Volkov AN, Druzhinin VG. Mnogoletnaja dinamika citogeneticheskikh narushenij u podrostkov iz krupnogo promyshlennogo goroda. *Genet-ics*. 2001;37(9):1296-1299. (In Russ.)
- Minina VI, Druzhinin VG, Golovina TA, Bakanova ML, Savchenko YA, Ryzhkova AV, Larin SA, Titov RA, Kulemin YE, Tolochko TA, Meyer AV, Volkov AN. Dynamics of chromosomal aberrations level in residents of an industrial city in conditions of changing atmosphere pollution. *Russian Journal of Genetics: Applied Research*. 2014;12(3):60-70. (In Russ.)
- Stormont GD, Deibert CM. Genetic causes and management of male infertility. *Transl Androl Urol*. 2021;10(3):1365-1372. <https://doi.org/10.21037/tau.2020.03.34>
- Volkov AN, Rytchenkova OI, Babarykina TA, Lysenko DI. The cytogenetic diagnostic of chromosome anomalies under non-developing pregnancy. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2017;62(9):553-556. (In Russ.) <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-9-553-556>
- Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn*. 2011;31(1):7-15. doi: 10.1002/pd.2637
- Chai H, DiAdamo A, Grommisch B. Integrated FISH, karyotyping and aCGH analyses for effective prenatal diagnosis of common aneuploidies and other cytogenomic abnormalities. *Med Sci*. 2019;7:16. <https://doi.org/10.3390/medsci7020016>
- Gartler SM. The chromosome number in humans: a brief history. *Nat Rev Genet*. 2006;7:655-660. <https://doi.org/10.1038/nrg1917>
- Painter TS. The Y-chromosome in mammals. *Science*. 1921;53(1378):503-504. <https://doi.org/10.1126/science.53.1378.503>
- Hsu TC. Mammalian chromosomes in vitro: I. The karyotype of man. *Journal of Heredity*. 1952;43(4):167-172.
- Hsu TC, Pomerat CM. Mammalian chromosomes in vitro: II. A method for spreading the chromosomes of cells in tissue culture. *Journal of Heredity*. 1953;44(1):23-29.
- Levan A. The effect of colchicine on root mitosis in Allium. *Heredity*. 1938;24(4):471-486. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5223.1938.tb03221.x>
- Tjio JH, Levan A. The chromosome number of man. *Heredity*. 1956;42:1-6.
- Paulson JR, Hudson DF, Cisneros-Soberanis F, Earnshaw WC. Mitotic chromosomes. *Semin Cell Dev Biol*. 2021;117:7-29. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.03.014>
- Peddi N, Avanthika C, Vuppapalapati S, Balasubramanian R, Kaur J. A review of cordocentesis: percutaneous umbilical cord blood sampling. *Cureus*. 2021;13(7): e16423. <https://doi.org/10.7759/cureus.16423>
- Wilson RD, Gagnon A, Audibert F. Prenatal diagnosis procedures and techniques to obtain a diagnostic fetal specimen or tissue: maternal and fetal risks and benefits. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(7):656-668.
- Jorge P, Mota-Freitas MM, Santos R, Silva ML, Soares G, Fortuna AM. A 26-year experience in chorionic villus sampling prenatal genetic diagnosis. *J. Clin. Med*. 2014; 3:838-848. <https://doi.org/10.3390/jcm3030838>

Сведения об авторах

Волков Алексей Николаевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650025, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Начева Любовь Васильевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650025, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0002-3148-8788

Статья поступила: 03.08.2021г.

Принята в печать: 31.08.2021 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexey N. Volkov, PhD, Associate Professor, Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1169-715X

Prof. Lyubov V. Nacheva, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Biology, Genetics, and Parasitology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, 650056, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3148-8788

Received: 03.08.2021

Accepted: 31.08.2021

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.