

ISSN (print) 2072-6732
ISSN (online) 2499-9865

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

Том 16 №2, 2024

ISSN (print) 2072-6732
ISSN (online) 2499-9865

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ

JURNAL INFEKTOLOGII

Официальное издание Межрегиональной общественной организации
«Ассоциация врачей-инфекционистов Санкт-Петербурга
и Ленинградской области»

Главный редактор
академик РАН Ю.В. ЛОБЗИН

Том 16, №2, 2024

Главный редактор

академик РАН д.м.н. профессор Лобзин Ю.В.

Ответственный секретарь

д.м.н. профессор Гусев Д.А.

Редакционная коллегия

д.м.н. профессор Антонова Т.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. профессор Бабаченко И.В.

академик РАМН д.м.н. профессор Беляков Н.А.

д.м.н. профессор Васильев В.В.

д.м.н. Вильниц А.А.

к.м.н. доцент Волжанин В.М.

д.м.н. профессор Воронин Е.Е.

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Жданов К.В. (зам. гл. редактора)

д.м.н. профессор Ковеленов А.Ю.

д.м.н. доцент Козлов К.В.

д.м.н. профессор Козлов С.С.

д.м.н. профессор Котив Б.Н.

д.м.н. профессор Кузин А.А.

к.м.н. Левандовский В.В.

д.м.н. Лиознов Д.А.

д.м.н. профессор Лобзин В.Ю.

д.м.н. профессор Нечаев В.В.

д.фарм.н. Рудакова А.В.

д.м.н. профессор Пантелеев А.М.

член-корреспондент РАН

д.м.н. профессор Сидоренко С.В.

д.м.н. профессор Скрипченко Н.В.

д.м.н. Усков А.Н.

д.м.н. профессор Харит С.М.

д.м.н. профессор Цинзерлинг В.А.

д.м.н. профессор Цыган В.Н.

д.м.н. профессор Эсауленко Е.В.

д.м.н. профессор Яковлев А.А.

Редакционный совет

д.м.н. профессор Ахмедова М.Д. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Брико Н.И. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Горелов А.В. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Ершов Ф.И. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Зверев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Исаков В.А. (Москва)

д.м.н. профессор Кожевникова Г.М. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Львов Д.К. (Москва)

академик РАН

д.м.н. профессор Малеев В.В. (Москва)

д.м.н. профессор Малов И.В. (Иркутск)

д.м.н. профессор Малышев Н.А. (Москва)

д.м.н. профессор Мамедов М.К. (Азербайджан)

член-кор. РАН

д.м.н. профессор Михайлов М.И. (Москва)

д.м.н. профессор Мусабаев Э.И. (Узбекистан)

академик РАН

д.м.н. профессор Онищенко Г.Г. (Москва)

профессор Павлоцкий Ж.-М. (Франция)

профессор Папатеодоридис Дж. (Греция)

академик РАН

д.м.н. профессор Покровский В.В. (Москва)

профессор Прати Д. (Италия)

д.м.н. профессор Семенов В.М. (Беларусь)

академик РАН

д.м.н. профессор Сергиев В.П. (Москва)

д.м.н. профессор Тимченко В.Н. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Тотолян А.А. (Санкт-Петербург)

академик РАН

д.м.н. профессор Учайкин В.Ф. (Москва)

иностраннный член РАН

профессор Франко де Роза (Италия)

Editor in Chief

member of the Russian Academy of Sciences M.D. professor Lobzin Yu.V.

Executive secretary

M.D. professor Gusev D.A.

Editorial board

M.D. professor Antonova T.V. (deputy editor)

M.D. professor Babachenko I.V.

member of the Russian Academy of Medical Sciences M.D. professor Belakov N.A.

M.D. professor Vasilyev V.V.

M.D. Vilnits A.A.

C.M.S. docent Volzhanin V.M.

M.D. professor Voronin E.E.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zhdanov K.V. (deputy editor)

M.D. professor Kovelonov A.Yu.

M.D. docent Kozlov K.V.

M.D. professor Kozlov S.S.

M.D. professor Kotiv B.N.

M.D. professor Kuzin A.A.

C.M.S. Levandovskiy V.V.

M.D. Lioznov D.A.

M.D. professor Lobzin V.Yu.

M.D. professor Nechaev V.V.

Pharm.D. Rudakova A.V.

M.D. professor Panteleev A.M.

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Sidorenko S.V.

M.D. professor Skripchenko N.V.

M.D. Uskov A.N.

M.D. professor Harit S.M.

M.D. professor Zinserling V.A.

M.D. professor Tsygan V.N.

M.D. professor Esaulenko E.V.

M.D. professor Yakovlev A.A.

Editorial council

M.D. professor Achmedova M.D. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Briko N.I. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Gorelov A.V. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Ershov F.I. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Zverev V.V. (Moscow)

M.D. professor Isakov V.A. (Moscow)

M.D. professor Kozhevnikova G.M. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Lvov D.K. (Moscow)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Maleev V.V. (Moscow)

M.D. professor Malov I.V. (Irkutsk)

M.D. professor Malyshev N.A. (Moscow)

M.D. professor Mamedov M.R. (Azerbaijan)

corresponding member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Mihajlov M.I. (Moscow)

M.D. professor Musabaev E. I. (Uzbekistan)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Onishenko G.G. (Moscow)

M.D. professor Pawlotsky J.-M. (France)

M.D. professor Papatheodoridis G. (Greece)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Pokrovskiy V.V. (Moscow)

M.D. professor Prati D. (Italy)

M.D. professor Semenov V.M. (Belarus)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Sergiev V.P. (Moscow)

M.D. professor Timchenko V.N. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Totolan A.A. (Saint-Petersburg)

member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Uchaykin V.F. (Moscow)

foreign member of the Russian Academy of Sciences

M.D. professor Franko de Roza (Italy)

Ассоциированный член редакционного совета — Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням»

Журнал включен в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал индексируется в мультидисциплинарной библиографической и реферативной базе SCOPUS,

Российском индексе научного цитирования (РИНЦ) и Google Scholar

«Журнал инфектологии» входит в список научных журналов Russian Science Citation Index (RSCI) на платформе Web of Science

«Журнал инфектологии» — периодическое научно-практическое рецензируемое издание.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-33952 от 01.11.2008 г. Издается ежеквартально. Тираж 500 экз.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в издании, допускается с письменного разрешения редакции.

Ссылка на «Журнал инфектологии» обязательна.

Адрес редакции: 197022, Санкт-Петербург, улица Профессора Попова, д. 9, тел: 8(812)234-60-04; факс: 8(812)234-96-91; Сайт журнала www.journal.niidi.ru; e-mail: gusevden-70@mail.ru

Индекс для подписки в Каталоге российской прессы «Почта России» 74516

Статьи из журнала доступны на сайте www.niidi.ru, www.journal.niidi.ru, www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

Обзор

Коровкин А.С., Обухов Ю.И., Сятчихина Е.Н.
Подходы к вакцинации взрослых против
пневмококковой инфекции в различных странах
мира5

*Карасева Е.А., Мартынов В.А., Абаленихина Ю.В.,
Муравляниников Н.С.*
Потенциальные биохимические маркеры-предикторы
тяжелого течения инфекционных заболеваний
у больных сахарным диабетом 2 типа17

Оригинальное исследование

*Горбунов С.Г., Бицуева А.В., Чебуркин А.А.,
Одинаева Н.Д.*
COVID-19 и ожирение у детей:
клинико-диагностические параллели28

*Алексеева Л.А., Жирков А.А., Бессонова Т.В.,
Бабаченко И.В., Тянь Н.С., Железникова Г.Ф.*
Лабораторные показатели нарушений
иммуноэндокринного баланса у детей с острой
респираторной вирусной инфекцией
в постковидном периоде37

*Буеверов А.О., Богомолов П.О., Гоник М.И.,
Буеворова Е.Л.*
Использование телемедицинских технологий
в качестве инструмента мониторинга случаев
развития нежелательных явлений у пациентов
с хроническим гепатитом С, получающих
противовирусную терапию46

*Медведева Е.А., Марьян Г.Г., Свитич О.А., Зыков К.А.,
Плоскирева А.А., Чеботарева Т.А., Груздева О.А.,
Назаров Д.А., Волюнков И.О., Лещенко А.А.*
Заболеваемость медицинских сотрудников
в зависимости от особенностей питания
и применения витаминов52

*Кригер Е.А., Самогова О.В., Свитич О.А.,
Самойликов Р.В., Меремьянина Е.А., Шагров Л.Л.,
Звездина Ю.М., Кудрявцев А.В.*
Влияние полиморфизма генов рецепторов интерферонов
на гуморальный иммунитет к гриппу и частоту
острых респираторных вирусных инфекций
с учётом вакцинального статуса63

*Маликова Я.В., Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т.,
Яппаров Р.Г.*
Клинико-лабораторная характеристика COVID-19
в динамике болезни у взрослых: щитовидная железа
и надпочечники75

Кукурика А.В.
Предикторы неблагоприятных исходов лечения
ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ у пациентов
с вирусным гепатитом С81

CONTENTS

Review

Korovkin A.S., Obukhov Yu.I., Syatchikhina E.N.
Approaches to vaccination of adults against pneumococcal
disease in different countries of the world5

*Karaseva E.A., Martynov V.A., Abalenikhina Yu.V.,
Muravlyannikov N.S.*
Possible biochemical markers-predictors of severe course
of infectious diseases in patients with type 2 diabetes
mellitus17

Original Research

*Gorbunov S.G., Bitsueva A.V., Cheburkin A.A.,
Odinayeva N.D.*
COVID-19 and obesity in children: clinical and diagnostic
parallels28

*Alekseeva L.A., Zhirkov A.A., Bessonova T.V.,
Babachenko I.V., Tian N.S., Zheleznikova G.F.*
Laboratory indicators of the disorders
of immune-endocrine balance in children with acute
respiratory viral infection during post-COVID period37

*Bueverov A.O., Bogomolov P.O., Gonik M.I.,
Bueverova E.L.*
Using telemedicine technologies as a tool for monitoring
adverse events in patients
with chronic hepatitis C receiving antiviral therapy46

*Medvedeva E.A., Maryin G.G., Svitich O.A., Zikov K.A.,
Ploskireva A.A., Chebotareva T.A., Gruzdeva O.A.,
Nazarov D.A., Volynkov I.O., Leshchenko A.A.*
Morbidity of medical staff depending on nutritional
characteristics and use of vitamins52

*Krieger E.A., Samodova O.V., Svitich O.A.,
Samoilikov R.V., Meremianina E.A., Shagrov L.L.,
Zvezdina Yu.M., Kudryavtsev A.V.*
The impact of interferon receptor gene polymorphisms
on humoral immunity to influenza and frequency
of acute respiratory viral infections, taking into account
vaccination status63

*Malikova Ya.V., Valishin D.A., Murzabaeva R.T.,
Yapparov R.G.*
Clinical and laboratory characteristics of COVID-19
in the dynamics of the disease in adults:
thyroid and adrenal glands75

Kukurika A.V.
Predictors of unfavourable treatment outcomes
for HIV-associated MDR-TB in patients
with viral hepatitis C81

*Медведев К.В., Гусев Д.А., Цинзерлинг В.А.,
Протченков М.А., Семенова Н.Ю., Евстропов В.С.*
Хирургические геморрагические осложнения
у больных COVID-19: факторы риска и механизмы
развития89

Обмен опытом

*Фариндира Вести Рахмасари, Кахья Дамарджати,
Дита Риа Сельвьяна, Малика Имвонг,
Андхика Сахадева*
Мобильное приложение путешественников
для самоконтроля инфекционных заболеваний98

Клинический случай

*Отмахова И.А., Соболевская О.А., Белоусова А.С.,
Харитонов Т.М., Шпилевский В.Д.*
Клинический случай редкого осложнения
инфекционного мононуклеоза, ассоциированного
с вирусом Эпштейна – Барр106

*Груша М.И., Худояров С.Б., Аржановская А.А.,
Косоротов Д.Р., Зонина Р.В.*
Случай туляремии в Республике Крым110

Хроника115

Правила для авторов121

*Medvedev K.V., Gusev D.A., Zinserling V.A.,
Protchenkov M.A., Semenova N.Yu., Evstropov V.S.*
Surgical hemorrhagic complications in COVID-19 patients:
risk factors and development mechanisms89

Experience exchange

*Farindira Vesti Rahmasari, Cahya Damarjati,
Dita Ria Selvyana, Mallika Imwong,
Andhika Sahadewa*
Traveler-Related Mobile Application for Infectious Disease
Self-Monitoring98

Clinical Case

*Otmakhova I.A., Sobolevskaya O.L., Belousova A.S.,
Kharitonova T.M., Shpilevsky V.D.*
A clinical case of a rare complication of infectious
mononucleosis associated with the Epstein-Barr virus....106

*Grusha M.I., Hudoyarov S.B., Arzhanovskaya A.A.,
Kosorotov D.R., Zonova R.V.*
A case of tularemia in the Republic of Crimea110

Chronicle.....115

Instruction to autor121



ПОДХОДЫ К ВАКЦИНАЦИИ ВЗРОСЛЫХ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ В РАЗЛИЧНЫХ СТРАНАХ МИРА

А.С. Коровкин, Ю.И. Обухов, Е.Н. Сятчихина

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия

Approaches to vaccination of adults against pneumococcal disease in different countries of the world

A.S. Korovkin, Yu.I. Obukhov, E.N. Syatchikhina

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

Резюме

В мире представлены различные варианты вакцин для профилактики инфекций, вызываемых микроорганизмом *Streptococcus pneumoniae*, различающиеся по спектру перекрываемых серотипов и конструктивным особенностям препаратов, обуславливающим различные механизмы воздействия на иммунную систему привитых. Вакцинация против пневмококковой инфекции рекомендована как детям раннего возраста, так и взрослым лицам. На основе сведений из доступных источников нами были проанализированы рекомендации по вакцинации взрослых пациентов в различных странах мира. Собранные сведения были суммированы по основным направлениям: наличие государственного финансирования и программ вакцинации для всех лиц в зависимости от возрастных показаний; наличие государственного финансирования и программ вакцинации для всех пациентов с факторами риска; наличие рекомендаций по вакцинации в зависимости от возраста и факторов риска, не финансируемые государством. Также собранные данные были проанализированы по схемам вакцинации и рекомендуемым видам противопневмококковых вакцин. Многие страны включили вакцинацию взрослых лиц в свои календари профилактических прививок. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у взрослых является в первую очередь прерогативой экономически развитых государств. В настоящее время отмечается однозначный переход с моновакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной ППВ23 и комбинированных схем вакцинации пневмококковой конъюгированной 13- или 15-валентной вакциной с ревакцинацией ППВ23 на моновакцинацию 20-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной. С учетом спектра выявляемых серотипов пневмококка, в том числе и на основе данных молекулярной эпидемиологии, доступных в нашей стране, применение ПКВ20 можно считать оправданным.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*, пневмококковая инфекция, вакцины, серотипы.

Введение

Инфекции, вызываемые микроорганизмом *Streptococcus pneumoniae*, имеют разнообразные клинические проявления, включая тяжелые ин-

Abstract

Various pneumococcal vaccines are available worldwide, differing in the range of serotypes coverage and type of vaccine, which determine different mechanisms of action and postvaccinal immunity. Vaccination against pneumococcal infection is recommended for both children and adults. Based on information from public sources, we analyzed recommendations for vaccination of adult patients in various countries. The information was summarized in the main blocks: the availability of government funding and vaccination programs for all persons depending on age; availability of government funding and vaccination programs for all patients with risk factors; availability of vaccination recommendations depending on age and risk factors, not funded by the state. The collected data also was analyzed according to vaccination schedules and recommended types of pneumococcal vaccines. In fact, few countries have included vaccination of adults in their preventive vaccination schedules. Pneumococcal disease vaccination in adults is primarily the prerogative of economically developed countries. Currently, there is a clear transition from mono-vaccination with the polysaccharide pneumococcal vaccine PPV23 and combined vaccination regimens with a 13- or 15-valent pneumococcal conjugate vaccine with revaccination with PPV23 to mono-vaccination with a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine. Taking into account the spectrum of detected pneumococcal serotypes and molecular epidemiology data available in our country, the use of PCV20 can be considered justified.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*, pneumococcal disease, vaccines, serotypes.

вазивные формы заболевания (менингит, сепсис, бактериемическая пневмония, то есть развивающиеся в результате проникновения возбудителя в стерильные в норме участки тела, и более легкие,

но широко распространенные неинвазивные заболевания, когда инфекционный процесс ограничен слизистыми оболочками (внебольничная пневмония, острый средний отит, синусит и др.) [1].

Наиболее высокий уровень заболеваемости пневмококковыми инфекциями регистрируют среди детей до 2 лет [2] и среди взрослых старше 50 лет, а также среди лиц с различными нарушениями состояния здоровья [2, 3]. У детей окончательное формирование (созревание) иммунной системы завершается к возрасту 18–24 месяцев; до этого возраста детская иммунная система не способна адекватно отвечать на бактериальные полисахаридные антигены [2]. У лиц старше 50 лет начинаются процессы, сопровождающиеся угнетением функций иммунной системы, в первую очередь за счет выраженного снижения числа недифференцированных В-лимфоцитов, отвечающих за реализацию противобактериального Т-независимого иммунного ответа [2, 3]. Также наличие различных хронических заболеваний (хронические болезни печени, почек, сердечно-сосудистой, дыхательной систем, ятрогенная иммуносупрессия, ВИЧ-инфекция и т.д.) существенно повышает риск развития пневмококковой инфекции [1–3]. Именно дети раннего возраста, лица старшего возраста и пациенты с наличием сопутствующих хронических заболеваний чаще всего определяются как группы риска по развитию пневмококковой инфекции, подлежащих профилактической иммунизации. Включение вакцинации детей раннего возраста против пневмококковой инфекции в национальные календари прививок ВОЗ считает одним из глобальных стратегических приоритетов национальных программ вакцинации. Следует заметить, что позиция ВОЗ по пневмококковым вакцинам охватывает только детский контингент в возрасте до 5 лет жизни; отдельный документ по позиции относительно вакцинации более старших возрастных групп конъюгированной и полисахаридной вакцинами будет подготовлен после обсуждения СКГЭ [7].

Также существенное значение имеет молекулярная эпидемиология *Streptococcus pneumoniae*. Согласно датской классификации, к настоящему моменту описано около 100 серотипов *Streptococcus pneumoniae* [4]. Иммунитет к пневмококку является серотип-специфичным, и такое разнообразие серотипов идентифицировано именно благодаря серологическим реакциям с иммунными сыворотками. Серотипы пневмококка распространены глобально и во многом неравномерно, что зачастую зависит от зрелости программ вакцинации и развития популяционного эффекта (или эффекта замещения серотипов) при массовой иммунизации детей раннего возраста [5, 6]. Тем не менее, наиболее часто заболевания у человека вы-

зывают 20–30 серотипов, во многом перекрываемых составом современных профилактических пневмококковых вакцин [4].

Подходы к вакцинации взрослых лиц в зависимости от достижения возраста и наличия медицинских показаний и факторов риска тяжелого течения пневмококковой инфекции существенно варьируются между разными государствами. Ранее опубликованные работы содержат обзоры рекомендаций в странах Европейского региона, но с момента публикаций появились новые варианты противопневмококковых вакцин и существенно поменялись рекомендации и подходы [8]. В Российской Федерации вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции включена в Приложение 2 к Приказу Минздрава от 06.12.2021 г. №1122-н «Об утверждении национального календаря прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям». Согласно данному приложению, вакцинации против пневмококковой инфекции подлежат лица, подлежащие призыву на военную службу; лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких; лица старшего трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания.

Цель исследования — изучение международных рекомендаций по применению пневмококковых вакцин для иммунизации взрослого населения в зависимости от возраста, наличия факторов риска и обеспечения государственного финансирования.

Материалы и методы исследования

Нами была проанализирована информация о рекомендациях по вакцинации лиц старше 18 лет в различных странах мира. Основными источниками информации являлись электронные ресурсы Европейского центра контроля заболеваемости (ECDC) [9] и сайт ВОЗ [10]. В анализ были включены как универсальные программы вакцинации взрослых в зависимости от возраста, так и целевые программы иммунизации пациентов из групп риска в возрасте от 18 лет и старше. Дополнительная информация относительно рекомендаций по вакцинации против пневмококковой инфекции была собрана с веб-сайтов национальных агентств и уполномоченных органов по здравоохранению и переведена с использованием автоматического переводчика Google Translator, так как представленная информация не всегда дублируется на английском языке.

Результаты исследования и обсуждение

В мире сейчас используют несколько типов противопневмококковых вакцин, различающихся по своим конструктивным особенностям, валентности и одобренным возрастным показани-

ям к применению, которые могут варьироваться в различных регионах мира. Данные препараты перечислены в таблице 1. Примечательно, что существуют 2 варианта ПКВ10, различающихся набором серотипов, однако оба они используются исключительно для иммунизации детей [11].

При анализе доступных источников были определены страны, в которых вакцинация против пневмококковой инфекции доступна для всех граждан, достигших определенного возраста, за счет государственного финансирования. Также обычно определен спектр доступных вакцин либо схема иммунизации с учетом подхода к использованию единственного препарата либо последовательной вакцинации с применением конъюгированных и неконъюгированных пневмококковых вакцин. Всего, по данным ВОЗ, национальные программы иммунизации взрослых против пневмококковой инфекции доступны для граждан 34 государств. Основные сведения представлены в таблице 2.

Таким образом, в ряде стран применяется универсальный подход к вакцинации населения против пневмококковой инфекции в зависимости от

возраста граждан. Дополнительным условием для проведения вакцинации является наличие определенных медицинских показаний – как правило, хронические болезни (в том числе сопровождающиеся угнетением функций иммунной системы). Во всех перечисленных государствах вакцинация является бесплатной для населения при соблюдении данных условий и может рассматриваться как календарь прививок (национальная программа иммунизации).

Другим важным аспектом является противопневмококковая вакцинация взрослого населения, страдающего хроническими заболеваниями. Известно, что многие патологические состояния повышают риск развития инвазивных пневмококковых инфекций и внебольничных пневмоний (в том числе вызываемых *Streptococcus pneumoniae*). Нами были проведены поиск и обобщение рекомендаций по вакцинации пациентов в зависимости от наличия хронических заболеваний и медицинских показаний при условии наличия государственного финансирования. Суммированные данные представлены в таблице 3. Обобщенные

Таблица 1

Виды вакцин против пневмококковой инфекции, используемые в мире

Вакцина	Конструкция препарата	Валентность и перекрываемые серотипы	Возрастные показания для проведения вакцинации	Год начала массового применения
Пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ23)	Смесь очищенных капсульных полисахаридов <i>S.pneumoniae</i>	23 (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F)	С 2-летнего возраста	1983* [12]
Пневмококковая конъюгированная 10-валентная вакцина (ПКВ10), европейский вариант [7]	Конъюгаты бактериальных полисахаридов и белков-носителей (дифтерийный анатоксин, столбнячный анатоксин, D-протеин нетипируемой гемофильной палочки)	10 (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F и 23F)	С 6 недель до 5 лет включительно	2010
Пневмококковая конъюгированная 10-валентная вакцина (ПКВ10), индийский вариант [11]		10 (1, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 19A, 19F, 23F)		2018
Пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13) [7]	Конъюгаты бактериальных полисахаридов и белка-носителя CRM197 (нетоксичный вариант дифтерийного белка)	13 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F)	С 2-месячного возраста	2010
Пневмококковая конъюгированная 15-валентная вакцина (ПКВ15) [13]	Конъюгаты бактериальных полисахаридов и белка-носителя CRM197 (нетоксичный вариант дифтерийного белка)	15 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F 23F и 33F)	С 6-недельного возраста	2021
Пневмококковая конъюгированная 20-валентная вакцина (ПКВ20) [14]	Конъюгаты бактериальных полисахаридов и белка-носителя CRM197 (нетоксичный вариант дифтерийного белка)	20 (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F 23F и 33F)	С 18 лет (в США с 6 недель)	2022

* В 1983 г. был представлен окончательный вариант полисахаридной поливалентной вакцины, включающий 23 серотипа *Streptococcus pneumoniae*, наиболее часто выделяемых у пациентов с инвазивными формами пневмококковой инфекции; до этого времени валентность вакцины постоянно расширялась [12].

Универсальная массовая вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в зависимости от возраста при наличии государственного финансирования [9, 10]

Страна	Возраст начала вакцинации	Рекомендуемый выбор препарата и схема вакцинации	Дополнительные условия проведения вакцинации
Аргентина [15]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста При наличии медицинских показаний
Австралия [16]	50 лет	ПКВ13 + ППВ23 1-я ревакцинация через 12 мес. 2-я ревакцинация через 5 лет	Всем австралийским аборигенам
	70 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Багамы [10]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Бахрейн [17]	50 – 65 лет	ПКВ13	Всем гражданам по достижении возраста При наличии медицинских показаний
	65 лет	ППВ23	Однократная ревакцинация всем гражданам
Великобритания [18]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста При наличии медицинских показаний
Германия [19,20]	60 лет	ПКВ20	Всем гражданам по достижении возраста
Греция [9]	65 лет	ПКВ20	Всем гражданам по достижении возраста
Гуам [10]	60 лет	ПКВ13	Всем гражданам по достижении возраста
	60 лет	ППВ23	При наличии медицинских показаний
Дания [21]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Израиль [22]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Ирландия [23]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Исландия [24]	60 лет	ППВ23 или ПКВ20	При наличии медицинских показаний
Испания [25]	60 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста (не на всей территории страны)
Италия [26]	65 лет	ПКВ + ППВ23 Интервал не менее 8 недель	Всем гражданам по достижении возраста
Канада [27]	65 лет	ППВ23 (либо ПКВ13 + ППВ23) Однократная вакцинация ППВ23 при отсутствии факторов риска В индивидуальном порядке возможно принятие решения о вакцинации ПКВ13 для непривитых субъектов с последующей вакцинацией ППВ23 не ранее чем через 8 недель	Всем гражданам по достижении возраста
Кипр [9]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Корея [28]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Коста-Рика [10]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Люксембург [29]	65 лет	ПКВ Выбор ПКВ не определен	Всем гражданам по достижении возраста
Мексика [10]	60 лет	ПКВ13 + ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Монако [10]	60 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста При наличии медицинских показаний
Нидерланды [30]	60 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Никарагуа [10]	50 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Панама [10]	60 лет	ПКВ13	Всем гражданам по достижении возраста
		ППВ23	При наличии медицинских показаний
Парагвай [10]	60 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Перу [10]	60 лет	ПКВ13	Всем гражданам по достижении возраста
Португалия [31]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Словакия [9]	60 лет	ПКВ	При наличии медицинских показаний

Страна	Возраст начала вакцинации	Рекомендуемый выбор препарата и схема вакцинации	Дополнительные условия проведения вакцинации
США [32]	65 лет	ПКВ20 либо ПКВ15 + ППВ23 (интервал не менее 12 мес.)	Всем гражданам по достижении возраста При наличии медицинских показаний
Чехия [33]	65 лет	ПКВ13 + ППВ23	При наличии медицинских показаний
Чили [10]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Швеция [34]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста
Эстония [35]	65 лет	ПКВ13 + ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста При наличии медицинских показаний
Япония [36]	65 лет	ППВ23	Всем гражданам по достижении возраста

Таблица 3

Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в зависимости от наличия факторов риска при наличии государственного финансирования

Страна	Возраст начала вакцинации	Рекомендуемый выбор препарата и схема вакцинации	Медицинские показания к проведению вакцинации
Аргентина [15]	18	ПКВ13 + ППВ23 с интервалом 8 недель	Иммунокомпрометированные пациенты
		ПКВ13 + ППВ23 с интервалом 1 год	Пациенты с хроническими заболеваниями
Австралия [16]	18	ПКВ13 + ППВ23 с интервалом 8 недель Ревакцинация ППВ23 через 5 лет	Иммунокомпрометированные пациенты
Бахрейн [17]		ПКВ13 + ППВ23 Ревакцинация через 5 лет	Иммунокомпрометированные пациенты
Бельгия [39]	16	ПКВ20	Пациенты с хроническими заболеваниями Иммунокомпрометированные пациенты
Великобритания [18]	18	ПКВ13(ПКВ15) + ППВ23 с интервалом 8 недель ППВ23	Иммунокомпрометированные пациенты Пациенты с хроническими заболеваниями
Германия [19, 20]	18	ПКВ20	Пациенты с хроническими заболеваниями Иммунокомпрометированные пациенты
Греция [9]	18	ПКВ20	Пациенты с хроническими заболеваниями Иммунокомпрометированные пациенты
Ирландия [23]	18	ППВ23	Пациенты с хроническими заболеваниями Иммунокомпрометированные пациенты
Исландия [24]	60	ППВ23 или ПКВ20	Пациенты с хроническими заболеваниями Иммунокомпрометированные пациенты
Испания [25]	18	ППВ23	Пациенты с хроническими заболеваниями
		ПКВ13 + ППВ23	Иммунокомпрометированные пациенты
Канада [27]	18	ППВ23	Пациенты с хроническими заболеваниями
		ПКВ13 + ППВ23	Иммунокомпрометированные пациенты
Кипр [9]	18	ППВ23	Пациенты с хроническими заболеваниями Иммунокомпрометированные пациенты
Люксембург [29]	18	ПКВ	Пациенты с хроническими заболеваниями Иммунокомпрометированные пациенты
США [32]	18	ПКВ15 + ППВ23 или ПКВ20	Пациенты с хроническими заболеваниями
		ПКВ15 + ППВ23 или ПКВ20 При вакцинации ПКВ15 + ППВ23 ревакцинация ППВ23 через 5 лет	Иммунокомпрометированные пациенты
Финляндия [40]	65	ПКВ	Иммунокомпрометированные пациенты
Франция [41]	18	ПКВ13 + ППВ23 или ПКВ20	Пациенты с хроническими заболеваниями Иммунокомпрометированные пациенты

сведения о медицинских показаниях к вакцинации нами были представлены в формате 3 основных вариантов:

1. Хронические заболевания, включающие болезни легких, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет, болезни печени, почечную недостаточность; синдром Дауна в некоторых странах также рассматривается как показание к вакцинации против пневмококковой инфекции.

2. Иммунокомпрометирующие состояния, включающие врожденную или приобретенную асплению, нефротический синдром, ВИЧ-инфекцию, онкологические и онкогематологические заболевания (болезнь Ходжкина, лейкемия, лимфома, множественная миелома и др.), трансплантацию солидных органов и костного мозга, ятрогенную иммуносупрессию, первичные иммунодефициты. Условно к категории иммунокомпрометированных пациентов также могут быть отнесены пациенты с нарушением целостности анатомических барьеров – пациенты с подтеканием спинномозговой жидкости, переломом основания черепа, установкой кохлеарного импланта, однако в отношении них могут действовать отдельные рекомендации.

3. Поведенческие, профессиональные или социальные факторы риска: алкоголизм, табакокурение, длительное пребывание в медицинских учреждениях или организациях социального обслуживания. Частными случаями социальных или профессиональных факторов в некоторых странах могут рассматриваться вакцинация военнослужащих, работников вредных производств (подверженных вдыханию загрязненного воздуха),

а также реконвалесцентов внебольничных пневмоний, ИПИ.

Отдельно следует также отметить, что при вакцинации пациентов с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток применяется комплексная схема вакцинации, включающая трехкратную вакцинацию ПКВ13 с интервалами в 8 недель и ревакцинацию ППВ23 через 12 мес. после 3-й дозы конъюгированной вакцины и далее повторное введение ППВ23 через 5 лет, при сохранении РТПХ, 4-е введение также проводится ПКВ13 [37,38].

В ряде стран действуют программы вакцинации для пациентов из групп повышенного риска развития пневмококковой инфекции, помимо универсальной массовой вакцинации лиц старшего возраста. Практически во всех перечисленных в таблице 3 странах вакцинация представителей групп риска начинается с 18-летнего возраста (за исключением Исландии и Финляндии, где программа вакцинации пациентов из групп риска может трактоваться как весьма условное мероприятие). В некоторых странах идентифицированы рекомендации по вакцинации групп риска, не имеющие государственного финансирования (табл. 4). Для удобства группировки в таблицу 4 были внесены сведения относительно показаний к вакцинации в соответствии с возрастом, наличием хронических заболеваний, иммунокомпрометирующих состояний и социальных факторов риска.

Примечательно, что ряд стран Европейского союза вовсе не имеют рекомендаций по вакцинации пациентов из групп риска и лиц старшего возраста (Латвия, Лихтенштейн, Литва, Румыния, Хорватия).

Таблица 4

Вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции в зависимости от наличия факторов риска без обеспечения государственным финансированием

Страна	Возраст начала вакцинации	Рекомендуемый выбор препарата и схема вакцинации	Медицинские показания к проведению вакцинации
Австрия [9]	60	ПКВ15/ПКВ20 + ППВ23 Интервал не менее 6 мес.	Возраст
Бельгия [39]	65	ПКВ20	Возраст
Болгария [9]	50	ПКВ13 + ППВ23 Ревакцинация ППВ23 после 65 лет	Возраст
Венгрия [42]	60	ПКВ20	Возраст Пациенты с хроническими заболеваниями Иммунокомпрометированные пациенты
Норвегия [43]	65	ППВ23	Возраст Пациенты с хроническими заболеваниями Иммунокомпрометированные пациенты
Польша [9]	65	ПКВ	Пациенты с хроническими заболеваниями Иммунокомпрометированные пациенты
Словения [44]	65	ПКВ13 + ППВ23	Возраст Пациенты с хроническими заболеваниями Иммунокомпрометированные пациенты

В Российской Федерации вакцинация взрослых против пневмококковой инфекции имеет частичное государственное финансирование в рамках реализации календаря прививок по эпидемическим показаниям для лиц старше 60 лет, страдающих хроническими заболеваниями легких, проживающих в организациях социального обслуживания. Для других категорий, включенных в календарь по эпидемическим показаниям, в частности, граждан, призываемых на военную службу, вакцинация осуществляется за счет средств регионов РФ. При этом выбор препаратов и режим вакцинации определяются Методическими рекомендациями «Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых» (Профилактическая медицина. 2023, Т. 26, №9 (Приложение). С. 3–23. — <https://doi.org/10.17116/profmed2023260923>). Для вакцинации лиц старше 18 лет могут применяться как ПКВ13, так и ППВ23.

Ранее в РФ уже были разработаны и опубликованы рекомендации и экспертные позиции по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых [48], которые по ряду позиций являются противоречивыми. В 2023 г. была опубликована новая редакция методических рекомендаций, содержащая согласованное мнение специалистов разных специальностей [48]. Одобренные Научно-практическим советом Минздрава РФ клинические рекомендации по внебольничной пневмонии, согласно ФЗ-323 «Об основах охраны здоровья граждан» являются нормативно-правовым документом. Согласно данным клиническим рекомендациям, для профилактики внебольничной пневмонии у взрослых лиц 18–64 лет с хроническими заболеваниями без выраженной иммуносупрессии следует применять ППВ23; для иммунокомпрометированных пациентов и лиц старше 65 лет следует использовать последовательную схему ПКВ13 + ППВ23 [49].

Выбор вакцин базируется как на их иммунологических свойствах, так и на результатах мониторинга за циркуляцией серотипов *Streptococcus pneumoniae*. Несмотря на наличие рекомендаций ВОЗ, в Российской Федерации отсутствует рутинный мониторинг за циркуляцией серотипов. Доступны лишь ограниченные сведения референс-центра по бактериальным гнойным менингитам Роспотребнадзора. Однако в последние годы в РФ были выполнены масштабные исследования по изучению спектра серотипов *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих заболевания у взрослых [50] и у детей [51]. Оба исследования подтвердили существенное преимущество ППВ23 над ПКВ13 по спектру перекрываемых серотипов при различных формах пневмококковой инфекции в настоящее время, через 10 лет после начала массовой вакцинации детей ПКВ13 в рамках национального календаря прививок.

В нашей стране в стадии разработки находится 16-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина [52], которая потенциально сможет обеспечить до 70% перекрытия серотипов у взрослых при ИПИ. При анализе перекрытия серотипов, согласно данным, полученным по спектру изолятов, выделенных у взрослых с ИПИ [50], вакцины ПКВ13, ПКВ15, ПКВ16, ПКВ20 и ППВ23 способны обеспечить перекрытие до 62%, 66%, 70%, 82% и 86% соответственно. При анализе перекрытия серотипов у взрослых с внебольничной пневмонией [50] вакцины ПКВ13, ПКВ15, ПКВ16, ПКВ20 и ППВ23 способны обеспечить перекрытие до 51,9%, 57,5%, 61,1%, 64,6% и 68,8% соответственно.

Как видно из обзора европейских рекомендаций, в последние годы наметился выраженный переход с ПКВ13 и схемы ПКВ13/15 + ППВ23 на применение моновакцинации ПКВ20. Обоснованием для перехода к применению ПКВ20 стал сопоставимый процент перекрытия *Streptococcus pneumoniae*, вызывающих различные формы пневмококковой инфекции у взрослых на основании мониторинга за инвазивными пневмококковыми инфекциями в странах ЕС [53] — так, ППВ23 обеспечивала перекрытие до 72% серотипов, выделяемых при ИПИ у взрослых лиц в возрасте 65 лет и старше, в то время как ПКВ13 перекрывала менее 30% спектра выделенных серотипов; при этом наиболее часто выявляли уникальные для ПКВ20 и ППВ23 серотипы 8 (до 17%), 10А (до 2,5%), 12F (до 8,5%) и актуальный для ПКВ15, ПКВ20 и ППВ23 серотип 22F (до 8%). При этом известно, что иммунный ответ на конъюгированные вакцины, реализуемый посредством активации Т-зависимого пути, является более совершенным и стойким, чем Т-независимый механизм иммунного ответа на полисахаридные вакцинные антигены, отличающийся нестойкостью и отсутствием формирования иммунологической памяти [54]. Проведенные клинические исследования ПКВ20 у взрослого населения подтвердили их достаточную иммуногенность, сопоставимую с ПКВ13 по общим для обеих вакцин серотипам, и благоприятный профиль безопасности [55, 56]. Также иммуногенность и безопасность ПКВ20 были подтверждены и в отношении лиц старшего возраста с различным вакцинальным анамнезом, привитых ранее как ПКВ13, так и ППВ23 [57].

Заключение

В нашей стране вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у взрослых регламентирована календарем прививок по эпидемическим показаниям. В различные периоды были изданы несколько научных публикаций, претендовавших на статус методических или клинических реко-

мендаций по вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых. Главным предметом дискуссии оставались и остаются предпочтительные схемы и последовательность введения пневмококковых вакцин в зависимости от возраста и наличия факторов риска — как медицинских, так и профессиональных и поведенческих. С учетом перспектив появления новых вакцин, включая конъюгированные пневмококковые вакцины с расширенной валентностью по сравнению с применяемыми в настоящее время и сопоставимые по ширине спектра перекрывааемых серотипов с давно применяемыми полисахаридными вакцинами, индуцирующими Т-независимый иммунный ответ, становится очевидно, что новые дискуссии по вопросам вакцинации, в первую очередь выбора препарата и показаний к применению, станут неизбежными.

Вакцинация против пневмококковой инфекции взрослого населения не является прерогативой национального календаря прививок, следовательно, не финансируется государством и обеспечивается за счет региональных бюджетов здравоохранения, что приводит к неравномерному и в целом недостаточному охвату населения профилактическими прививками против *Streptococcus pneumoniae*.

Рассмотренные в настоящем обзоре подходы к вакцинации взрослого населения против пневмококковой инфекции в различных странах мира являются чрезвычайно неоднородными с позиций выбранных групп риска, применяемых вакцин и их схем, системы финансирования. При сравнении с ранее опубликованными обзорами в предыдущие годы очевидно, что активно внедряются пневмококковые конъюгированные вакцины с расширенной валентностью.

В нашей стране отсутствует рутинный мониторинг за всеми формами инвазивных бактериальных инфекций, включая пневмококковую, по аналогии с таковым в ЕС и США. Опубликованные данные Государственного доклада о санитарно-эпидемиологическом благополучии населения не содержат должной детализации сведений и отражают наблюдения референс-центра ЦНИИЭ Роспотребнадзора по надзору за гнойными бактериальными менингитами. Опубликованные последние исследования по изучению спектра циркулирующих пневмококков у взрослых и у детей подтверждают развитие дрейфа серотипов, ожидаемого и закономерного после начала массовой иммунизации детей раннего возраста пневмококковыми конъюгированными вакцинами, и обосновывают необходимость внедрения вакцин с максимальным серотиповым покрытием для иммунизации населения Российской Федерации.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Литература

1. Брико, Н.И. Пневмококковая инфекция в Российской Федерации: состояние проблемы / Н.И. Брико, В.А. Коршунов В.А., К.С. Ломоносов // Вестник РАМН. — 2021. — № 76 (1). — С. 28–42. — <https://doi.org/10.15690/vramn1404>
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2015. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: 13th Edition — Chapter 17: Pneumococcal disease. Washington D.C. Public Health Foundation
3. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. Open Forum Infect Dis. 2014;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024.
4. Cui YA, Patel H, O'Neil WM, Li S, Saddier P. Pneumococcal serotype distribution: A snapshot of recent data in pediatric and adult populations around the world. Hum Vaccin Immunother. 2017;13(6):1-13. doi: 10.1080/21645515.2016.1277300
5. Tin Tin Htar M, Morato Martínez J, Theilacker C, Schmitt HJ, Swerdlow D. Serotype evolution in Western Europe: perspectives on invasive pneumococcal diseases (IPD). Expert Rev Vaccines. 2019;18(11):1145-1155. doi: 10.1080/14760584.2019.1688149.
6. Teixeira R, Kossyvakis V, Galvez P, Méndez C. Pneumococcal Serotype Evolution and Burden in European Adults in the Last Decade: A Systematic Review. Microorganisms. 2023;11(6):1376. doi: 10.3390/microorganisms11061376.
7. WHO. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper — February 2019. WHO Wkly Epidemiol Rec. 2019;8:85-104.
8. Castiglia P. Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe. Adv Ther. 2014;31(10):1011-44. doi: 10.1007/s12325-014-0157-1
9. ECDC Vaccine Scheduler. Pneumococcal Disease: Recommended Vaccinations. URL: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1> (дата доступа: 11.01.2024)
10. WHO Immunization Data. Vaccination schedule for Pneumococcal disease. URL: https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/pneumo.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL= (дата доступа: 11.01.2024).
11. Alderson MR, Sethna V, Newhouse LC, Lamola S, Dhare R. Development strategy and lessons learned for a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PNEUMOSIL®). Hum Vaccin Immunother. 2021;17(8):2670-2677. doi: 10.1080/21645515.2021.1874219.
12. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 1997;46(RR-8):1-24.
13. McFetridge R, Meulen AS, Folkerth SD, Hoekstra JA, Dallas M, Hoover PA, Marchese RD, Zacholski DM, Watson WJ, Stek JE, Hartzel JS, Musey LK. Safety, tolerability, and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. Vaccine. 2015;33(24):2793-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.025
14. Thompson A, Lamberth E, Severs J, Scully I, Tarabar S, Ginis J, Jansen KU, Gruber WC, Scott DA, Watson W. Phase 1

trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2019;37(42):6201-6207. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.048

15. Ministerio de Salud. Calendario Nacional de Vacunación. Vacuna contra el neumococo (на испанском). URL: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/neumococo> (дата доступа: 11.01.2024)

16. The Australian Immunization Handbook. Pneumococcal disease. URL: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/pneumococcal-disease> (дата доступа: 11.01.2024)

17. Recommended Immunization Schedule for the Kingdom of Bahrain. URL: <https://www.moh.gov.bh/Content/Upload/Immunization/8.500.pdf> (дата доступа: 11.01.2024)

18. Department of Health. Immunisation against infectious disease – "The Green Book". Chapter 25: Pneumococcal. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1178054/Green_Book_Chapter_25_Pneumococcal_27_7_23.pdf (дата доступа: 11.01.2024)

19. Robert Koch Institute. Vaccination recommendations by STIKO. URL: https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/recommendations_node.html (дата доступа: 11.01.2024)

20. Robert Koch Institute. STIKO: Aktualisierung der Empfehlungen zur Pneumokokken-Impfung. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/39_23.pdf (дата доступа: 11.01.2024)

21. Statens Serum Institut. Vaccination. Risikogrupper. Personer over 65 år. URL: <https://www.ssi.dk/vaccinationer/risikogrupper/personer-over-65-ar> (дата доступа: 11.01.2024)

22. Ministry Of Health. Pneumonia Vaccine. URL: <https://me.health.gov.il/en/older-adult/services-rights/vaccines-old-age/vaccine-for-pneumonia/> (дата доступа: 11.01.2024)

23. HSE National Immunization Office. Healthcare Worker Information. Pneumococcal Vaccine. URL: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/othervaccines/pneumo/pneumovacc.html> (дата доступа: 11.01.2024)

24. Leiðbeiningar um bólusetningu gegn pneumókkokkum. URL: https://assets.ctfassets.net/8k0h54kbe6bj/1yjQz7UQApSjYlgbOZS3DI/a937283df2c90b47bfb414d5e56dd5c2/Leiðbeiningar_um_notkun_boluefna_gegn_pneumokokkum-2019.pdf (дата доступа: 11.01.2024)

25. Ministerio De Sanidad. Vacunas y Programa de Vacunación. URL: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/home.htm> (дата доступа: 10.11.2024)

26. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro – L'epidemiologia per la sanità pubblica. Calendario vaccinale. URL: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/calendario> (дата доступа: 11.01.2024)

27. Government Of Canada. Pneumococcal vaccines: Canadian Immunization Guide. URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-16-pneumococcal-vaccine.html> (дата доступа: 11.01.2024)

28. The Korean Society Of Infectious Diseases. Recommended Adult Immunization Schedule, by vaccine and age group. URL: https://www.ksid.or.kr/file/vaccine_eng.pdf (дата доступа: 12.01.2024)

29. Le Gouvernement Du Grand-Duché de Luxembourg. Ministère de la Santé et Sécurité sociale. Calendrier des vaccinations. URL: <https://sante.public.lu/fr/espace-citoyen/dossiers-thematiques/v/vaccination/calendrier-vaccinal.html> (дата доступа: 12.01.2024)

30. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Pneumokokken-

prik voor Volwassenen 2024. URL: <https://www.rivm.nl/pneumokokken/pneumokokkenprik> (дата доступа 27.02.2024)

31. Direção de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Adultos (≥18 anos de idade). URL: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112015-de-23062015-pdf.aspx> (дата доступа: 12.01.2024)

32. Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R, Prasad N, Moro P, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Long SS, Poehling KA, Cohen AL. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep*. 2023;72(3):1-39. doi: 10.15585/mmwr.r7203a1

33. Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2024. Očkovací kalendář pro dospělé. URL: <https://www.nzip.cz/clanek/217-ockovaci-kalendar-pro-dospеле> (дата доступа: 12.01.2024)

34. Folkhälsomyndigheten. Vaccinationsprogrammet mot pneumokocker för riskgrupper. URL: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/nationella-vaccinationsprogram/program-for-riskgrupper/> (дата доступа: 12.01.2024)

35. Terviseamet. Täiskasvanute soovituslik vanuseline vaksineerimiskava. URL: <https://ta.vaksineeri.ee/en/vaccination-adults/schedule> (дата доступа: 12.01.2024)

36. Ministry Of Health, Labour and Welfare of Japan. Pneumococcal disease (adults). URL: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekakukansenshou/haienkyukin/index_1.html (дата доступа: 12.01.2024)

37. Превенар 13. Вакцина для профилактики пневмококковой инфекции полисахаридная, конъюгированная, адсорбированная. Общая характеристика лекарственного препарата. ЛП-№(002354)-(ПГ-РУ).

38. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, Giardina PC, Clarke K, Gruber WC, Scott DA, Schmoele-Thoma B; 3003 Study Group. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥2 years: an open-label study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):313-23. doi: 10.1093/cid/civ287.

39. Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement. Vaccination antipneumococcique pour les adultes (révision 2022). URL: <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9674-vaccination-antipneumococcique-adultes> (дата доступа: 13.02.2024)

40. Terveystieteiden Seura. Pneumokokkirokotteet. URL: <https://thl.fi/aiheet/infektiaudit-ja-rokotukset/rokotteet-a-o/pneumokokkirokotteet> (дата доступа: 13.02.2024)

41. Haute Autorité De Sante. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque – Place du vaccin pneumococcique polyosidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. URL: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457419/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polyosidique-conjugué-20-valent-adsorbé-chez-l-adulte (дата доступа: 27.02.2024)/

42. Országos Epidemiológiai Központ. FELNÓTTEKNEK AJÁNLOTT VÉDŐOLTÁSOK. URL: <http://www.vacsatc.hu/?FelN%F5tteknek-aj%E1nlottv%E9d%F5olt%E1sok&pid=25> (дата доступа: 26.02.2024)

43. Folkehelseinstituttet. Pneumokokkvaksine – veileder for helsepersonell. Электронный ресурс: <https://www.fhi.no/va/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot>

de-enkelte-sykdommene/pneumokokkvaksinasjon---veiledersfo/?term= (дата доступа: 26.02.2024)

44. Nacionalni Inštitut za javno zdravje RS. Cepljenje odraslih. URL: <https://niz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/cepljenje-odraslih/> (дата доступа: 26.02.2024)

45. статья Р. Резолюция Форума экспертов «Российские и международные подходы к вакцинации против пневмококковой инфекции детей и взрослых из групп риска». Пульмонология. 2015;25(5):633-637. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-633-637>.

46. Козлов, Р.С. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.) / Р.С. Козлов [и др.] // КМАХ. — 2018. — № 1.

47. Брико, Н.И. Проект национального календаря профилактических прививок взрослого населения в России / Н.И. Брико [и др.] // Профилактическая медицина. — 2018. — Т. 21, № 5. — С. 28-34. — <https://doi.org/10.17116/profmed20182105128>.

48. Авдеев, С.Н. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых : методические рекомендации. / С.Н. Авдеев [и др.] // Профилактическая медицина (Приложение). — 2023. — № 26 (№ 9). — С. 3—23. — <https://doi.org/10.17116/profmed2023260923>

49. Клинические рекомендации «Внебольничная пневмония у взрослых». — М.: Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, 2021. — 117 с.

50. Козлов, Р.С. Эпидемиология и антибиотикорезистентность серотипов *S. pneumoniae*, циркулирующих во взрослой популяции на территории Российской Федерации (исследование SPECTRUM) / Р.С. Козлов [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2021. — № 23 (2). — С. 127—137. — DOI: 10.36488/смас.2021.2.127-137.

51. Сидоренко, С.В. Изменения в серотиповом составе *Streptococcus pneumoniae*, циркулирующих среди детей в Российской Федерации, после внедрения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины / С.В. Сидоренко Лобзин Ю.В., Реннерт В. [и др.] // Журнал инфектологии. — 2023. — Т. 15, № 2. — С. 6—13. — <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13>.

52. Трухин В.П. Анализ серотипового пейзажа пневмококков для определения композиционной модели отечественной пневмококковой конъюгированной вакцины // В.П. Трухин [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. — 2022. — № 22 (2). — С. 124—141. — <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-2-124-141>.

53. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.

54. Davies LRL, Cizmeci D, Guo W, Luedemann C, Alexander-Parrish R, Grant L, Isturiz R, Theilacker C, Jodar L, Gessner BD, Alter G. Polysaccharide and conjugate vaccines to *Streptococcus pneumoniae* generate distinct humoral responses. *Sci Transl Med.* 2022;14(656):eabm4065. doi: 10.1126/scitranslmed.abm4065.

55. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, Sundaraiyer V, Peng Y, Moyer L, Pride MW, Scully IL, Jansen KU, Gruber WC, Scott DA, Watson W. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years. *Clin Infect Dis.* 2022;75(3):390-398. doi: 10.1093/cid/ciab990

56. Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL, Ginis J, Severs J, Jansen KU, Gruber WC, Watson W.

Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e1489-e1497. doi: 10.1093/cid/ciaa1045.

57. Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, Peng Y, Jansen KU, Gruber WC, Watson W. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine.* 2021;39(51):7494-7502. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.032.

References

1. Briko N.I., Korshunov V.A., Lomonosov K.S. Pnevmo-kokkovaja infekcija v Rossijskoj Federaciji: sostojanie problemy. *Vestnik RAMN.* 2021;76(1):28—42. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn1404>

2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2015. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: 13th Edition — Chapter 17: Pneumococcal disease. Washington D.C. Public Health Foundation

3. Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of pneumococcal disease in adults with chronic medical conditions. *Open Forum Infect Dis.* 2014;1(1):ofu024. doi: 10.1093/ofid/ofu024.

4. Cui YA, Patel H, O'Neil WM, Li S, Saddier P. Pneumococcal serotype distribution: A snapshot of recent data in pediatric and adult populations around the world. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(6):1-13. doi: 10.1080/21645515.2016.1277300

5. Tin Tin Htar M, Morato Martínez J, Theilacker C, Schmitt HJ, Swerdlow D. Serotype evolution in Western Europe: perspectives on invasive pneumococcal diseases (IPD). *Expert Rev Vaccines.* 2019;18(11):1145-1155. doi: 10.1080/14760584.2019.1688149.

6. Teixeira R, Kossyvakis V, Galvez P, Méndez C. Pneumococcal Serotype Evolution and Burden in European Adults in the Last Decade: A Systematic Review. *Microorganisms.* 2023;11(6):1376. doi: 10.3390/microorganisms11061376.

7. WHO. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper — February 2019. *WHO Wkly Epidemiol Rec.* 2019;8:85-104.

8. Castiglia P. Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe. *Adv Ther.* 2014;31(10):1011-44. doi: 10.1007/s12325-014-0157-1

9. ECDC Vaccine Scheduler. Pneumococcal Disease: Recommended Vaccinations. URL: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1> (дата доступа: 11.01.2024)

10. WHO Immunization Data. Vaccination schedule for Pneumococcal disease. URL: https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/pneumo.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL= (дата доступа: 11.01.2024).

11. Alderson MR, Sethna V, Newhouse LC, Lamola S, Dhare R. Development strategy and lessons learned for a 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PNEUMO-SIL®). *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(8):2670-2677. doi: 10.1080/21645515.2021.1874219.

12. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(RR-8):1-24.

13. McFetridge R, Meulen AS, Folkerth SD, Hoekstra JA, Dallas M, Hoover PA, Marchese RD, Zacholski DM, Watson WJ, Stek JE, Hartzel JS, Musey LK. Safety, tolerability, and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in

- healthy adults. *Vaccine*. 2015;33(24):2793-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.025
14. Thompson A, Lamberth E, Severs J, Scully I, Tarabar S, Ginis J, Jansen KU, Gruber WC, Scott DA, Watson W. Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 2019;37(42):6201-6207. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.08.048
15. Ministerio de Salud. Calendario Nacional de Vacunación. Vacuna contra el neumococo (на испанском). URL: <https://www.argentina.gob.ar/salud/vacunas/neumococo> (дата доступа: 11.01.2024)
16. The Australian Immunization Handbook. Pneumococcal disease. URL: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/pneumococcal-disease> (дата доступа: 11.01.2024)
17. Recommended Immunization Schedule for the Kingdom of Bahrain. URL: <https://www.moh.gov.bh/Content/Upload/Immunization/8.500.pdf> (дата доступа: 11.01.2024)
18. Department of Health. Immunisation against infectious disease – "The Green Book". Chapter 25: Pneumococcal. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1178054/Green_Book_Chapter_25_Pneumococcal_27_7_23.pdf (дата доступа: 11.01.2024)
19. Robert Koch Institute. Vaccination recommendations by STIKO. URL: https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/recommendations_node.html (дата доступа: 11.01.2024)
20. Robert Koch Institute. STIKO: Aktualisierung der Empfehlungen zur Pneumokokken-Impfung. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2023/Ausgaben/39_23.pdf (дата доступа: 11.01.2024)
21. Statens Serum Institut. Vaccination. Risikogrupper. Personer over 65 år. URL: <https://www.ssi.dk/vaccinationer/risikogrupper/personer-over-65-ar> (дата доступа: 11.01.2024)
22. Ministry Of Health. Pneumonia Vaccine. URL: <https://me.health.gov.il/en/older-adult/services-rights/vaccines-old-age/vaccine-for-pneumonia/> (дата доступа: 11.01.2024)
23. HSE National Immunization Office. Healthcare Worker Information. Pneumococcal Vaccine. URL: <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/othervaccines/pneumo/pneumovacc.html> (дата доступа: 11.01.2024)
24. Leiðbeiningar um bólusetningu gegn pneumókokkum. URL: https://assets.ctfassets.net/8k0h54kbe6bj/1yjQz7UQApSjyLgBOZS3DI/a937283df2c90b47fb414d5e56dd5c2/Leiðbeiningar_um_notkun_boluefna_gegn_pneumokokkum-2019.pdf (дата доступа: 11.01.2024)
25. Ministerio De Sanidad. Vacunas y Programa de Vacunación. URL: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/home.htm> (дата доступа: 10.11.2024)
26. Istituto Superiore di Sanità. EpiCentro – L'epidemiologia per la sanità pubblica. Calendario vaccinale. URL: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/calendario> (дата доступа: 11.01.2024)
27. Government Of Canada. Pneumococcal vaccines: Canadian Immunization Guide. URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-16-pneumococcal-vaccine.html> (дата доступа: 11.01.2024)
28. The Korean Society Of Infectious Diseases. Recommended Adult Immunization Schedule, by vaccine and age group. URL: https://www.ksid.or.kr/file/vaccine_eng.pdf (дата доступа: 12.01.2024)
29. Le Gouvernement Du Grand-Duché de Luxembourg. Ministère de la Santé et Sécurité sociale. Calendrier des vaccinations. URL: <https://sante.public.lu/fr/espace-citoyen/dossiers-thematiques/v/vaccination/calendrier-vaccinal.html> (дата доступа: 12.01.2024)
30. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Pneumokokkenprik voor Volwassenen 2024. URL: <https://www.rivm.nl/pneumokokken/pneumokokkenprik> (дата доступа 27.02.2024)
31. Direção de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde. Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae* de grupos com risco acrescido para doença invasiva pneumocócica (DIP). Adultos (≥18 anos de idade). URL: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0112015-de-23062015-pdf.aspx> (дата доступа: 12.01.2024)
32. Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R, Prasad N, Moro P, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Long SS, Poehling KA, Cohen AL. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep*. 2023;72(3):1-39. doi: 10.15585/mmwr.rr7203a1
33. Ministerstvo zdravotnictví ČR a Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2024. Očkovací kalendář pro dospělé. URL: <https://www.nzip.cz/clanek/217-ockovaci-kalendar-pro-dospеле> (дата доступа: 12.01.2024)
34. Folkhälsomyndigheten. Vaccinationsprogrammet mot pneumokocker för riskgrupper. URL: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/vaccinationer/nationella-vaccinationsprogram/program-for-riskgrupper/> (дата доступа: 12.01.2024)
35. Terviseamet. Täiskasvanute soovituslik vanuseline vaksineerimiskava. URL: <https://ta.vaktsineeri.ee/en/vaccination-adults/schedule> (дата доступа: 12.01.2024)
36. Ministry Of Health, Labour and Welfare of Japan. Pneumococcal disease (adults). URL: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/kekakukansenshou/haienkyukin/index_1.html (дата доступа: 12.01.2024)
37. Prevenar 13. Vakcina dlja profilaktiki pnevmokokkovej infekcii polisaharidnaja, kon #jugirovannaja, adsorbirovannaja. Obshhaja karakteristika lekarstvennogo preparata. LP-№(002354)-(RG-RU).
38. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, Giardina PC, Clarke K, Gruber WC, Scott DA, Schmoele-Thoma B; 3003 Study Group. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥2 years: an open-label study. *Clin Infect Dis*. 2015;61(3):313-23. doi: 10.1093/cid/civ287.
39. Santé publique, Sécurité de la chaîne alimentaire et Environnement. Vaccination antipneumococcique pour les adultes (révision 2022). URL: <https://www.health.belgium.be/fr/avis-9674-vaccination-antipneumococcique-adultes> (дата доступа: 13.02.2024)
40. Terveystieteiden Seura. Terveystieteiden Seuran suositus. URL: <https://thl.fi/aiheet/infektiotaudit-ja-rokotukset/rokoitet-a-o/pneumokokkirokotteet> (дата доступа: 13.02.2024)
41. Haute Autorité De Santé. Stratégie de vaccination contre les infections à pneumocoque – Place du vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué (20-valent, adsorbé) chez l'adulte. URL: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3457419/fr/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-a-pneumocoque-place-du-vaccin-pneumococcique-polysaccharidique-conjugué-20-valent-adsorbé-chez-l'adulte (дата доступа: 27.02.2024)
42. Országos Epidemiológiai Központ. FELNÓTTEKNEK AJÁNLOTT VÉDŐOLTÁSOK. URL: <http://www.vacsatc.hu/?FelN%F5tteknek-aj%E1nlottv%E9d%F5olt%E1sok&pid=25> (дата доступа: 26.02.2024)

43. Folkehelseinstituttet. Pneumokokkvaksine – veileder for helsepersonell. Электронный ресурс: <https://www.fhi.no/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/pneumokokkvaksinasjon---veilederfo/?term=> (дата доступа: 26.02.2024)

44. Nacionalni Inštitut za javno zdravje RS. Cepljenje odraslih. URL: <https://nijz.si/nalezljive-bolezni/cepljenje/cepljenje-odraslih/> (дата доступа: 26.02.2024)

45. stat'ja R. Rezolucija Foruma jekspertov «Rossijskie i mezhdunarodnye podhody k vakcinaciji protiv pnevmokokkovej infekcii detej i vzroslyh iz grupp riska». Pul'monologija. 2015;25(5):633-637. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2015-25-5-633-637>.

46. Kozlov R.S., Avdeev S.N., Briko N.I., Bilichenko T.N., Kostinov M.P., Sidorenko S.V., Harit S.M., Sinopal'nikov A.I., Zajcev A.A., Shubin I.V., Demko I.V., Ignatova G.L., Rachina S.A., Fel'dbljum I.V. Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovykh infekcij u vzroslyh. Rezolucija soveta jekspertov (Moskva, 16 dekabrja 2017 g.) // КМАН. 2018. №1.

47. Briko N. I., Fel'dbljum I. V., Alyeva M. H., Capkova N. N., Korshunov V. A., Kostenko N. A., Drapkina O. M. Proekt nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok vzroslogo naselenija v Rossii // Profilakticheskaja medicina – 2018. – T. 21, № 5. – С. 28-34. <https://doi.org/10.17116/profmed20182105128>.

48. S.N. Avdeev Vakcinoprofilaktika pnevmokokkovej infekcii u detej i vzroslyh. Metodicheskie rekomendacii. /S.N.Avdeev, M.H. Alyeva, A.A. Baranov i dr. // Profilakticheskaya medicina (Prilozhenie), 2023;26(№9):3-23. // <https://doi.org/10.17116/profmed2023260923>

49. Klinicheskie rekomendacii «Vnebol'nichnaja pnevmonija u vzroslyh» – Rossijskoe respiratornoe obshhestvo, Mezhhregional'naja asociacija po klinicheskoj mikrobiologii i antimikrobnoj himioterapii. M.: 2021. – 117 s.

50. Kozlov R.S., Murav'ev A.A., Chagarjan A.N. i dr. Jepidemiologija i antibiotikorezistentnost' serotipov S. pneumoniae, cirkulirujushhij vo vzrosloj populjacii na territorii Rossijskoj Federacii (issledovanie SPECTRUM). Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. – 2021. – №23 (2). – С.127 – 137. – DOI: 10.36488/cm.2021.2.127-137.

51. Sidorenko S.V., Lobzin Ju.V., Rennert V., Nikitina E.V., Cvetkova I.A., Ageev V.A., Martens Je.A., Kalinogorskaja O.S., Ardyшева A.T., Bajazitova L.T., Bikmieva A.V., Bolgarova E.V., Brzhozovskaja E.A., Verencova I.V., Girina A.A., Zaharova

Ju.A., Illarionova T.V., Isaeva G.Sh., Klimashina A.V., Kovalishena O.V., Kozeeva T.G., Majanskij N.A., Nemirovchenko I.A., Pozdeeva I.V., Salina V.A., Sokolova N.A., Tomracheva L.V., Tjurin Ju.A., Fel'dbljum I.V., Shirokova I.Ju., Skripkovskaja S.M., Aleksandrova A.E. Izmenenija v serotipovom sostave Streptococcus pneumoniae, cirkulirujushhij sredi detej v Rossijskoj Federacii, posle vnedrenija 13-valentnoj pnevmokokkovej kon #jugirovannoj vakciny. Zhurnal infektologii. 2023;15(2):6-13. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2023-15-2-6-13>.

52. Truhin V.P., Evtushenko A.Je., Salimova E.L., Konon A.D., Haitov M.R., Merkulov V.A. Analiz serotipovogo pejzazha pnevmokokkov dlja opredelenija kompozicionnoj modeli otechestvennoj pnevmokokkovej kon #jugirovannoj vakciny. BИOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2022;22(2):124-141. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-2-124-141>.

53. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.

54. Davies LRL, Cizmeci D, Guo W, Luedemann C, Alexander-Parrish R, Grant L, Isturiz R, Theilacker C, Jodar L, Gessner BD, Alter G. Polysaccharide and conjugate vaccines to Streptococcus pneumoniae generate distinct humoral responses. Sci Transl Med. 2022;14(656):eabm4065. doi: 10.1126/scitranslmed.abm4065.

55. Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, Sundaraiyer V, Peng Y, Moyer L, Pride MW, Scully IL, Jansen KU, Gruber WC, Scott DA, Watson W. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years. Clin Infect Dis. 2022;75(3):390-398. doi: 10.1093/cid/ciab990

56. Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL, Ginis J, Severs J, Jansen KU, Gruber WC, Watson W. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. Clin Infect Dis. 2021;73(7):e1489-e1497. doi: 10.1093/cid/ciaa1045.

57. Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, Peng Y, Jansen KU, Gruber WC, Watson W. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. Vaccine. 2021;39(51):7494-7502. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.10.032.

Авторский коллектив:

Коровкин Алексей Сергеевич – директор Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов Научного центра экспертизы средств медицинского применения, к.м.н.; тел.: 8(499) 190-18-18, e-mail: korovkinas@expmed.ru

Обухов Юрий Иванович – начальник Управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов Научного центра экспертизы средств медицинского применения; тел.: 8(499) 190-18-18, e-mail: obukhov@expmed.ru

Сятчихина Евгения Николаевна – ведущий эксперт Управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов Научного центра экспертизы средств медицинского применения; тел.: 8(499) 190-18-18, e-mail: syatchihina@expmed.ru



ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ–ПРЕДИКТОРЫ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Е.А. Карасева, В.А. Мартынов, Ю.В. Абаленихина, Н.С. Муравлянников

Рязанский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Рязань, Россия

Possible biochemical markers-predictors of severe course of infectious diseases in patients with type 2 diabetes mellitus

E.A. Karaseva, V.A. Martynov, Yu.V. Abalenikhina, N.S. Muravlyannikov
Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Резюме

Пациенты с сахарным диабетом 2 типа часто имеют более тяжелое течение инфекционных заболеваний, что может быть связано с потенцированием хронического воспаления и окислительного стресса новым инфекционным фактором. Однако изучению проявлений окислительного стресса у пациентов с гипергликемией на фоне инфекционных заболеваний уделено мало внимания. Данный обзор раскрывает особенности состояния антиоксидантной системы у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и посвящен определению возможных биохимических маркеров-предикторов тяжелого течения инфекций среди таких пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инфекционные заболевания, окислительный стресс, супероксиддисмутаза, каталаза, малоновый диальдегид, глутатионпероксидаза, HbA1c.

Введение

Сахарный диабет (СД) — одно из самых распространенных неинфекционных заболеваний. Более 500 млн человек среди взрослого населения земного шара страдает им, при этом 90% из них имеют сахарный диабет 2 типа [1, 2]. Неуклонно растет число лиц как пожилого, так и молодого возраста, имеющих нарушения углеводного обмена. По данным ВОЗ, к 2045 г. каждый 10 человек будет иметь это заболевание, и среди инфекционных больных чаще будут встречаться пациенты с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа [3].

В патогенезе СД 2 типа основное место отводится отрицательному влиянию окислительного стресса, возникающему вследствие гипергликемии, повышенной резистентности к инсулину и избытка жирных кислот. Результатом окислительного стресса является нарушение передачи сигналов протеинкиназы C, увеличение количества конечных продуктов гликирования. Это при-

Abstract

Potentiation of chronic inflammation and oxidative stress by a new infectious agent in patients with type 2 diabetes mellitus can cause a severe course of the infectious disease. However, the study of the manifestations of oxidative stress in patients with hyperglycemia and infectious diseases is not widespread. This review reveals the features of the state of the antioxidant system in patients with type 2 diabetes mellitus and is devoted to identifying possible biochemical markers that predict severe infections among such patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, infectious diseases, oxidative stress, superoxide dismutase, catalase, malondialdehyde, glutathione peroxidase, HbA1c.

водит к воспалению сосудов, их сужению, возрастанию рисков тромбоза и атерогенеза [4].

Как следствие, СД 2 типа часто заканчивается развитием сердечно-сосудистых катастроф — таких как инсульты, инфаркты. Помимо этого, к основным осложнениям сахарного диабета 2 типа относятся заболевания печени и почек, ретинопатии, полинейропатии.

Нарушения углеводного обмена рассматриваются и как фактор, отягощающий ряд инфекционных заболеваний. Пандемия COVID-19 показала, что пациенты с СД 2 типа характеризовались большей тяжестью течения инфекции SARS-CoV-2 с высокой смертностью [5].

Известным фактом является возможность более тяжелого течения и других вирусных инфекций, например, гриппа и других ОРВИ, а также бактериальных и грибковых заболеваний у больных с СД 2 типа [6–8]. Большое когортное исследование Hine J. L. et al. продемонстрировало зна-

чительный риск бактериальных и грибковых инфекций при СД 2 типа из-за высоких показателей гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) крови [9].

В реальной клинической практике у инфекционных больных с нарушениями углеводного обмена критически важна своевременная диагностика степени тяжести и прогноза заболевания. Возникает необходимость поиска новых диагностических подходов, основанных на изучении патогенеза окислительного стресса (ОС), регуляции иммунного ответа, воспаления и эндотелиальной дисфункции как при инфекционных заболеваниях, так и при СД 2 типа. В частности, представляет интерес прогностическое значение биохимических маркеров ОС и антиоксидантной защиты при тяжелом течении инфекций у пациентов с гипергликемией.

СД 2 типа, инфекционный процесс и окислительный стресс

У пациентов с хроническим воспалением, к которым относится и СД 2 типа, наличие окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции являются взаимосвязанными рисками высокой смертности [10].

Окислительный стресс у больных с СД 2, следствием которого является большое количество активных форм кислорода (АФК), приводит к потенциальному хроническому воспалению, атеросклерозу, а также к тяжелому течению вирусных, бактериальных и грибковых инфекций вплоть до развития септического поражения внутренних органов [11].

Основными маркерами окислительного стресса, которые в большом количестве синтезируются при гипергликемии, являются следующие АФК: супероксид ($\cdot\text{O}_2^-$), гидропероксил ($\cdot\text{HRO}_2^-$), радикал гидроксил ($\cdot\text{OH}$), радикал пероксил ($\cdot\text{RO}_2$). Также образуются частицы активного азота: окись азота ($\cdot\text{NO}$), диоксид азота ($\cdot\text{NO}_2^-$), пероксинитрит (ONOO^-) [12]. Эти же факторы играют важную роль при активации иммунной защиты на внутриклеточные микроорганизмы: вирусы, некоторые бактерии, грибы [13]. Супероксид и оксид азота, являясь первичными активными формами азота, обладают слабовыраженной антимикробной активностью. При этом для данной функции супероксид должен с помощью супероксиддисмутазы преобразоваться в перекись водорода и в дальнейшем в гипохлорит. Вторичные АФК пероксинитрит, радикал гидроксил, липидный гидропероксид формируются на основе супероксида, оксида азота, перекиси водорода и являются сильными токсинами, которые необратимо повреждают не только чужеродные микроорганизмы, но и мембранные липиды, белки, ДНК клетки хозяина [14].

Результатом окислительного стресса при инфекционном процессе часто является гибель пораженной клетки, что необходимо для уничтожения внутриклеточного микроорганизма. При СД 2 типа одним из результатов окислительного стресса является прогрессирующая гибель β -клеток поджелудочной железы, нарастание уровня гипергликемии и инсулинорезистентности, эндотелиальная дисфункция, атеросклероз [4].

У пациентов с СД 2 типа, страдающих острыми или хроническими инфекциями, происходит потенцирование окислительного стресса, что приводит к более тяжелому течению инфекций, вызванных внутриклеточными микроорганизмами (вирусы, некоторые бактерии, грибы) [6–8].

Определение маркеров окислительного стресса

В настоящее время отмечается тенденция к все большему изучению и разработке методик по определению первичных АФК, для определения окислительного стресса. При этом большинство разработанных методик по определению пероксидов не лишено недостатков. К таким недостаткам относятся мешающее влияние матрицы, недостаточная чувствительность и воспроизводимость, ограниченный круг анализируемых объектов или недостаточная быстрота выполнения анализа для получения достоверных результатов *in vivo* [15]. Поэтому к клинически важным маркерам выраженного окислительного стресса относят малоновый диальдегид (конечный продукт окисления липидов), а также активность ряда ферментов антиоксидантной системы, в частности, супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [10]. Также при действии окислительного стресса у лиц с СД 2 типа закономерно увеличивается экспрессия молекул межклеточной адгезии (ICAM) и молекул адгезии сосудистого эндотелия (VCAM) на поверхности эндотелия сосудов. Определение в сыворотке повышенного содержания данных молекул служит маркером не только окислительного стресса у пациентов с СД 2 типа, но и проявлением эндотелиальной недостаточности сосудов [16]. Также ассоциированная с окислительным стрессом при СД 2 типа нарушенная функция эндотелия может быть представлена низким содержанием цГМФ в плазме крови [17].

Одним из маркеров окислительного стресса при гипергликемии считается гомоцистеин [18]. Гомоцистеин является продуктом метаболизма метионина. В последние годы гомоцистеин считается фактором риска развития атеросклероза за счет активизации окислительного стресса, воспаления, тромбоза, эндотелиальной дисфункции, клеточной пролиферации сосудистой стенки. В исследовании Masuda Y. было показано, что высокий

уровень общего гомоцистеина был сильно связан с клубочковой фильтрацией и уровнем креатинина и может быть важным показателем раннего развития микроангиопатии почек и атеросклероза у больных сахарным диабетом 2 типа [19].

Малоновый диальдегид при инфекционных процессах и СД 2 типа

Малоновый диальдегид (МДА) — конечный продукт перекисного окисления липидов, рассматривается как показатель интенсивности воспаления при различных инфекционных процессах, склонных к хронизации, таких как туберкулез, ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С [20–23]. Также МДА коррелирует с тяжестью течения острых инфекционных заболеваний. Так, в исследовании Castro R. et al. была установлена положительная связь концентрации МДА с тяжестью состояния больных при лихорадке Денге [24]. При воздействии антиоксидантной терапии одним из первых среди маркеров окислительного стресса снижается уровень МДА, особенно у лиц с СД 2 типа, что может использоваться как критерий снижения воспаления на фоне инфекционного процесса у таких пациентов [25, 26].

Супероксиддисмутаза при инфекционных процессах и СД 2 типа

Супероксиддисмутаза (СОД) — фермент, участвующий в расщеплении супероксида, первичной активной формы кислорода. СОД способствует регуляции апоптоза нейтрофилов, а значит, влияет на повреждение ткани, вызванное нейтрофилами [26].

Концентрация СОД при инфекционных процессах и ее влияние на них разнонаправлено. Сниженная концентрация СОД в месте воспаления может приводить к усилению местного окислительного стресса и гибели клеток. Так, экспрессия супероксиддисмутазы значительно снижалась в модели клеточных культур альвеолярных клеток человека при активной репликации вируса гриппа типа А в них [27]. В то же время повышенная концентрация данного фермента в плазме крови у больных сепсисом рассматривается как результат более высокой наработки его для элиминации супероксидных радикалов, возникающих в результате выраженного окислительного стресса [28]. В целом, в многочисленных исследованиях, связанных с поиском эффективных препаратов по снижению окислительного стресса, положительным эффектом считается повышение концентрации супероксиддисмутазы крови [29]. Однако для прогноза исхода заболевания следует измерять общий окислительно-восстановительный потенциал, нежели СОД, так как ее активность сильно зависит от концентрации ряда микроэлементов в крови, в частности, цинка [30, 31].

Каталаза при инфекционных процессах и СД 2 типа

Каталаза также является антиоксидантным ферментом, который активизируется за СОД и разрушает сформированную молекулу пероксида водорода, чем снижает окислительный стресс [32]. Каталаза часто используется для характеристики антиоксидантной способности организма. При пневмококковой пневмонии генерация гидрокси-пероксида фагоцитами хозяина, с одной стороны, снижает бактериальную нагрузку. С другой стороны, добавочная эндогенная продукция H_2O_2 пневмококком значительно ослабляет защитные силы организма и способствуют формированию отека легких вследствие снижения барьерной функции альвеолярно-капиллярного аппарата и нарушения уровня альвеолярной жидкости [33]. При критических состояниях активность каталазы также возрастает. По данным Ayar G. et al., активность каталазы у детей при сепсисе была значимо выше, чем ее уровень у детей вне септического поражения [34].

Активность каталазы может не обеспечивать эффективную инактивацию АФК при снижении концентрации цинка и селена в организме. В таком случае уровень пероксида водорода сохраняется на высоком уровне и оказывает неблагоприятное воздействие на окружающие ткани [35, 36].

При сахарном диабете активность каталазы из-за длительно существующего окислительного стресса часто снижена. В результате действие АФК негативно влияет на ткани вокруг инфицированных клеток, что может приводить к дисфункции пораженных органов [37].

Обычно активность каталазы и супероксиддисмутазы имеют однонаправленные изменения [29]. Но у больных СД 2 типа могут быть и разнонаправленные изменения, работа Ghadge A. et al. показала, что у пациентов с сахарным диабетом 2 типа отмечалась повышенная активность СОД и сниженная каталазы, по сравнению со здоровой популяцией [38].

Глутатионпероксидаза, инфекционный процесс и сахарный диабет 2 типа

Глутатионпероксидаза — второй фермент, который участвует в разложении гидропероксида на молекулу воды и кислорода. У больных с СД отмечается снижение активности данного фермента, что некоторые исследователи связывают с дальнейшим прогрессированием гипергликемии [39]. Глутатионпероксидаза является селенозависимым ферментом, однако роль селена в патогенезе СД 2 типа пока точно не определена. Некоторые исследователи отмечают, что высокий уровень селенопротеинов у пациентов с СД 2 типа неблаго-

приятно влияет на углеводный обмен и приводит к прогрессированию инсулинорезистентности [40]. В то же время при инфекционных процессах недостаток селена может приводить к более тяжелому течению некоторых вирусных инфекций, в том числе и COVID-19, через снижение активности глутатионпероксидазы [41].

Также глутатионпероксидаза является важным ферментом, который способен инактивировать гидропероксиды липидов в неопасные органические спирты, за счет чего сохраняется стабильность клеточной мембраны. В условиях избытка железа глутатионпероксидаза снижает уровень гибели клеток в результате ферроптоза, который активизируется и при ряде инфекционных заболеваний [42].

При этом глутатионпероксидаза является одним из наиболее стабильных ферментов, активность ее в течение дня изменяется минимально [43].

Гликированный гемоглобин и инфекционный процесс

Одним из результатов негативного действия гипергликемии, помимо окислительного стресса, является формирование гликированных протеинов [4]. Одним из таких белков является гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), который рассматривается в качестве диагностического фактора сахарного диабета 2 типа. При изучении влияния HbA_{1c} на иммунные процессы выявляется двусторонняя направленность. Так, в исследовании Egawa Y. et al. показано, что более высокие уровни гликированного гемоглобина связаны с более низким иммунным ответом на вакцинацию. Пациенты с уровнем HbA_{1c} больше 7,6% имели более низкий иммунный ответ после вакцинации от гриппа (ОШ, 0,39; 95% ДИ, 0,06–2,42), чем больные с уровнем гликированного гемоглобина ниже 6,5% [44]. По данным Breitling L.P. et al. наличие гликированного гемоглобина выше 6,5% предполагает повышение риска смертности от гриппа, пневмонии или других острых инфекций нижних дыхательных путей [45].

Однако не только гипергликемия влияет на риски инфекционных заболеваний, само повышение уровня провоспалительных цитокинов приводит к формированию инсулинорезистентности, повышению глюкозы и HbA_{1c}. Так, ученые во главе с Ruscitti P. показали, что лечение ревматоидного артрита (РА) с использованием ингибитора ИЛ-1 (акинара) в течение 24 недель не только дает положительный эффект по основному заболеванию, но и приводит к снижению уровня HbA_{1c} в течение 24 недель. Причем этот эффект рассчитан с учетом коррекции на такие показатели, как мужской пол, возраст, положительный результат на анти-тела к циклическому цитруллиновому пептиду,

использование кортикостероидов, продолжительность РА, продолжительность СД2, использование пероральных противодиабетических препаратов, индекс массы тела [46]. Недавнее исследование Hulsizer A.L. et al. показало, что со стороны углеводного обмена есть реакция в ответ на вакцинацию от гриппа. В исследуемой когорте пациентов с СД2 типа после вакцинации отмечалось повышение уровня глюкозы с нормализацией к 4-м суткам от момента вакцинации. Данное исследование, однако, не затрагивает изучение гликированного гемоглобина в связи с коротким периодом исследования, предусмотренным дизайном [47].

В исследовании Шестаковой М.В. и др. была выявлена значимая положительная корреляция уровня гликированного гемоглобина с маркерами воспаления (СРБ и ИЛ-6) и отрицательная с уровнем сатурации O₂ среди пациентов с COVID-19. Таким образом, у больных с COVID-19 уровень гликированного гемоглобина может быть рассмотрен как предиктор тяжелого течения и неблагоприятного прогноза заболевания. При этом повышение уровня гликированного гемоглобина не являлось индикатором предшествующего сахарного диабета [48].

Провоспалительные цитокины, СД 2 типа и инфекционный процесс

На внедрение вирусов, ряда бактерий (стафилококки, листерии, микобактерии), грибов иммунная система человека реагирует закономерной активацией эндосомального белка NLRP3 и запуском формирования мультибелкового комплекса — инфламмосомы [48]. Каталитическая часть инфламмосомы впоследствии запускает преобразование про-ИЛ-1 и про-ИЛ-18 в активные формы интерлейкинов [49]. К стимуляции инфламмосомы, помимо инфекционных агентов, могут приводить и некоторые другие молекулы. Одним из стимулирующих факторов для активизации инфламмосомы и формирования провоспалительных цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-18 является гипергликемия, в том числе и постпрандиальная [50].

Также к активации провоспалительных цитокинов через инфламмосому приводят окисленные липиды и островчатый амилоидный пептид, которые также часто повышены у лиц с СД 2 типа [49]. Активные формы кислорода являются одними из пусковых механизмов формирования провоспалительных цитокинов иммунными клетками [51].

Таким образом, сочетание нескольких факторов активации NLRP3 может потенцировать провоспалительный эффект. Ataide M.A. et al. показали, что у мышей, которые были инфицированы малярийными плазмодиями и имели высокую активность каспазы-1, вырабатывались чрезвычайно высокие уровни ИЛ-1β при втором микробном

стимуле, и особи становились гиперчувствительными к септическому шоку [52]. Схожие механизмы могут развиваться и у больных СД, когда последующие стимулы на заранее активированную инфламмасому приводят к выработке излишнего иммунного ответа (рис. 1).

Чрезмерный иммунный ответ при тяжелых инфекционных заболеваниях известен как цитокиновый шторм, или буря. В частности, активация инфламмасы NLRP3, индуцированная SARS-CoV-2, запускает цитокиновую бурю при COVID-19. Поэтому при COVID-19 с целью предотвращения цитокинового шторма изучались препараты, блокирующие NLRP3 путь активации инфламмасы [53, 54].

Назначение ингибиторов NLRP3, по сравнению со стандартной терапией новой коронавирусной инфекции, чаще сопровождалось более быстрой элиминацией SARS-CoV-2, улучшением клинического состояния, меньшей летальностью. При этом ингибиторы NLRP3 рассматривались как защитная терапия при ОРДС у пациентов с COVID-19 [54].

Учитывая тот факт, что у больных с СД 2 типа и ожирением, имеющих вялотекущее воспаление, при COVID-19 отмечаются риски тяжелого течения, можно предположить, что влияние длитель-

ной активации инфламмасы NLRP3 является отягощающим фактором для данной инфекции.

Назначение препаратов, снижающих активацию инфламмасы NLRP3, положительно влияет не только на течение инфекционных заболеваний, но и на снижение риска формирования СД 2 типа. Исследование Ambati J. et al. показывает, что прием НИОТ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы), рекомендованных к лечению ВИЧ и гепатита В, в частности, ламивудина, способен снижать уровень активности инфламмасы и позволяет снизить риск возникновения СД 2 типа в указанных когортах. В целом, скорректированный риск возникновения диабета в этом исследовании был на 33% ниже у пациентов, получавших НИОТ [55].

Противовоспалительный эффект колхицина отмечен в когорте пациентов со стабильной стенокардией напряжения, и это первый противовоспалительный препарат, который одобрен FDA для профилактики сердечно-сосудистой смертности у таких пациентов [56]. Мета-анализ применения колхицина у пациентов с новой коронавирусной инфекцией не выявил существенной разницы в риске смерти у пациентов с COVID-19, применявших этот противовоспалительный препарат. В то же время авторы отметили ряд ограничений.

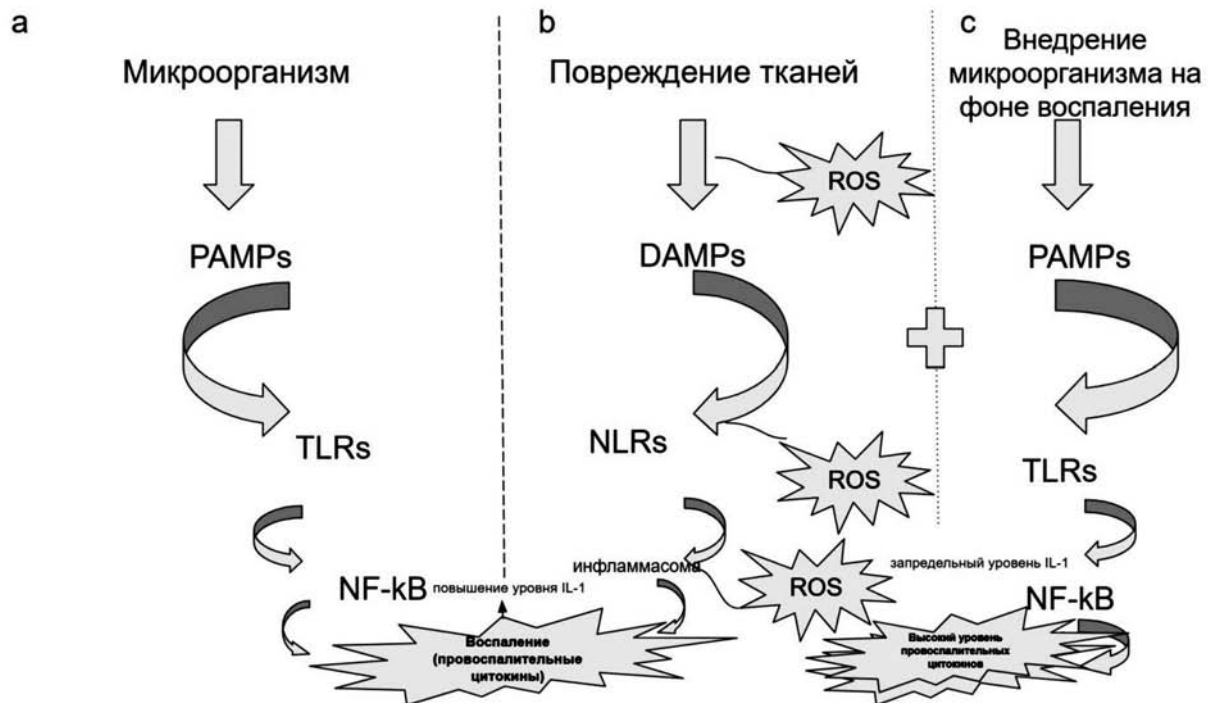


Рис. 1. Внутриклеточный ответ на инфекционные агенты и повреждение тканей. Адаптировано [50, 53]:

PAMPs – патоген-ассоциированный молекулярный паттерн; DAMs – молекулярный фрагмент, ассоциированный с повреждениями; TLRs – Toll-подобные рецепторы; NLRs – NOD-подобные рецепторы; NF-kB – транскрипционный фактор; ROS – активные формы кислорода, IL-1 – интерлейкин -1 ; a – реакция на микроорганизм; b – реакция на повреждение тканей; c – реакция на микроорганизм на фоне имеющегося воспаления

Одно из них — малая доля пациентов с диабетом 2 типа и ожирением во включенных исследованиях, хотя именно эти пациенты имеют дополнительный неблагоприятный фактор в виде заранее активированной NLRP3 инфламмосомы [57].

При тяжелых инфекционных процессах уровни ИЛ-1, ИЛ-8, а также ИЛ-6 могут быть значительно повышены и указывать на неблагоприятное течение у пациентов с нарушением углеводного обмена. Ярким примером является новая коронавирусная инфекция [58].

В настоящее время активно изучаются транскрипционные факторы, такие как ядерный фактор эритроидного происхождения 2 (Nrf2) и ядерный фактор каппа В (NF-κB), регуляция которых способна защищать от заболеваний, характеризующихся чрезмерным окислительным стрессом и воспалением [59, 60]. Однако их диагностическое значение у тяжелых инфекционных больных на фоне СД 2 практически не изучено.

Маркеры сосудистой дисфункции при СД 2 типа и инфекционном процессе

В ответ на длительное воспаление у больных с СД 2 типа закономерно идет нарушение эндотелиальной функции сосудов. В ответ на действие

ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО на стенки сосудов происходит экспрессия VCAM (молекула адгезии сосудистого эндотелия), которая обеспечивает миграцию лейкоцитов в подлежащую ткань [61]. Повышенный уровень растворимой формы VCAM связан с более тяжелым течением различных заболеваний, в том числе и инфекционных, связанных с поражением эндотелия сосудов, таких как COVID-9, лихорадка Денге [62, 63].

У больных с СД 2 типа уровни VCAM, а также ICAM и E-селектин положительно коррелируют с ростом значений HbA_{1c} [64].

Основные маркеры воспаления, ОС, антиоксидантной защиты и эндотелиальной дисфункции у инфекционных больных и СД 2 типа представлены на рисунке 2.

Заключение

При инфекционных заболеваниях и сахарном диабете 2 типа патологические процессы имеют сходные неспецифические механизмы ОС и антиоксидантной защиты, взаимосвязанные с воспалением и эндотелиальной дисфункцией, которые необходимо учитывать в диагностике тяжести состояния пациентов, прогнозе и лечении.

СД 2 типа	молекулы	ТИЗ
↑	МДА	↑
↑	СОД	↑
↓	Кат	↑
↓	ГП	↓
↑	HbA _{1c}	↑
↑	sVCAM	↑
↑	IL-1	↑
↑	IL-6	↑

Рис. 2. Возможные биохимические маркеры тяжелого течения инфекционных заболеваний у больных с сахарным диабетом 2 типа: ТИЗ — тяжелые инфекционные заболевания, МДА — малоновый диальдегид, СОД — супероксиддисмутаза, Кат — каталаза, ГП — глутатионпероксидаза, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, sVCAM — растворимая (сывороточная) форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия, IL-1 — интерлейкин-1, IL-6 — интерлейкин-6

Вероятными биохимическими маркерами-предикторами тяжелого течения инфекций при гипергликемии могут выступать МДА, глутатионпероксидаза, каталаза, СОД, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ИЛ-6, а также сывороточный VCAM (см. рис. 2).

Можно полагать, что у инфекционных больных с СД 2 типа специфические и неспецифические патогены совместно стимулируют инфламмасому NLRP3, в связи с чем возрастают риски развития цитокинового шторма и крайне тяжелого течения инфекции.

Необходимо дальнейшее изучение предикторов тяжелого течения инфекционных заболеваний, возможной коррекции как острого, так и хронического воспаления на различных этапах ведения больных. Одним из перспективных направлений может быть изучение роли NF-κB и Nrf2 в системе регуляции антиоксидантных систем организма у инфекционных больных с нарушенным углеводным обменом.

Литература

- Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications // *Nature reviews endocrinology*. — 2018. — Т. 14. — №. 2. — С. 88-98.
- Ahmad E. et al. Type 2 diabetes // *The Lancet*. — 2022. — Т. 400. — №. 10365. — С. 1803-1820.
- Bellary S. et al. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management // *Nature Reviews Endocrinology*. — 2021. — Т. 17. — №. 9. — С. 534-548.
- Henning R. J. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease // *Future cardiology*. — 2018. — Т. 14. — №. 6. — С. 491-509.
- Singh A. K., Khunti K. COVID-19 and diabetes // *Annual Review of Medicine*. — 2022. — Т. 73. — С. 129-147.
- Damen M. S. M. A. et al. Greasing the inflammatory pathogenesis of viral pneumonias in diabetes // *Obesity Reviews*. — 2022. — Т. 23. — №. 5. — С. e13415
- Smith M., Honce R., Schultz-Cherry S. Metabolic syndrome and viral pathogenesis: lessons from influenza and coronaviruses // *Journal of virology*. — 2020. — Т. 94. — №. 18. — С. e00665-20.
- Jain S. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009 // *New England journal of medicine*. — 2009. — Т. 361. — №. 20. — С. 1935-1944.
- Hine J. L. et al. Association between glycaemic control and common infections in people with type 2 diabetes: a cohort study // *Diabetic Medicine*. — 2017. — Т. 34. — №. 4. — С. 551-557.
- Yilmaz M. I. et al. The effect of corrected inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction on fmd levels in patients with selected chronic diseases: a quasi-experimental study // *Scientific reports*. — 2020. — Т. 10. — №. 1. — С. 9018.
- Benfield T., Jensen J. S., Nordestgaard B. G. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome // *Diabetologia*. — 2007. — Т. 50. — С. 549-554.
- Аметов, А.С. Окислительный стресс при сахарном диабете 2-го типа и пути его коррекции / А.С. Аметов, О.Л. Соловьева // *Проблемы эндокринологии*. — 2011. — Т. 57, № 6. — С. 52–56.
- da Silva Dantas A. et al. Oxidative stress responses in the human fungal pathogen, *Candida albicans* // *Biomolecules*. — 2015. — Т. 5, №. 1. — С. 142–165.
- Капелько, В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца / В.И. Капелько // *Русский медицинский журнал*. — 2003. — Т. 11, №. 21. — С. 1185–1188.
- Барсукова, М.Е. Основные методы и подходы к определению маркеров окислительного стресса — органических пероксидных соединений и пероксида водорода / М.Е. Барсукова, И.А. Веселова, Т.Н. Шеховцова // *Журнал аналитической химии*. — 2019. — Т. 74, №. 5. — С. 335–349.
- Tryggstad J. B. et al. Circulating adhesion molecules and associations with HbA_{1c}, hypertension, nephropathy, and retinopathy in the Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescent and Youth study // *Pediatric diabetes*. — 2020. — Т. 21. — №. 6. — С. 923-931.
- Aydin A. et al. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control // *Clinical biochemistry*. — 2001. — Т. 34. — №. 1. — С. 65-70.
- Pinheiro Volp A. C., Santos Silva F. C., Bressan J. Biomarcadores hepáticos de inflamación y su vínculo con la obesidad y las enfermedades crónicas // *Nutrición Hospitalaria*. — 2015. — Т. 31. — №. 5. — С. 1947-1956.
- Masuda Y. et al. Factors associated with serum total homocysteine level in type 2 diabetes // *Environmental health and preventive medicine*. — 2008. — Т. 13. — №. 3. — С. 148-155.
- Chang Y. W. et al. The effects of broccoli sprout extract containing sulforaphane on lipid peroxidation and *Helicobacter pylori* infection in the gastric mucosa // *Gut and liver*. — 2015. — Т. 9. — №. 4. — С. 486.
- Kulkarni R. A., Deshpande A. R. Anti-inflammatory and antioxidant effect of ginger in tuberculosis // *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. — 2016. — Т. 13. — №. 2. — С. 201-206.
- Tasca K. I. et al. Propolis consumption by asymptomatic HIV-individuals: Better redox state? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. — 2023. — Т. 162. — С. 114626.
- Castro R., Pinzón H. S., Alvis-Guzman N. A systematic review of observational studies on oxidative/nitrosative stress involvement in dengue pathogenesis // *Colombia Medica*. — 2015. — Т. 46. — №. 3. — С. 135-143.
- Karimi P. et al. The therapeutic potential of resistant starch in modulation of insulin resistance, endotoxemia, oxidative stress and antioxidant biomarkers in women with type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial // *Annals of Nutrition and Metabolism*. — 2016. — Т. 68. — №. 2. — С. 85-93.
- Ma B. et al. Astaxanthin supplementation mildly reduced oxidative stress and inflammation biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutrition Research*. — 2022. — Т. 99. — С. 40-50.
- Yasui K. et al. Superoxide dismutase (SOD) as a potential inhibitory mediator of inflammation via neutrophil apoptosis // *Free Radical Research*. — 2005. — Т. 39. — №. 7. — С. 755-762.
- Pyo C. W. et al. Alteration of copper–zinc superoxide dismutase 1 expression by influenza A virus is correlated with virus replication // *Biochemical and biophysical research communications*. — 2014. — Т. 450. — №. 1. — С. 711-716.
- Kočan L. et al. Selenium adjuvant therapy in septic patients selected according to Carrico index // *Clinical Biochemistry*. — 2014. — Т. 47. — №. 15. — С. 44-50.
- Ghadimi M. et al. Randomized double-blind clinical trial examining the Ellagic acid effects on glycemic status, insulin

resistance, antioxidant, and inflammatory factors in patients with type 2 diabetes // *Phytotherapy Research*. — 2021. — Т. 35. — №. 2. — С. 1023-1032.

30. Nazem M. R. et al. Effects of zinc supplementation on superoxide dismutase activity and gene expression, and metabolic parameters in overweight type 2 diabetes patients: a randomized, double-blind, controlled trial // *Clinical biochemistry*. — 2019. — Т. 69. — С. 15-20.

31. Bar-Or D. et al. Oxidative stress in severe acute illness // *Redox biology*. — 2015. — Т. 4. — С. 340-345.

32. Jarosz M. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling // *Inflammopharmacology*. — 2017. — Т. 25. — С. 11-24.

33. Mraheil M. A. et al. Dual role of hydrogen peroxide as an oxidant in pneumococcal pneumonia // *Antioxidants & Redox Signaling*. — 2021. — Т. 34. — №. 12. — С. 962-978.

34. Ayar G. et al. Effects of paraoxonase, arylesterase, ceruloplasmin, catalase, and myeloperoxidase activities on prognosis in pediatric patients with sepsis // *Clinical biochemistry*. — 2017. — Т. 50. — №. 7-8. — С. 414-417.

35. Jarosz M. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling // *Inflammopharmacology*. — 2017. — Т. 25. — С. 11-24.

36. Hussain M. I. et al. Immune modulatory and anti-oxidative effect of selenium against pulmonary tuberculosis // *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*. — 2019. — Т. 32. — С. 779-784

37. Góth L., Lenkey A., Bigler W. N. Blood catalase deficiency and diabetes in Hungary // *Diabetes care*. — 2001. — Т. 24. — №. 10. — С. 1839 — 1840.

38. Ghadge A. et al. Effects of Commonly Used Antidiabetic Drugs on Antioxidant Enzymes and Liver Function Test Markers in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects — Pilot Study // *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. — 2015. — Т. 123. — №. 08. — С. 500-507.

39. Robertson R. P., Harmon J. S. Pancreatic islet β -cell and oxidative stress: the importance of glutathione peroxidase // *FEBS letters*. — 2007. — Т. 581. — №. 19. — С. 3743-3748.

40. Steinbrenner H. Interference of selenium and selenoproteins with the insulin-regulated carbohydrate and lipid metabolism // *Free Radical Biology and Medicine*. — 2013. — Т. 65. — С. 1538-1547.

41. Martinez S. S. et al. Role of selenium in viral infections with a major focus on SARS-CoV-2 // *International Journal of Molecular Sciences*. — 2021. — Т. 23. — №. 1. — С. 280.

42. Xu X. et al. Is ferroptosis a future direction in exploring cryptococcal meningitis? // *Frontiers in Immunology*. — 2021. — Т. 12. — С. 598601.

43. Mallard A. R. et al. High day-to-day and diurnal variability of oxidative stress and inflammation biomarkers in people with type 2 diabetes mellitus and healthy individuals // *Redox Report*. — 2020. — Т. 25. — №. 1. — С. 64-69.

44. Egawa Y. et al. Immunogenicity of influenza A (H1N1) pdm09 vaccine in patients with diabetes mellitus: with special reference to age, body mass index, and HbA1c // *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. — 2014. — Т. 10. — №. 5. — С. 1187-1194.

45. Breitling L. P. Evidence of non-linearity in the association of glycemic control with influenza/pneumonia mortality: A study of 19 000 adults from the US general population // *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. — 2016. — Т. 32. — №. 1. — С. 111-120.

46. Ruscitti P. et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial // *PLoS medicine*. — 2019. — Т. 16. — №. 9. — С. e1002901.

47. Hulsizer A. L. et al. Hyperglycemia post-influenza vaccine in patients with diabetes // *Annals of Pharmacotherapy*. — 2023. — Т. 57. — №. 1. — С. 51-54.

48. Шестакова, М. В. Повышенный уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) у больных с COVID-19 является маркером тяжести течения инфекции, но не индикатором предшествующего сахарного диабета / М.В. Шестакова [и др.] // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23, №. 6. — С. 504–513.

49. Lugin J. et al. The role of oxidative stress during inflammatory processes // *Biological chemistry*. — 2014. — Т. 395. — №. 2. — С. 203-230.

50. Zambetti L. P. et al. The rhapsody of NLRPs: master players of inflammation... and a lot more // *Immunologic research*. — 2012. — Т. 53. — С. 78-90.

51. Dekhuijzen P. N. R. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease // *European Respiratory Journal*. — 2004. — Т. 23. — №. 4. — С. 629-636.

52. Silva M. A. A. et al. Malaria-Induced NLRP12/NLRP3-Dependent Caspase-1 Activation Mediates Inflammation and Hypersensitivity to Bacterial Superinfection. — 2014 // *PLoS pathogens*. — 2014. — Т. 10. — №. 1. — С. e1003885.

53. Amaral N. B. et al. Colchicine reduces the activation of NLRP3 inflammasome in COVID-19 patients // *Inflammation Research*. — 2023. — Т. 72. — №. 5. — С. 895-899.

54. Madurka I. et al. DFV890: a new oral NLRP3 inhibitor—tested in an early phase 2a randomised clinical trial in patients with COVID-19 pneumonia and impaired respiratory function // *Infection*. — 2023. — Т. 51. — №. 3. — С. 641-654.

55. Ambati J. et al. Repurposing anti-inflammasome NRTIs for improving insulin sensitivity and reducing type 2 diabetes development // *Nature Communications*. — 2020. — Т. 11. — №. 1. — С. 4737.

56. Low-Dose Colchicine Approved for CVD: Now What? — *Medscape* — Jun 22, 2023.

57. Kow C. S. et al. The effect of colchicine on mortality outcome and duration of hospital stay in patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized trials // *Immunity, inflammation and disease*. — 2022. — Т. 10. — №. 2. — С. 255-264.

58. Guo W. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 // *Diabetes/metabolism research and reviews*. — 2020. — Т. 36. — №. 7. — С. e3319.

59. Van der Horst D. et al. Regulation of innate immunity by Nrf2 // *Current Opinion in Immunology*. — 2022. — Т. 78. — С. 102247.

60. Абаленихина, Ю.В. Внутриклеточная локализация и функция ядерного фактора эритроидного происхождения 2 (Nrf2) в условиях моделирования окислительного стресса in vitro / Ю.В. Абаленихина [и др.] // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. — 2022. — Т. 30, №. 3. — С. 295–304.

61. Подзолков, В.И. sVCAM-1-как маркер эндотелиальной дисфункции, ассоциированный с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / В.И. Подзолков [и др.] // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2023. — Т. 19, №. 2. — С. 134–142.

62. Somasetia D. H. et al. Early resuscitation of dengue shock syndrome in children with hyperosmolar sodium-lactate: a randomized single-blind clinical trial of efficacy and safety // *Critical care*. — 2014. — Т. 18. — №. 5. — С. 1-11.

63. Климакова, Ю.Р. Роль эндотелиальной дисфункции и воспаления при хроническом заболевании вен нижних конечностей (обзор литературы) / Ю.Р. Климакова [и др.] // *Наука молодых — Eruditio Juvenium*. — 2023. — Т. 11, №. 2. — С. 241–256.

64. Tryggestad J.B. et al. Circulating adhesion molecules and associations with HbA1c, hypertension, nephropathy, and

retinopathy in the Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescent and Youth study // *Pediatric diabetes*. – 2020. – T. 21. – №. 6. – C. 923-931.

References

- Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications // *Nature reviews endocrinology*. – 2018. – T. 14. – №. 2. – C. 88-98.
- Ahmad E. et al. Type 2 diabetes // *The Lancet*. – 2022. – T. 400. – №. 10365. – C. 1803-1820.
- Bellary S. et al. Type 2 diabetes mellitus in older adults: clinical considerations and management // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2021. – T. 17. – №. 9. – C. 534-548.
- Henning R. J. Type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease // *Future cardiology*. – 2018. – T. 14. – №. 6. – C. 491-509.
- Singh A. K., Khunti K. COVID-19 and diabetes // *Annual Review of Medicine*. – 2022. – T. 73. – C. 129-147.
- Damen M. S. M. A. et al. Greasing the inflammatory pathogenesis of viral pneumonias in diabetes // *Obesity Reviews*. – 2022. – T. 23. – №. 5. – C. e13415
- Smith M., Honce R., Schultz-Cherry S. Metabolic syndrome and viral pathogenesis: lessons from influenza and coronaviruses // *Journal of virology*. – 2020. – T. 94. – №. 18. – C. e00665-20.
- Jain S. et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009 // *New England journal of medicine*. – 2009. – T. 361. – №. 20. – C. 1935-1944.
- Hine J. L. et al. Association between glycaemic control and common infections in people with type 2 diabetes: a cohort study // *Diabetic Medicine*. – 2017. – T. 34. – №. 4. – C. 551-557.
- Yilmaz M. I. et al. The effect of corrected inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction on fmd levels in patients with selected chronic diseases: a quasi-experimental study // *Scientific reports*. – 2020. – T. 10. – №. 1. – C. 9018.
- Benfield T., Jensen J. S., Nordestgaard B. G. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalisation and outcome // *Diabetologia*. – 2007. – T. 50. – C. 549-554.
- Ametov A. S., Solov'eva O. L. Okislitel'nyi stress pri sakharnom diabete 2-go tipa i puti ego korrektsii // *Problemy endokrinologii*. – 2011. – T. 57. – №. 6. C. 52-56. (in Russian)
- da Silva Dantas A. et al. Oxidative stress responses in the human fungal pathogen, *Candida albicans* // *Biomolecules*. – 2015. – T. 5. – №. 1. – C. 142-165.
- Kapel'ko V. I. Aktivnye formy kisloroda, antioksidanty i profilaktika zabolevanii serdtsa // *Russkii meditsinskii zhurnal*. – 2003. – T. 11. – №. 21. – C. 1185-1188. (in Russian)
- Barsukova M. E., Veselova I. A., Shekhovtsova T. N. Osnovnye metody i podkhody k opredeleniiu markerov okislitel'nogo stressa – organicheskikh peroksidnykh soedinenii i peroksida vodoroda // *Zhurnal analiticheskoi khimii*. – 2019. – T. 74. – №. 5. – C. 335-349. (in Russian)
- Tryggstad J. B. et al. Circulating adhesion molecules and associations with HbA1c, hypertension, nephropathy, and retinopathy in the Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescent and Youth study // *Pediatric diabetes*. – 2020. – T. 21. – №. 6. – C. 923-931.
- Aydin A. et al. Oxidative stress and nitric oxide related parameters in type II diabetes mellitus: effects of glycemic control // *Clinical biochemistry*. – 2001. – T. 34. – №. 1. – C. 65-70.
- Pinheiro Volp A. C., Santos Silva F. C., Bressan J. Biomarcadores hepáticos de inflamación y su vínculo con la obesidad y las enfermedades crónicas // *Nutrición Hospitalaria*. – 2015. – T. 31. – №. 5. – C. 1947-1956.
- Masuda Y. et al. Factors associated with serum total homocysteine level in type 2 diabetes // *Environmental health and preventive medicine*. – 2008. – T. 13. – №. 3. – C. 148-155.
- Chang Y. W. et al. The effects of broccoli sprout extract containing sulforaphane on lipid peroxidation and *Helicobacter pylori* infection in the gastric mucosa // *Gut and liver*. – 2015. – T. 9. – №. 4. – C. 486.
- Kulkarni R. A., Deshpande A. R. Anti-inflammatory and antioxidant effect of ginger in tuberculosis // *Journal of Complementary and Integrative Medicine*. – 2016. – T. 13. – №. 2. – C. 201-206.
- Tasca K. I. et al. Propolis consumption by asymptomatic HIV-individuals: Better redox state? A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2023. – T. 162. – C. 114626.
- Castro R., Pinzón H. S., Alvis-Guzman N. A systematic review of observational studies on oxidative/nitrosative stress involvement in dengue pathogenesis // *Colombia Medica*. – 2015. – T. 46. – №. 3. – C. 135-143.
- Karimi P. et al. The therapeutic potential of resistant starch in modulation of insulin resistance, endotoxemia, oxidative stress and antioxidant biomarkers in women with type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial // *Annals of Nutrition and Metabolism*. – 2016. – T. 68. – №. 2. – C. 85-93.
- Ma B. et al. Astaxanthin supplementation mildly reduced oxidative stress and inflammation biomarkers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutrition Research*. – 2022. – T. 99. – C. 40-50.
- Yasui K. et al. Superoxide dismutase (SOD) as a potential inhibitory mediator of inflammation via neutrophil apoptosis // *Free Radical Research*. – 2005. – T. 39. – №. 7. – C. 755-762.
- Pyo C. W. et al. Alteration of copper–zinc superoxide dismutase 1 expression by influenza A virus is correlated with virus replication // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2014. – T. 450. – №. 1. – C. 711-716.
- Kočan L. et al. Selenium adjuvant therapy in septic patients selected according to Carrico index // *Clinical Biochemistry*. – 2014. – T. 47. – №. 15. – C. 44-50.
- Ghadimi M. et al. Randomized double-blind clinical trial examining the Ellagic acid effects on glycemic status, insulin resistance, antioxidant, and inflammatory factors in patients with type 2 diabetes // *Phytotherapy Research*. – 2021. – T. 35. – №. 2. – C. 1023-1032.
- Nazem M. R. et al. Effects of zinc supplementation on superoxide dismutase activity and gene expression, and metabolic parameters in overweight type 2 diabetes patients: a randomized, double-blind, controlled trial // *Clinical biochemistry*. – 2019. – T. 69. – C. 15-20.
- Bar-Or D. et al. Oxidative stress in severe acute illness // *Redox biology*. – 2015. – T. 4. – C. 340-345.
- Jarosz M. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling // *Inflammopharmacology*. – 2017. – T. 25. – C. 11-24.
- Mraheil M. A. et al. Dual role of hydrogen peroxide as an oxidant in pneumococcal pneumonia // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2021. – T. 34. – №. 12. – C. 962-978.
- Ayar G. et al. Effects of paraoxonase, arylesterase, ceruloplasmin, catalase, and myeloperoxidase activities on prognosis in pediatric patients with sepsis // *Clinical biochemistry*. – 2017. – T. 50. – №. 7-8. – C. 414-417.
- Jarosz M. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-κB signaling // *Inflammopharmacology*. – 2017. – T. 25. – C. 11-24.
- Hussain M. I. et al. Immune modulatory and anti-oxidative effect of selenium against pulmonary tuberculosis // *Paki-*

- stan Journal of Pharmaceutical Sciences. — 2019. — Т. 32. — С. 779-784
37. Góth L., Lenkey A., Bigler W. N. Blood catalase deficiency and diabetes in Hungary //Diabetes care. — 2001. — Т. 24. — №. 10. — С. 1839 — 1840.
38. Ghadge A. et al. Effects of Commonly Used Antidiabetic Drugs on Antioxidant Enzymes and Liver Function Test Markers in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects — Pilot Study //Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes. — 2015. — Т. 123. — №. 08. — С. 500-507.
39. Robertson R. P., Harmon J. S. Pancreatic islet β -cell and oxidative stress: the importance of glutathione peroxidase //FEBS letters. — 2007. — Т. 581. — №. 19. — С. 3743-3748.
40. Steinbrenner H. Interference of selenium and selenoproteins with the insulin-regulated carbohydrate and lipid metabolism //Free Radical Biology and Medicine. — 2013. — Т. 65. — С. 1538-1547.
41. Martinez S. S. et al. Role of selenium in viral infections with a major focus on SARS-CoV-2 //International Journal of Molecular Sciences. — 2021. — Т. 23. — №. 1. — С. 280.
42. Xu X. et al. Is ferroptosis a future direction in exploring cryptococcal meningitis? //Frontiers in Immunology. — 2021. — Т. 12. — С. 598601.
43. Mallard A. R. et al. High day-to-day and diurnal variability of oxidative stress and inflammation biomarkers in people with type 2 diabetes mellitus and healthy individuals //Redox Report. — 2020. — Т. 25. — №. 1. — С. 64-69.
44. Egawa Y. et al. Immunogenicity of influenza A (H1N1) pdm09 vaccine in patients with diabetes mellitus: with special reference to age, body mass index, and HbA1c //Human Vaccines & Immunotherapeutics. — 2014. — Т. 10. — №. 5. — С. 1187-1194.
45. Breitling L. P. Evidence of non-linearity in the association of glycemic control with influenza/pneumonia mortality: A study of 19 000 adults from the US general population //Diabetes/Metabolism Research and Reviews. — 2016. — Т. 32. — №. 1. — С. 111-120.
46. Ruscitti P. et al. Anti-interleukin-1 treatment in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes (TRACK): A multicentre, open-label, randomised controlled trial //PLoS medicine. — 2019. — Т. 16. — №. 9. — С. e1002901.
47. Hulsizer A. L. et al. Hyperglycemia post-influenza vaccine in patients with diabetes //Annals of Pharmacotherapy. — 2023. — Т. 57. — №. 1. — С. 51-54.
48. Shestakova M. V. i dr. Povyshennyi uroven' glikirovannogo gemoglobina (HbA1c) u bol'nykh s COVID-19 iavliaetsia markerom tiazhesti techeniia infektsii, no ne indikatorom predshestvuiushchego sakharnogo diabeta //Sakharnyi diabet. — 2020. — Т. 23. — №. 6. — С. 504-513. (in Russian)
49. Lugin J. et al. The role of oxidative stress during inflammatory processes //Biological chemistry. — 2014. — Т. 395. — №. 2. — С. 203-230.
50. Zambetti L. P. et al. The rhapsody of NLRPs: master players of inflammation... and a lot more //Immunologic research. — 2012. — Т. 53. — С. 78-90.
51. Dekhuijzen P. N. R. Antioxidant properties of N-acetylcysteine: their relevance in relation to chronic obstructive pulmonary disease //European Respiratory Journal. — 2004. — Т. 23. — №. 4. — С. 629-636.
52. Silva M. A. A. et al. Malaria-Induced NLRP12/NLRP3-Dependent Caspase-1 Activation Mediates Inflammation and Hypersensitivity to Bacterial Superinfection. — 2014 //PLoS pathogens. — 2014. — Т. 10. — №. 1. — С. e1003885.
53. Amaral N. B. et al. Colchicine reduces the activation of NLRP3 inflammasome in COVID-19 patients //Inflammation Research. — 2023. — Т. 72. — №. 5. — С. 895-899.
54. Madurka I. et al. DFV890: a new oral NLRP3 inhibitor—tested in an early phase 2a randomised clinical trial in patients with COVID-19 pneumonia and impaired respiratory function //Infection. — 2023. — Т. 51. — №. 3. — С. 641-654.
55. Ambati J. et al. Repurposing anti-inflammasome NRTIs for improving insulin sensitivity and reducing type 2 diabetes development //Nature Communications. — 2020. — Т. 11. — №. 1. — С. 4737.
56. Low-Dose Colchicine Approved for CVD: Now What? — Medscape — Jun 22, 2023.
57. Kow C. S. et al. The effect of colchicine on mortality outcome and duration of hospital stay in patients with COVID-19: A meta-analysis of randomized trials //Immunity, inflammation and disease. — 2022. — Т. 10. — №. 2. — С. 255-264.
58. Guo W. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 //Diabetes/metabolism research and reviews. — 2020. — Т. 36. — №. 7. — С. e3319.
59. Van der Horst D. et al. Regulation of innate immunity by Nrf2 //Current Opinion in Immunology. — 2022. — Т. 78. — С. 102247.
60. Abalenikhina IU. V. i dr. Vnutrikletochnaia lokalizatsiia i funktsiia iadernogo faktora eritroidnogo proiskhozhdeniia 2 (Nrf2) v usloviakh modelirovaniia oksilitel'nogo stressa in vitro //Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik imeni akademika IP Pavlova. — 2022. — Т. 30. — №. 3. — С. 295-304.
61. Podzolkov V. I. i dr. sVCAM-1-kak marker endotelial'noi disfunktsii, assotsiirovannyi s tiazhelym techeniem novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19) //Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. — 2023. — Т. 19. — №. 2. — С. 134-142. (in Russian)
62. Somasetia D. H. et al. Early resuscitation of dengue shock syndrome in children with hyperosmolar sodium-lactate: a randomized single-blind clinical trial of efficacy and safety //Critical care. — 2014. — Т. 18. — №. 5. — С. 1-11.
63. Klimakova IU. R. i dr. Rol' endotelial'noi disfunktsii i vospaleniia pri khronicheskom zabolevanii ven niznikh konechnostei (obzor literatury) //Nauka molodykh — Eruditio Juventum. — 2023. — Т. 11. — №. 2. — С. 241-256. (in Russian)
64. Tryggstad J. B. et al. Circulating adhesion molecules and associations with HbA1c, hypertension, nephropathy, and retinopathy in the Treatment Options for type 2 Diabetes in Adolescent and Youth study //Pediatric diabetes. — 2020. — Т. 21. — №. 6. — С. 923-931.

Авторский коллектив:

Карасева Елена Александровна — доцент кафедры инфекционных болезней и фтизиатрии Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(4912)97-19-58, +7-920-633-02-14, e-mail: ekar83@gmail.com

Мартынов Владимир Александрович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и фтизиатрии Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(4912) 97-19-58, +7-910-643-32-71, e-mail: dr.martinov@mail.ru

Абаленихина Юлия Владимировна – профессор кафедры биологической химии, ведущий научный сотрудник ЦНИЛ Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., доцент; тел.: 8 (4912)97-18-98, + 7-915-624-94-09, e-mail: abalenihiina88@mail.ru

Муравляников Никита Сергеевич – студент 6 курса лечебного факультета Рязанского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: + 7-960-159-49-14, e-mail: muravlyannikov2099@gmail.com



COVID-19 И ОЖИРЕНИЕ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ

С.Г. Горбунов^{1,2}, А.В. Бицуева², А.А. Чебуркин¹, Н.Д. Одинаева^{2,3}

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

² Научно-исследовательский клинический институт гетства, Москва, Россия

³ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

COVID-19 and obesity in children: clinical and diagnostic parallels

S.G. Gorbunov^{1,2}, A.V. Bitsueva², A.A. Cheburkin¹, N.D. Odinaeva^{2,3}

¹ Russian Medical Academy of Continuiug Professional Education, Moscow, Russia

² Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russia

³ Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

Резюме

Цель: определение особенностей клинического течения, данных лабораторного и инструментального обследования и анализ эффективности проводимого лечения COVID-19 у детей с ожирением.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 50 детей с COVID-19, страдавших ожирением, и 50 детей с этой инфекцией, имевших нормальную массу тела. Всем пациентам проводилось общеклиническое физикальное обследование, выполнялись лабораторные исследования (ПЦР-анализ мазков из рото- и носоглотки на РНК SARS-CoV-2, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, анализ крови на белки острой фазы воспаления), инструментальные исследования (пульсоксиметрия, компьютерная томография органов грудной клетки). Кроме того, всем детям определяли вес, рост и рассчитывали индекс массы тела. Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни и параметрического t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты. 34 % пациентов с ожирением в анамнезе имели и другие различные фоновые заболевания. В этой группе у 76 % детей отмечался контакт с больными ОРЗ в семье или организованных коллективах. В обеих группах у всех детей отмечались лихорадка и интоксикация, боли в горле и явления ринита – у 24–36 %, рвота и диарея – у 10–12 %. Достоверно чаще у пациентов с ожирением наблюдались такие симптомы поражения респираторного тракта, как кашель (98 % против 62 %) и одышка (36 % против 2 %). Длительность лихорадки, интоксикации, кашля и одышки в группе пациентов с ожирением оказалась достоверно больше относительно детей в группе сравнения. У пациентов с ожирением при госпитализации отмечался достоверно более высокий уровень СРБ (18,6 против 8,4 мг/л), тогда как к моменту выписки различия уже нивелировались (5,5 против 1,9 мг/л). В группе наблюдения содержание ферритина было достоверно выше относительно группы сравнения как при поступлении в стационар (195,1 против 62,5 нг/мл), так и после

Abstract

Purpose: determination of the clinical course, laboratory and instrumental examination data, and analysis of the effectiveness of COVID-19 treatment in obese children.

Materials and methods. 50 children with COVID-19 who were obese and 50 children with this infection who had a normal body weight were under observation. All patients underwent general clinical physical examination, laboratory studies (PCR analysis of smears from the mouth and nasopharynx for SARS-CoV-2 RNA, clinical and biochemical blood tests, general urine analysis, coagulogram, blood test for proteins of the acute phase of inflammation), instrumental studies (pulsoximetry, CT of organs chest). In addition, weight, height and body mass index were determined for all children. Statistical processing of the obtained results was carried out using the nonparametric Mann-Whitney test and the parametric Student t-test for independent samples.

Summary. 34 % of obese patients had a history of other various background diseases. In this group, 76 % of children had contact with acute respiratory infections in the family or organized groups. In both groups, all children had fever and intoxication, sore throat and rhinitis – in 24-36 %, vomiting and diarrhea – in 10-12 %. Significantly more often in obese patients, symptoms of respiratory tract damage such as cough (98 % vs. 62 %) and shortness of breath (36 % vs. 2 %) were observed. The duration of fever, intoxication, cough and shortness of breath in the group of obese patients was significantly higher compared to children in the comparison group. Obese patients had significantly higher CRP levels during hospitalization (18,6 vs. 8,4 mg/l), whereas by the time of discharge the differences had already been leveled (5,5 vs. 1,9 mg/l). In the observation group, the ferritin content was significantly higher relative to the comparison group both upon admission to the hospital (195,1 vs. 62,5 ng/ml) and after the end of the course of treatment (166,7 vs. 54,6 ng/ml). Lung damage according to CT studies in obese patients with COVID-19 was significantly more common than in the comparison group – 59,0±7,0 % vs. 8,0±3,8 %. They also developed grade I of respiratory failure more often, because the minimum SpO₂ was lower than normal and lower relative to children with normal

окончания курса лечения (166,7 против 54,6 нг/мл). Поражение легких по данным компьютерной томографии у пациентов с ожирением при COVID-19 наблюдалось достоверно чаще, чем в группе сравнения, — 59,0±7,0 % против 8,0±3,8 %. Также у них чаще развивалась дыхательная недостаточность I степени, т.к. минимальная SpO₂ оказалась ниже нормы и меньше относительно детей с нормальной массой тела (94,8±2,0 % против 98,3±0,8 %). Детям с ожирением потребовалось достоверно более длительное лечение COVID-19 относительно группы сравнения по всем видам проводимой им терапии. В результате эти пациенты провели в стационаре достоверно большее количество койко-дней — 9,3±3,6 против 6,2±2,0.

Заключение. COVID-19 у детей с ожирением протекает тяжелее по сравнению с пациентами, имевшими нормальную массу тела, что потребовало длительного комплексного лечения в стационаре.

Ключевые слова: COVID-19, ожирение, клиническое течение, С-реактивный белок, ферритин, поражение легких, дети.

Введение

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 продолжает оставаться актуальной для здравоохранения практически всех стран мира, не исключая и Российскую Федерацию [1]. Несмотря на то что дети и подростки в целом в меньшей степени вовлекаются в эпидемический процесс и переносят заболевание обычно легче по сравнению со взрослыми [2–4], у отдельных их категорий могут наблюдаться особенности COVID-19, которые способствуют большей тяжести клинического течения заболевания и затягиванию процесса выздоровления. К таким группам риска можно отнести пациентов, страдающих ожирением, что до настоящего времени недостаточно отражено в медицинской литературе [5], при этом именно ожирение является наиболее распространенным сопутствующим COVID-19 соматическим заболеванием в детском возрасте — 5,1–9% [6, 7].

Детское ожирение растет во всех регионах мира. По оценкам на 2019 г., 158 млн детей в возрасте от 5 до 19 лет страдают ожирением. По прогнозам, к 2030 г. это число увеличится до 254 млн [8]. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2020 г. насчитывалось 39 млн детей в возрасте до 5 лет с избыточным весом или ожирением, и их распространенность среди лиц в возрасте 5–19 лет увеличилась с <1% во всем мире в 1975 г. до 6% у девочек и 8% у мальчиков в 2016 г. [9].

Резкие изменения в образе жизни, вызванные карантинном, связанным с COVID-19, способствовали увеличению веса, что сильнее сказалось на лицах с ожирением, подверженных более высокому риску тяжелой инфекции. Это было вызвано более высоким потреблением гиперкалорийной / гипергликемической / нездоровой пищи и/или снижением физической активности, часто свя-

body weight (94,8±2,0 % vs. 98,3±0,8 %). Obese children required significantly longer treatment of COVID-19 relative to the comparison group for all types of therapy they received. As a result, these patients spent significantly more bed days in the hospital — 9,3±3,6 vs. 6,2±2,0.

Conclusion. COVID-19 in obese children is more severe than in patients with normal body weight, which required long-term complex treatment in a hospital.

Key words: COVID-19, obesity, clinical course, CRP, ferritin, lung damage, children.

занной с измененным циклом «сон — бодрствование». COVID-19 и ожирение представляют собой эпидемические состояния с взаимным пагубным воздействием [10]. Исходя из сформированной концепции о наличии общих звеньев в патогенезе развития метаболических нарушений и инфекционного процесса, весьма актуальными становятся вопросы терапии и реабилитации детей с ожирением больных COVID-19 [11].

По данным CDC, в регионах США с высокой заболеваемостью COVID-19 (штаты Арканзас, Флорида, Иллинойс, Луизиана, Техас и округ Колумбия) в 2021 г. были госпитализированы по поводу этой инфекции 713 пациентов в возрасте до 18 лет. 67,5% детей имели одно или несколько сопутствующих заболеваний, причем ожирение было наиболее распространенным (32,4%). В возрастной группе пациентов 12–17 лет 61,4% страдали ожирением (60,5% в тяжелой форме), а в возрастной группе 5–11 лет ожирение было у 33,6% (в 60,4% в тяжелой форме). При этом длительность пребывания в стационаре детей с ожирением оказалась достоверно больше по сравнению с пациентами, имеющими нормальную массу тела (в среднем 4 суток против 2 при $p < 0,001$), и их достоверно чаще госпитализировали в отделение реанимации и интенсивной терапии (41,1% против 23,9% при $p < 0,001$) [12].

Еще в одном крупном исследовании, проведенном в США в 2020–2021 гг. также под эгидой CDC, проанализированы данные 795 пациентов с COVID-19 из 45 учреждений, в том числе 251 (31,5%) с ожирением и 544 (68,5%) без него. У лиц с ожирением чаще развивался мультисистемный воспалительный синдром (35,7% против 28,1% при $p = 0,04$), их чаще госпитализировали в отделение реанимации и интенсивной терапии (57% против

44% при $p < 0,01$), COVID-19 у них протекал более тяжело (30,3% против 18,3% при $p < 0,01$) [13].

Признание новых факторов риска заболеваемости и смертности в настоящее время имеет первостепенное значение для прогнозирования и оказания надлежащей медицинской помощи детям при COVID-19. Ожирение лишь недавно было идентифицировано как фактор риска тяжелого течения этого заболевания в детском возрасте. Исследования, посвященные данной проблеме, имеют важное значение для понимания патофизиологической связи, тяжести сопутствующего заболевания и клинических исходов, связанных с ожирением и COVID-19 у детей. Однако в начале пандемии ожирение не было общепризнанным фактором риска для детской популяции. Хотя в настоящее время он определен таковым, связанная с ним тяжесть клинического течения заболевания еще недостаточно известна [5].

Установлению такой связи способствовало обнаружение ряда общих патогенетических механизмов при COVID-19 и ожирении. Показано, что ожирение приводит к стойкому нарушению иммунной регуляции и связано с повышенной восприимчивостью к инфекциям, которые могут протекать по септическому варианту и закончиться летально [14]. Было высказано предположение, что хроническое воспаление – гиперцитокинемия, эндотелиальная дисфункция, нарушения сердечной деятельности и склонность к тромбозам являются возможными механизмами, с помощью которых ожирение приводит к худшим исходам COVID-19 [15].

«Цитокиновый шторм», развивающийся при COVID-19, характеризуется нарушением регуляции иммунного ответа на SARS-CoV-2 с повышением уровня ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-1 β , ферритина и С-реактивного белка (СРБ), количества макрофагов и уменьшением количества лимфоцитов [16]. Дисфункциональные гипертрофированные адипоциты при ожирении продуцируют чрезмерное количество провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО- α и др.). Их избыточная продукция и нарушение регуляции лимфоцитов являются двумя ключевыми признаками этой иммунной дисфункции [17]. Кроме того, низкоуровневое воспаление, протекающее в жировой ткани, сопровождается повышением уровня лептина, цитотоксических Т-клеток (CD8+) и снижением адипонектина, регуляторных Т-клеток (CD4+) [16].

Ожирение приводит к сосудистым нарушениям через различные механизмы, и клиническая картина может быть хуже у таких пациентов с уже существующей эндотелиальной дисфункцией [18]. Ожирение также связано с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводит к повышению уровня ангиотензина-II и прямому его воздействию на миокард с последую-

щей дислипидемией. Оба заболевания – COVID-19 и ожирение – нарушают липидный обмен с увеличением содержания свободных жирных кислот и потенциально являются триггером синдрома жировой эмболии. Гиперкоагулопатия, повреждение эндотелиальных клеток и тромбовоспаление с повышением уровня ингибитора активатора плазминогена 1 и индуцированного гипоксией фактора α были описаны как при ожирении, так и при COVID-19 и связаны с нарушением регуляции иммунной системы [16].

Лишь в нескольких исследованиях изучался иммунный ответ на SARS-CoV-2 у детей и очень мало у детей с ожирением. Было показано, что тяжелое течение COVID-19 ассоциировано с ожирением у детей старшего возраста с провоспалительным профилем, характеризующимся высоким уровнем СРБ и ИЛ-6 при поступлении в стационар [19]. Интересно, что в работе, где была показана высокая распространенность генетического варианта, нарушающего негативную регуляцию интерферона и передачу сигналов воспаления, 44% пациентов детского возраста с мультисистемным воспалительным синдромом, развившимся при COVID-19, страдали ожирением [20].

Попадание SARS-CoV-2 в клетки может быть опосредовано ангиотензинпревращающим ферментом 2 типа (АПФ2), трансмембранной сериновой протеазой 2 типа (ТСП2) и трансмембранным рецептором гликопротеина (CD147), которые экспрессируются среди прочих тканей и в адипоцитах [16, 21]. Недавно было показано, что более высокая экспрессия генов, связанных с CD147, коррелирует с более высоким индексом массы тела (ИМТ), что может определять течение COVID-19 [22].

В жировой ткани мишенями для вируса могут быть как сами адипоциты, так и стромальные клетки, эндотелиальные клетки, макрофаги и лимфоциты. Хотя SARS-CoV-2 был обнаружен только в небольших количествах крови в исследовании на людях [23], нельзя исключить гематогенное его распространение в жировой ткани, учитывая очень высокое сродство вируса к рецептору на клетках-мишенях [24]. При сходном тропизме SARS-CoV-2 к жировой ткани пациентов с COVID-19, страдающих ожирением, существует вероятность длительной персистенции в ней этого вируса [25].

Все выявленные наблюдения указывают на потенциально неблагоприятную взаимосвязь между SARS-CoV-2 и иммунным ответом организма при ожирении, определяя наихудший прогноз. Среди предрасполагающих факторов, которые объясняют восприимчивость к SARS-CoV-2 и тяжесть клинического течения COVID-19, ожирение представляет собой основную сопутствующую патологию, снижающую эффективный иммунный ответ. Необходимы дальнейшие исследования,

подтверждающие роль хронического воспаления низкой степени активности в клинических аспектах COVID-19 у детей с ожирением, раннее выявление которого может иметь основополагающее значение и должно быть основой для принятия решений относительно госпитализации, ранней респираторной поддержки и иммуносупрессивной терапии для улучшения состояния пациентов [16].

Цель исследования – определение особенностей клинического течения, данных лабораторного и инструментального обследования и анализ эффективности проводимого лечения COVID-19 у детей с ожирением.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением за период 2020–2022 гг. в детском отделении Красногорской городской больницы № 2 находилось 50 детей с COVID-19, страдавших ожирением (группа наблюдения), и 50 детей с этой инфекцией, имевших нормальную массу тела (группа сравнения). В обеих группах дети были сопоставимы по возрасту (14,3±3,7 и 13,4±2,9 лет), но различались по полу (мальчиков в группе наблюдения – 58±7%, в контроле – 36±6,8%; девочек, соответственно, 42±7% и 64±6,8%, в обоих случаях $p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента).

Всем пациентам проводилось общеклиническое физикальное обследование, выполнялись лабораторные исследования (ПЦР-анализ мазков из рото- и носоглотки на РНК SARS-CoV-2, клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, коагулограмма, анализ крови на белки острой фазы воспаления), инструментальные исследования (пульсоксиметрия, КТ органов грудной клетки, ЭКГ), по показаниям – консультации различных специалистов. Кроме того, всем детям определяли вес, рост и рассчитывали индекс массы тела (ИМТ).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на основе пакета статистических программ SPSS (версия 23) в соответствии с инструкцией по его применению с использованием непараметрического критерия Манна – Уитни и параметрического t -критерия Стьюдента для независимых выборок.

Результаты исследования

Поскольку ИМТ в группе наблюдения составил в среднем 30, то это позволило диагностировать у детей в ней ожирение I степени; при этом данный показатель, как и масса тела, были у них достоверно больше относительно группы сравнения в 1,6 и 1,7 раза соответственно; разница в росте не была достоверной (табл. 1). Дети с ожирением госпитализировались в стационар в среднем на 6,6±3,1 сут,

что на 1,3 сут позже по сравнению с контролем – 5,3±3,7 сут ($p < 0,01$ по критерию Манна – Уитни).

Таблица 1

Антропометрические показатели пациентов с COVID-19

Показатель	Группа сравнения, n = 50	Группа наблюдения, n = 50
Рост, см	161,0±16,2	166,3±20,1
Масса тела, кг	49,2±12,8	84,8±27,0*
Индекс массы тела	18,6±2,6	30,0±5,6*

* – $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни к группе сравнения.

Только у 34% пациентов с ожирением в анамнезе имелись и другие фоновые заболевания: хронический тонзиллит, хронический гастродуоденит, хронический пиелонефрит, атопический дерматит, лекарственная непереносимость НПВС, полиноз, полип прямой кишки, артериальная гипертензия, сахарный диабет I и II типов, ювенильный ревматоидный артрит, тогда как в группе сравнения анамнез жизни не был отягощен ни у одного ребенка (различия достоверны при $p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента к группе сравнения). В группе наблюдения у 76% детей отмечался контакт с больными ОРЗ в семье или организованных коллективах (школа, ДДУ), что достоверно больше относительно группы сравнения – 56% ($p < 0,05$ по t -критерию Стьюдента).

В обеих группах у всех детей отмечались лихорадка и интоксикация, боли в горле и явления ринита – у 24–36%, рвота и диарея – у 10–12%. Достоверно чаще у пациентов с ожирением наблюдались такие симптомы поражения респираторного тракта, как кашель и одышка (рис. 1). При этом в данной группе кашель был в основном влажным, реже малопродуктивным, тогда как в группе сравнения кашель чаще всего был сухой или малопродуктивным. Одышка у детей с ожирением выражена умеренно, имела смешанный характер; в группе сравнения – выражена незначительно, экспираторного характера. Длительность лихорадки, интоксикации, кашля и одышки в группе пациентов с ожирением оказалась достоверно больше относительно детей в группе сравнения (рис. 2). Продолжительность катаральных явлений со стороны верхних дыхательных путей и симптомов поражения ЖКТ в обеих группах достоверно не различалась.

В клиническом анализе крови отклонений от нормы и достоверных различий между группами как при поступлении в стационар, так и в динамике не отмечалось (табл. 2). Несмотря на то, что показатели биохимического анализа крови и коагулограммы не выходили за пределы нормы у детей

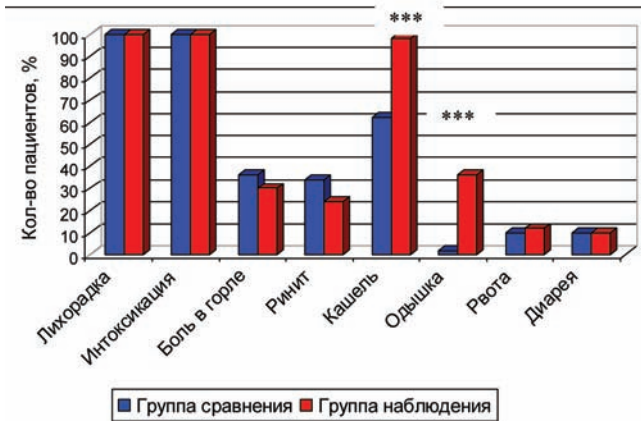


Рис. 1. Частота развития основных клинических симптомов COVID-19: *** – $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента к группе сравнения

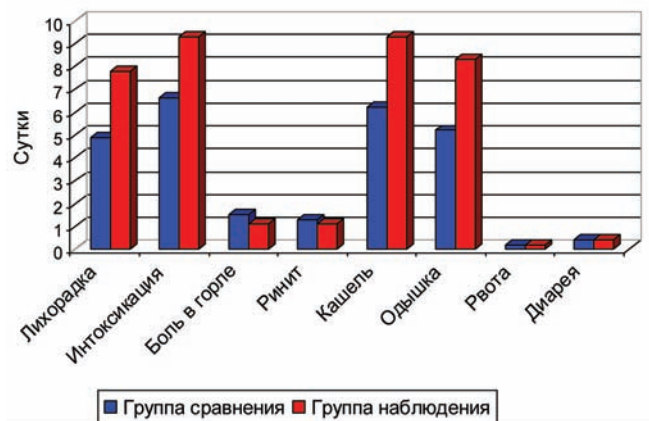


Рис. 2. Длительность основных клинических симптомов COVID-19: * – $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни к группе сравнения

в обеих группах при поступлении и при выписке, тем не менее, у пациентов с ожирением уровень аминотрансфераз оказался достоверно выше, чем в группе сравнения, в обоих случаях, а концентрация глюкозы у них – достоверно выше лишь при выписке из стационара (табл. 3). У пациентов с ожирением при госпитализации отмечался до-

стоверно более высокий уровень СРБ, тогда как к моменту выписки различия уже нивелировались (рис. 3). В группе детей, страдающих ожирением, содержание ферритина было достоверно выше относительно группы сравнения как при поступлении в стационар, так и после окончания курса лечения (рис. 4).

Таблица 2

Клинический анализ крови пациентов с COVID-19

Показатель	Группа сравнения, n = 50		Группа наблюдения, n = 50	
	При поступлении	При выписке	При поступлении	При выписке
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,1±0,6	5,3±0,5	5,5±0,5	5,5±0,6
Гемоглобин, г/л	133,6±14,7	137,5±14,9	141,1±15,2	139,3±16,2
Тромбоциты, $10^9/л$	217±59,3	264±77,2	189±71,6	255±89,0
Лейкоциты, $10^9/л$	6,3±2,9	6,9±3,6	5,6±3,2	7,6±3,5
Нейтрофилы, %	59,9±15,3	50,5±12,6	63,2±14,6	57,4±15,5
Лимфоциты, %	34,5±14,8	42,0±12,2	32,0±13,5	35,4±14,0
Моноциты, %	6,1±2,3	7,5±2,7	4,8±2,1	7,2±3,0

Достоверных различий нет.

Таблица 3

Показатели биохимического анализа крови и коагулограммы пациентов с COVID-19

Показатель	Группа сравнения, n = 50		Группа наблюдения, n = 50	
	При поступлении	При выписке	При поступлении	При выписке
Глюкоза, ммоль/л	4,6±1,0	4,5±0,4	4,9±1,2	5,0±1,1*
АЛТ, Ед/л	13,1±4,6	13,3±6,8	38,5±6,6#	54,3±7,2*
АСТ, Ед/л	24,4±9,6	22,0±4,9	47,3±43,5#	46,3±38,0*
D-димер, мг/л	0,7±0,1	0,4±0,2	0,6±0,2	0,4±0,2
АЧТВ, с	31,2±7,4	33,0±4,6	28,9±5,7	30,8±5,0
Фибриноген, г/л	3,6±1,3	3,0±0,6	3,6±0,8	3,2±0,7

– $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни к группе сравнения при поступлении;

* – $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни к группе сравнения при выписке.

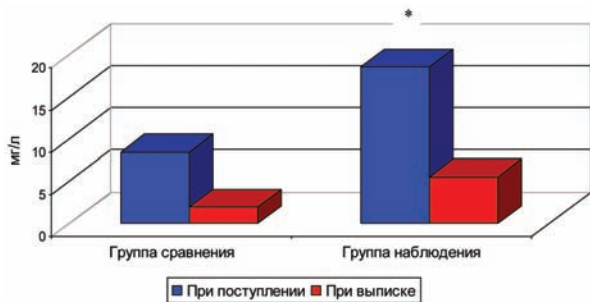


Рис. 3. Динамика уровня СРБ у пациентов с COVID-19: * – $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни к группе сравнения

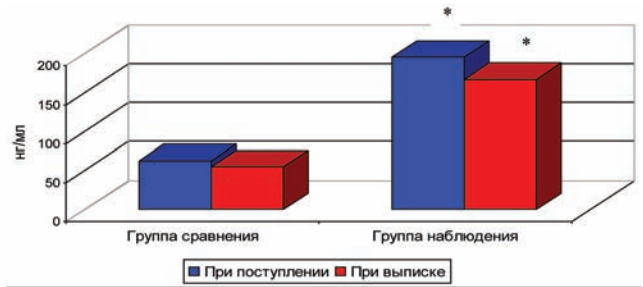


Рис. 4. Динамика уровня ферритина у пациентов с COVID-19: * – $p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни к группе сравнения

В целом, поражение легких по данным КТ-исследования у пациентов с ожирением при COVID-19 наблюдалось достоверно чаще, чем в группе сравнения, – $59,0 \pm 7,0\%$ против $8,0 \pm 3,8\%$ ($p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента). При этом стадия КТ-0 регистрировалась в группе с ожирением реже, а стадии КТ-1, КТ-2 и КТ-3 – чаще относительно группы сравнения (рис. 5). По данным пульсоксиметрии минимальная SpO_2 у детей с ожирением была ниже нормы и составила $94,8 \pm 2,0\%$, что свидетельствовало о развитии дыхательной недостаточности I степени; в группе сравнения этот показатель соответствовал норме и был равен в среднем $98,3 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни). Нарушения на ЭКГ (в основном в виде синусовой аритмии, экстрасистолии, миграции водителя ритма, нарушений реполяризации желудочков и неполной блокады ножек пучка Гиса) наблюдались несколько чаще в группе пациентов с ожирением ($62,0 \pm 6,9\%$) по сравнению с группой сравнения ($50,0 \pm 7,1\%$), но эти различия не были достоверны.

тво койко-дней – $9,3 \pm 3,6$ против $6,2 \pm 2,0$ ($p < 0,05$ по критерию Манна – Уитни).

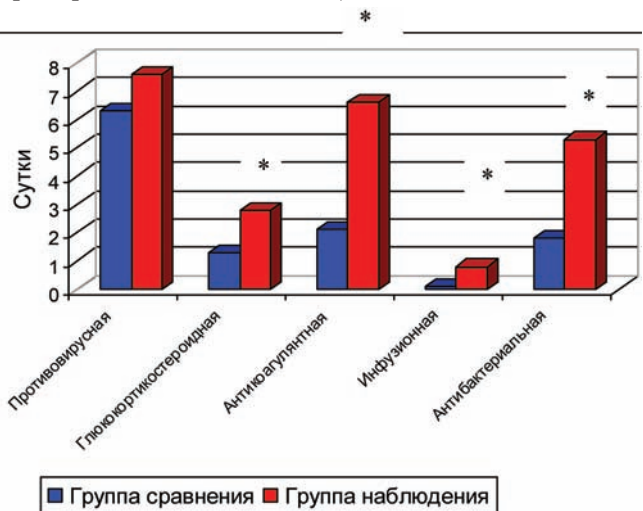


Рис. 6. Длительность различных видов терапии COVID-19: * – $p < 0,001$ по критерию Манна – Уитни к группе сравнения

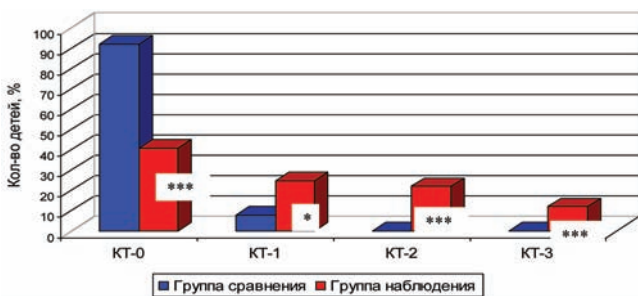


Рис. 5. Степень поражения легких при COVID-19: * – $p < 0,05$ по t-критерию Стьюдента к группе сравнения; *** – $p < 0,001$ по t-критерию Стьюдента к группе сравнения

Детям с ожирением потребовалось достоверно более длительное лечение COVID-19 относительно группы сравнения по всем видам проводимой им терапии (рис. 6). В результате эти пациенты провели в стационаре достоверно большее количество

Обсуждение

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами других авторов. В представленном исследовании, как и в работах специалистов из США, COVID-19 развивался чаще у детей с ожирением и другими сопутствующими соматическими заболеваниями [12, 13]. Для этих пациентов характерно повышение в крови уровня белков острой фазы воспаления – СРБ и ферритина, что показано в нашем исследовании [16, 19]. В связи с этим нами и другими авторами отмечено закономерно более длительное лечение COVID-19 у детей с ожирением в условиях стационара [12].

Румынскими учеными описан клинический случай COVID-19 у 9-летнего мальчика с массой тела 45 кг, поступившего в стационар с лихорадкой, анорексией и утомляемостью. При осмотре его общее состояние расценили как тяжелое, отмечался отек глаз, неэкссудативный конъюнктивит

и боли в животе. Лабораторные данные на момент поступления указывали на анемию, лимфопению; были повышены маркеры воспаления, NT-proBNP, D-димеры и тропонин; уровень аминотрансфераз и лактатдегидрогеназы высокий, а также наблюдалась гипоальбуминемия. Диагноз COVID-19 верифицировали как методом ПЦР, так и серологически. Ребенок получил внутривенно нормальный иммуноглобулин человека и метилпреднизолон в сочетании с эмпирической антибактериальной и антикоагулянтной терапией, симптоматическим лечением. Пациент был выписан на 7-й день с момента госпитализации с рекомендацией продолжить прием эноксапарина и метилпреднизолона амбулаторно, снижая дозу в течение следующей недели. Авторы подчеркивают, что субклинический воспалительный статус, связанный с ожирением, может служить неблагоприятным пусковым фактором для развития тяжелых форм COVID-19 у детей. Поэтому клиницистам важно знать, что дети с ожирением и COVID-19 представляют собой особую группу, которая должна находиться под пристальным наблюдением и тщательной оценкой рисков, чтобы предотвратить опасные для жизни осложнения, такие как мультисистемный воспалительный синдром [26].

Заключение

Несмотря на то, что ожирение встречалось всего у 3,8% детей, госпитализированных с COVID-19, обращало на себя внимание более тяжелое течение этой инфекции в данной группе пациентов. Это выражалось в большей степени поражения у них легких с развитием дыхательной недостаточности I степени, более длительном сохранении лихорадки и интоксикации. В группе детей с ожирением уровень белков острой фазы воспаления оказался достоверно выше по сравнению с группой сравнения. COVID-19 чаще развивался у них на неблагоприятном преморбидном фоне, и они чаще контактировали с другими больными ОРЗ, а госпитализировались в стационар позже. Пациентам с ожирением потребовалось более длительное лечение COVID-19 относительно группы сравнения по всем видам проводимой им терапии, в стационаре они провели достоверно больший срок, чем дети с нормальной массой тела.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Статья написана на основании собственного исследования, не финансировалась спонсорами и не является частью гранта.

Литература

1. World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата доступа 31.03.2020).
2. Cao Q. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. / Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. // *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119(3): 670 – 673.
3. Han X. Distinct characteristics of COVID-19 infection in children. / Han X., Li X., Xiao Y. et al. // *Front. Pediatr.* 2021; 9:619738.
4. Lu X. SARS-CoV-2 infection in children. / Lu X., Zhang L., Du H. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17): 1663-1665.
5. Agarwal A. Obesity as a risk factor for severe illness from COVID-19 in the pediatric population. / Agarwal A., Karim F., Fernandez Bowman A., Antonetti C.R. // *Cureus.* 2021; 13(5): e14825.
6. Kara A.A. Evaluation of predictors of severe-moderate COVID-19 infections at children: a review of 292 children. / Kara A.A., Boncuoglu E., Kiyem E. et al. // *J. Med. Virol.* 2021; 93: 6634 – 6640.
7. Karakaya M.G. Evaluation of nutritional status in pediatric patients diagnosed with COVID-19 infection. / Karakaya M.G., Unal U.O., Koc N. et al. // *Clin. Nutr. ESPEN.* 2021; 44: 424 – 428.
8. Hauersey M. Childhood obesity on the rise during COVID-19: a request for global leaders to change the trajectory. / Hauersey M., Narang T., Gray N. et al. // *Obesity (Silver Spring)*. 2022; 30(2): 288 – 291.
9. Childhood obesity beyond COVID-19. *Lancet.* 2021; 6: e534.
10. La Fauci G. Obesity and COVID-19 in children and adolescents: reciprocal detrimental influence — systematic literature review and meta-analysis. / La Fauci G., Montalti M., di Valerio Z. et al. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19: 7603.
11. Иванов, Д.О. Особенности течения, лечения и реабилитации новой коронавирусной инфекции у пациентов с метаболическим синдромом / Д.О. Иванов [и др.] // *Педиатр.* — 2021. — Т. 12, № 5. — С. 5–25.
12. Wanga V. Characteristics and clinical outcomes of children and adolescents aged <18 years hospitalized with COVID-19 — six hospitals, United States, July–August 2021. / Wanga V., Gerdes M.E., Shi D.S. et al. // *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2021; 70 (51-52): 1766-1772.
13. Tripathy S. The Impact of obesity on disease severity and outcomes among hospitalized children with COVID-19. / Tripathy S., Christison A.L., Levy E. et al. // *Hosp. Pediatr.* 2021; 11 (11): e297 – e316.
14. Frydrych L.M. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. / Frydrych L.M., Bian G., O'Lone D.E. et al. // *Leukoc Biol.* 2018; 104: 525 – 534.
15. Korakas E. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. / Korakas E., Ikonomidis I., Kousathana F. et al. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020; 319: 105 – 109.
16. Muscogiuri G. Low-grade inflammation, CoVID-19, and obesity: clinical aspect and molecular insights in childhood and adulthood. / Muscogiuri G., Bettini S., Boschetti M. et al. // *International Journal of Obesity.* 2022; 46: 1254 – 1261.
17. Giamarellos-Bourboulis E.J. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. / Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N. et al. // *Cell Host Microbe.* 2020; 27: 992 – 1000.

18. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. / Alpert M.A. // *Am. J. Med. Sci.* 2001; 321: 225–236.
19. Zachariah P. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. / Zachariah P., Johnson C.L., Halabi K.C. et al. // *JAMA Pediatr.* 2020; 174: e202430.
20. Chou J. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). / Chou J., Platt C.D., Habiballah S. et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 148: 732–738 e1.
21. de Lucena T.M.C. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. / de Lucena T.M.C., da Silva Santos A.F., de Lima Fabricio B.R. et al. // *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res.* 2020; 14(4): 597-600.
22. Radzikowska U. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. / Radzikowska U., Ding M., Tan G. et al. // *Allergy.* 2020; 75: 2829–2845.
23. Wang W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. / Wang W., Xu Y., Gao R. et al. // *JAMA.* 2020; 28(7): 1191-1194.
24. Ryan P.M. Is Adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation, and cytokine amplification in coronavirus disease 2019? / Ryan P.M., Caplice N.M. // *Obesity.* 2020; 28(7): 1191-1194.
25. Демидова, Т.Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии / Т.Ю. Демидова, Е.И. Волкова, Е.Ю. Грицкевич // *Ожирение и метаболизм.* — 2020. — Т. 17, № 4. — С. 375–384.
26. Mărginean C.O. Pediatric obesity — a potential risk factor for systemic inflammatory syndrome associated to COVID-19, a case report / Mărginean C.O., Meliț L.E., Săsăran M.O. // *Front Pediatr.* 2021; 9: 681626.
- influence — systematic literature review and meta-analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2022; 19: 7603.
11. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Sarana A.M. et al. Features of the course, treatment and rehabilitation of new coronavirus infection in patients with metabolic syndrome. *Pediatr.* 2021; 12(5): 5–25. (In Russian)
12. Wanga V., Gerdes M.E., Shi D.S. et al. Characteristics and clinical outcomes of children and adolescents aged <18 years hospitalized with COVID-19 — six hospitals, United States, July–August 2021. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2021; 70 (51-52): 1766-1772.
13. Tripathy S., Christison A.L., Levy E. et al. The Impact of obesity on disease severity and outcomes among hospitalized children with COVID-19. *Hosp. Pediatr.* 2021; 11 (11): e297–e316.
14. Frydrych L.M., Bian G., O'Lone D.E. et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality. *Leukoc Biol.* 2018; 104: 525–534.
15. Korakas E., Ikonomidis I., Kousathana F. et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020; 319: 105–109.
16. Muscogiuri G., Bettini S., Boschetti M. et al. Low-grade inflammation, CoVID-19, and obesity: clinical aspect and molecular insights in childhood and adulthood. *International Journal of Obesity.* 2022; 46: 1254–1261.
17. Giamarellos-Bourboulis E.J., Netea M.G., Rovina N. et al. Complex immune dysregulation in COVID-19 patients with severe respiratory failure. *Cell Host Microbe.* 2020; 27: 992–1000.
18. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 321: 225–236.
19. Zachariah P., Johnson C.L., Halabi K.C. et al. Epidemiology, clinical features, and disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in a children's hospital in New York City, New York. *JAMA Pediatr.* 2020; 174: e202430.
20. Chou J., Platt C.D., Habiballah S. et al. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2021; 148: 732–738 e1.
21. de Lucena T.M.C., da Silva Santos A.F., de Lima Fabricio B.R. et al. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res.* 2020; 14(4): 597-600.
22. Radzikowska U., Ding M., Tan G. et al. Distribution of ACE2, CD147, CD26, and other SARS-CoV-2 associated molecules in tissues and immune cells in health and in asthma, COPD, obesity, hypertension, and COVID-19 risk factors. *Allergy.* 2020; 75: 2829–2845.
23. Wang W., Xu Y., Gao R. et al. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. *JAMA.* 2020; 28(7): 1191-1194.
24. Ryan P.M., Caplice N.M. Is Adipose tissue a reservoir for viral spread, immune activation, and cytokine amplification in coronavirus disease 2019? *Obesity.* 2020; 28(7): 1191-1194.
25. Demidova T.Yu., Volkova E.I., Gritskovich E.Yu. Features of the course and consequences of COVID-19 in overweight and obese patients. Lessons from the current pandemic. *Ozhireniye i metabolizm.* 2020; 17(4): 375-384. (In Russian)
26. Mărginean C.O., Meliț L.E., Săsăran M.O. Pediatric obesity — a potential risk factor for systemic inflammatory syndrome associated to COVID-19, a case report. *Front Pediatr.* 2021; 9: 681626.

References

- World Health Organization (WHO) Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. (Электронный ресурс). URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата доступа 31.03.2020).
- Cao Q., Chen Y.C., Chen C.L., Chiu C.H. SARS-CoV-2 infection in children: transmission dynamics and clinical characteristics. *J. Formos. Med. Assoc.* 2020; 119(3): 670–673.
- Han X., Li X., Xiao Y. et al. Distinct characteristics of COVID-19 infection in children. *Front. Pediatr.* 2021; 9:619738.
- Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17): 1663-1665.
- Agarwal A., Karim F., Fernandez Bowman A., Antonetti C.R. Obesity as a risk factor for severe illness from COVID-19 in the pediatric population. *Cureus.* 2021; 13(5): e14825.
- Kara A.A., Boncuoglu E., Kiymet E. et al. Evaluation of predictors of severe-moderate COVID-19 infections at children: a review of 292 children. *J. Med. Virol.* 2021; 93: 6634–6640.
- Karakaya M.G., Unal U.O., Koc N. et al. Evaluation of nutritional status in pediatric patients diagnosed with COVID-19 infection. *Clin. Nutr. ESPEN.* 2021; 44: 424–428.
- Hauersley M., Narang T., Gray N. et al. Childhood obesity on the rise during COVID-19: a request for global leaders to change the trajectory. *Obesity (Silver Spring).* 2022; 30(2): 288–291.
- Childhood obesity beyond COVID-19. *Lancet.* 2021; 6: e534.
- La Fauci G., Montalti M., di Valerio Z. et al. Obesity and COVID-19 in children and adolescents: reciprocal detrimental

Авторский коллектив:

Горбунов Сергей Георгиевич – профессор кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; главный научный сотрудник отдела детских инфекционных заболеваний Научно-исследовательского клинического института детства, д.м.н., доцент; тел.: +7-919-100-41-37, e-mail: gsgsg70@mail.ru

Бицужева Аида Владимировна – научный сотрудник отдела детских инфекционных заболеваний Научно-исследовательского клинического института детства; тел.: +7-903-425-03-43, e-mail: bitsuevaaida@gmail.com

Чебуркин Андрей Андреевич – профессор кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-606-32-75, e-mail: aacaac@yandex.ru

Одинаева Нуринисо Джумаевна – директор Научно-исследовательского клинического института детства, заведующая кафедрой педиатрии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-144-59-01, e-mail: nig05@mail.ru



ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ НАРУШЕНИЙ ИММУНОЭНДОКРИННОГО БАЛАНСА У ДЕТЕЙ С ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

Л.А. Алексеева, А.А. Жирков, Т.В. Бессонова, И.В. Бабаченко, Н.С. Тянь, Г.Ф. Железникова
Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Laboratory indicators of the disorders of immune-endocrine balance in children with acute respiratory viral infection during post-COVID period

L.A. Alekseeva, A.A. Zhirkov, T.V. Bessonova, I.V. Babachenko, N.S. Tian, G.F. Zheleznikova
Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: исследовать иммуноэндокринные дисфункции у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями, возникшими в постковидном периоде.

Материал и методы. Основную группу составили 22 ребенка с острыми респираторными вирусными инфекциями, перенесших COVID-19 в легкой форме за 2–6 месяцев до госпитализации, группу сравнения – 7 детей с острыми респираторными вирусными инфекциями без COVID-19 в анамнезе, контрольную группу – 15 практически здоровых детей. Дополнительно к стандартным показателям исследовали уровень кортизола, тиреотропного гормона, трийодтиронина, тироксина, общих иммуноглобулинов, цитокинов.

Результаты. В основной группе при поступлении в стационар в клиническом анализе крови преобладали лимфоциты, тогда как у детей группы сравнения – нейтрофилы. По сравнению с контролем у детей основной группы достоверно снижено содержание 25 цитокинов и только 4 цитокинов увеличено (CTACK, Eotaxin, SDF-1 α , PDGF-BB), отмечена тенденция к снижению иммуноглобулина М. Уровень кортизола в основной группе был в 2 раза ниже относительно группы сравнения и не отличался от контроля, содержание трийодтиронина и тироксина было достоверно снижено весь период наблюдения. В остром периоде обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи кортизола с числом нейтрофилов, гранулоцитарным колониестимулирующим фактором, макрофагальным воспалительным белком, отрицательные – с числом лимфоцитов, фактором стромальных клеток. Выявлены положительные корреляционные взаимосвязи уровня трийодтиронина с числом тромбоцитов, иммуноглобулином М в острой стадии, в стадии реконвалесценции содержание трийодтиронина и тироксина положительно коррелировало с числом нейтрофилов, отрицательно – с числом лимфоцитов.

Заключение. У детей, переносящих острыми респираторными вирусными инфекциями в постковидном периоде, установлены иммуноэндокринные дисфункции, свидетельствующие об угнетении синтеза гормонов коры надпочечников и тиреоидной системы, синтеза большинства цитокинов, недостаточной активации врожденного иммунитета, возникающих, вероятно,

Abstract

Objective of the study is to investigate immune-endocrine dysfunctions in children with acute respiratory viral infections manifested during post-COVID period.

Materials and methods. The main group included 22 children with acute respiratory viral infections manifested after mild COVID-19 infection 2–6 months before their hospitalization the comparison group included 7 children with acute respiratory viral infections without COVID-19 in their medical history, and the control group – 15 apparently healthy children. The level of cortisol, thyrotrophic hormone, triiodothyronine, thyroxine, total immunoglobulin, cytokines was investigated in addition to standard indicators.

Results. Lymphocytes predominated in the blood test in the main group at the admission to the hospital, whereas neutrophils predominated in children of the comparison group. In comparison with the controls the children of the main group had significant decrease of the level of 25 cytokines and the level of only 4 cytokines was increased (CTACK, Eotaxin, SDF-1 α , PDGF-BB), the tendency of immunoglobulin M decrease was noted. The level of cortisol in the main group was 2 times lower compared with the comparison group and did not differ from the control one, the level of triiodothyronine and thyroxine was reliably decreased during the whole period of observation. During acute period there was determined positive correlated relation of cortisol with the number of neutrophils, granulocytic colony-stimulating factor, macrophage inflammatory protein, and a negative relation with the number of lymphocytes, factor-stromal cells. During acute period there were positive correlated relations between the level of triiodothyronine and the number of platelets, immunoglobulin M, and during convalescence period the level of triiodothyronine and thyroxine positively correlated with the number of neutrophils, and negatively with the number of lymphocytes.

Conclusion. During post-COVID period children after acute respiratory viral infections had identified immune-endocrine dysfunctions giving evidence to inhibition of the synthesis of hormones of adrenal gland cortex and thyroid system, synthesis of most cytokines, insufficient activation of congenital immunity that is likely to occur due to COVID-19 that proves the necessity of immune-corrective therapy.

вследствие перенесенной COVID-19, что обосновывает необходимость иммунокорректирующей терапии.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, постковидный период, дети, гормоны, цитокины, иммуноглобулины, иммуноэндокринный дисбаланс.

Введение

В последние годы в научной литературе широко обсуждаются последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Проявления постковидного синдрома в виде расстройств дыхательной, сердечно-сосудистой, нервной, выделительной систем, желудочно-кишечного тракта, усталости, нарушений сна, психологических изменений встречаются, как у взрослых, так и у детей [1–8]. Принято считать, что постковидный период длится от 2 до 6 месяцев после перенесения пациентами заболевания даже в легкой форме. Существуют предположения о длительной персистенции вируса SARS-CoV-2 в различных органах с дисфункцией митохондрий и повреждением сосудов [9]. Однако возникновение столь разнообразных по своим проявлениям расстройств позволяет предположить нарушения в работе основных регуляторных адаптационных систем вследствие перенесенной новой коронавирусной инфекции, приводящие к длительным нейроиммуноэндокринным дисфункциям, что, в свою очередь, может способствовать формированию иммуносупрессии и сказаться на характере течения и исходах инфекционных заболеваний, возникших в постковидный период.

Известно, что благодаря наличию общих сигнальных молекул и рецепторов тесное взаимодействие нервной, эндокринной и иммунной систем обеспечивает гомеостаз организма и защиту при внедрении возбудителей инфекционных заболеваний и иных патогенов [10,11]. Наиболее значимыми в развитии иммунных и воспалительных реакций являются две оси регуляции: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная с секрецией щитовидной железой тиреоидных гормонов под влиянием гормона передней доли гипофиза — тиреотропного гормона (ТТГ) [12]. Из глюкокортикоидных гормонов, синтезируемых корой надпочечников в ответ на выработку гипофизом адренокортикоидного гормона, максимальной активностью обладает кортизол, что привлекает внимание к исследованию его уровня при изучении патогенеза инфекционных заболеваний и разработке новых диагностических и прогностических критериев [13]. Установлено, что гормоны надпочечников и щитовидной железы активно влияют на различ-

Key words: acute respiratory viral infections, post-COVID period, children, hormones, cytokines, immunoglobulin, immune-endocrine disbalance.

ные виды метаболизма, энергетический обмен, воспалительные процессы, иммунную систему, регулируя врожденные и адаптивные иммунные реакции. Установлена способность лейкоцитов человека и субпопуляций гемопоэтических клеток костного мозга продуцировать в определенных условиях тиреотропин, который может оказывать цитокиноподобное действие в иммунной системе. Показана возможность экспрессии ТТГ в лимфоидных и миелоидных клетках и его способность влиять на функциональное поведение лимфоцитов. Отмечено увеличение синтеза трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) во время фазы выздоровления от инфекции [11]. Предполагают, что SARS-CoV-2 может приводить к повреждению щитовидной железы [14].

В патогенезе, течении и исходах новой коронавирусной инфекции большое значение имеет гиперпродукция цитокинов [15, 16]. Баланс цитокинов в значительной степени определяет выраженность воспалительных проявлений и определяет эффективность реакций иммунной защиты. Однако эти показатели в постковидном периоде недостаточно изучены как у взрослых, так и у детей, не установлена их связь с течением острых инфекционных заболеваний, возникающих в постковидном периоде.

Наиболее часто у детей регистрируют острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ), протекающие с поражением как верхних, так и нижних дыхательных путей и в ряде случаев осложняющиеся развитием бронхообструктивного синдрома, пневмонии, среднего отита, что, вероятно, обусловлено недостаточностью иммунного реагирования либо нарушениями иммуноэндокринных взаимодействий. С учетом данных литературы, указывающих на длительные дисфункции органов и систем у переболевших COVID-19 даже в легкой форме, можно предположить его влияние на характер течения и исходы ОРВИ у детей.

Цель исследования — оценить иммуноэндокринные дисфункции у детей, переносящих ОРВИ в постковидном периоде.

Материалы и методы исследования

Проведено клиничко-лабораторное обследование 22 детей с ОРВИ в постковидном периоде (основная группа). Все дети этой группы за

2–6 месяцев до поступления в стационар перенесли COVID-19 в виде нетяжелого ОРВИ, что было подтверждено методом полимеразной цепной реакции либо экспресс-тестом. Средний возраст составил $10,8 \pm 0,86$ лет (межквартильный размах – от 8 лет 5 месяцев до 14 лет), преобладали девочки – 72,7% ($n = 16$), мальчики составили 27,3% ($n = 6$). При поступлении в стационар респираторная инфекция энтеровирусной этиологии диагностирована у 6 детей, риновирусной – у 2, аденовирусной – у 2, парагрипп – у 1 ребёнка. У 11 детей этиология ОРВИ не верифицирована. Дополнительно проведено клиничко-лабораторное обследование 7 детей, переносящих ОРВИ и не имеющих указания на COVID-19 в анамнезе (группа сравнения). Средний возраст в группе сравнения был сопоставим с возрастом детей основной группы и составил $8,1 \pm 2,15$ лет (межквартильный размах – от 4 лет 1 месяца до 10 лет 5 месяцев). Девочки госпитализировались в 2,5 раза чаще мальчиков: 71% ($n = 5$) против 29% ($n = 2$). Результаты лабораторных исследований сравнивали с данными контрольной группы, которую составили 15 практически здоровых детей того же возраста, что и дети основной группы и группы сравнения (средний возраст $10,1 \pm 1,0$). Дети основной группы обследованы дважды – в остром периоде при поступлении и в периоде ранней реконвалесценции при выписке, дети группы сравнения – однократно при поступлении.

Лабораторные исследования, помимо стандартного клинического анализа крови, выполненного на автоматическом гематологическом анализаторе SYSMEX XP-300 (Япония) с последующим приготовлением мазка крови и подсчетом лейкоцитарной формулы с использованием микроскопа AXIO LAB.A1 (Германия) и изучения биохимических показателей, выполненных на автоматическом анализаторе Taurus (Instrumentation Laboratory, Италия) с использованием тест-систем фирмы «Вектор-Бест» (Россия), включали изучение уровня гормонов, цитокинов и общих иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG). Исследование уровня кортизола, ТТГ, Т3 и Т4 в сыворотке крови осуществляли методом твердофазного иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «INFINITI» (TECAN, Австрия) с использованием реагентов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке крови измеряли методом количественной иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе A25 (BioSystems); для анализа использовали наборы для определения иммуноглобулинов А (IgA), М (IgM) и G (IgG) (BioSystems). Концентрацию цитокинов в сыворотке крови определяли на анализаторе Bio-Plex 200 с помощью технологии xMAP. Использовали панель Bio-Plex Pro Human Cytokine 48-plex

Assay. Исследование проводили согласно инструкции производителя. Анализ данных осуществлялся в программе Bio-Plex Manager Software 6.1.

Данные подвергали статистическому анализу с помощью программы GraphPad Prism 5.0 и Microsoft Excel. Проведена описательная статистика с вычислением медианы (Me) и межквартильного размаха. Для проверки достоверности различия выборок использовали методы непараметрической статистики, для установления взаимосвязи исследованных лабораторных показателей – корреляционный анализ Спирмена.

Результаты исследования и обсуждение

У детей основной группы при поступлении отмечался длительный субфебрилитет (в 90,9% случаев). Катаральный синдром (ринорея, кашель, боль в горле) был выражен у 27,3% ($n = 6$) госпитализированных детей. Слабость, вялость, утомляемость отмечались у 3 детей (13,6%). 7 пациентов жаловались на головную боль (31,8%). В единичных случаях зарегистрированы боли за грудиной ($n = 2$; 9,1%). У 2 пациентов отмечались высыпания на коже. Дети провели в стационаре от 6 до 15 дней. Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии в периоде ранней реконвалесценции. У 7 детей группы сравнения при поступлении доминировала лихорадка до пиретических цифр ($n = 5$, 71%), реже – до фебрильных и субфебрильных значений (по $n = 1$, 14%). Интоксикационный синдром регистрировали в 86% случаев ($n = 6$). У всех пациентов выявляли катаральный синдром. У 6 детей (86%) отмечался болевой синдром различной локализации: двоих беспокоили боли в горле, в единичных случаях – цефалгия, миалгия, боль за грудиной и в абдоминальной области, а также сочетание головной, мышечной и абдоминальной болей (по $n = 1$, 14%). В структуре катарального синдрома доминировало поражение верхних дыхательных путей в виде острого ринофарингита ($n = 4$, 57%). У 1 пациента диагностирован острый ларинготрахеит, вызванный вирусом гриппа А (14%). 2 ребенка переносили острый бронхит без признаков дыхательной недостаточности (29%). Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии с клиническим выздоровлением и нормализацией лабораторных показателей.

При поступлении в стационар клинический анализ крови выявил существенные различия общего количества лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов в основной группе и в группе сравнения при поступлении пациентов в стационар (табл. 1).

В остром периоде при клиническом анализе крови у детей группы сравнения преобладали нейтрофилы, одновременно с относительной и абсолютной лимфопенией, что характерно для острой фазы ОРВИ у детей [17]. У детей, перенесших COVID-19,

Таблица 1

**Клинический анализ крови у детей с острой респираторной вирусной инфекцией в динамике
(в остром периоде и периоде ранней реконвалесценции: перед выпиской)**

Показатели	Контрольная группа (n = 15)	Me [Q ₂₅ – Q ₇₅]			
		Группа сравнения (ОРВИ без COVID-19 в анамнезе)		Основная группа (ОРВИ в постковидном периоде)	
		острый период (n = 7)	период ранней реконвалесценции (n = 4)	острый период (n = 22)	период ранней реконвалесценции (n = 21)
WBC, 10 ⁹ /л	6,8 [5,4–8,3]	15,2 [4,4–18,6]	4,8 [4,3–10,9]	7,6 [6,0–9,3]	6,5 [5,2–8,0] #
Lym, (%)	45 [38–53]	13 [6–63]	42 [24–59]	37 [25–42]*	41 [33–55] #
Lym, (абс.)	3,2 [2,7–3,6]	1,3 [0,8–2,8]*	2,4 [1,9–2,8]	2,5 [2,1–3,3]*,**	2,6 [2,0–3,2]
NEUT, (%)	42 [37–52]	81 [73–88]*	44 [24–67] #	55 [49–66]*,**	48 [36–58] #
NEUT, (абс.)	3,1 [2,0–4,4]	13,0 [7,7–16,8]*	2,1 [1,1–7,6] #	4,0 [3,3–5,8]*,**	2,8 [2,1–4,0] #
MXD%	7,6 [2,3–12,1]	10,3 [4,4–16,9]	12,8 [7,9–19,3]	8,7 [6,6–10,0]	10,8 [8,9–12,2] #
MXD (абс.)	0,5 [0,1–0,9]	1,3 [0,7–1,8]*	0,8 [0,5–1,0]	0,7 [0,4–0,8]**	0,7 [0,5–0,9]
PLT, 10 ⁹ /л	179 [153–271]	245 [171–340]	314 [177–380]	296,0 [273,8–352,5]*	287 [254–341]*

* – достоверное отличие от контрольной группы (p < 0,05);

** – достоверное отличие между группами в остром периоде и в периоде ранней реконвалесценции (p < 0,05);

– достоверное отличие периода ранней реконвалесценции от острого периода в каждой группе (p < 0,05).

этот сдвиг в сторону нейтрофилии был достоверно менее выражен, что, возможно, отражает недостаточность врожденного иммунного ответа с учетом слабой температурной реакции у большинства детей этой группы. К периоду реконвалесценции различия между группами нивелировались, и большинство показателей находились в пределах референсных значений. Однако в группе сравнения выявлена тенденция к нарастанию уровня тромбоцитов и тромбокрита, что также отмечалось ранее [18], тогда как в основной группе этого не происходило. При исследовании уровня СРБ у детей группы

сравнения в 43% (n = 3) случаев значения оказались выше нормативных 5 мг/л (Me 4,5 мг/л), тогда как у детей основной группы только у 1 больного (4,5%) уровень СРБ был выше нормы (Me 1,0 мг/л).

При исследовании гуморального звена иммунного ответа в основной группе на всем протяжении болезни отмечена тенденция к снижению уровня IgM, необходимого для быстрого первичного связывания антигенов возбудителей, тогда как в группе сравнения этого не происходило. Отличий между группами в уровне IgA и IgG не выявлено (табл. 2).

Таблица 2

**Содержание иммуноглобулинов классов А, М, G у детей
с острой респираторной вирусной инфекцией**

Показатели	Контрольная группа N = 15	Me [Q ₂₅ – Q ₇₅]		
		группа сравнения	Основная группа (ОРВИ в постковидном периоде)	
			острый период (n = 7)	острый период (n = 22)
IgA (г/л)	1,1 [0,5–1,2]	1,0 [0,3–1,4]	1,0 [0,6–1,5]	1,0 [0,5–1,2]
IgM (г/л)	1,4 [1,2–1,9]	1,4 [1,1–1,7]	1,1 [1,0–1,4] *	1,1 [0,9–1,4]
IgG (г/л)	8,6 [7,7–11,2]	9,6 [7,1–13,4]	9,2 [8,5–10,9]	8,7 [7,8–11,2]

* – достоверное отличие от контрольной группы (p < 0,05).

Учитывая, что COVID 19 существенно сказывается на иммунных реакциях и их регуляции, проведено исследование цитокинов у детей с ОРВИ в постковидном периоде. Установлены достоверные отличия от контрольной группы 29 из 48 исследованных цитокинов, причем большинство цитокинов оказались снижены по сравнению с контролем

как в остром периоде, так и в периоде реконвалесценции. Известно, что цитокины разного типа стимулируют или ослабляют воспалительные реакции, контролируют миграцию иммунных клеток в очаг инфекции или их пролиферацию, в связи с чем исследованные цитокины сгруппированы нами по их преимущественному действию (табл. 3).

Таблица 3

Концентрация цитокинов в сыворотке крови при острой респираторной вирусной инфекции в постковидном периоде

Цитокины pg/ml	Содержание цитокинов Me [Q ₂₅ – Q ₇₅] pg/ml		
	Контрольная группа N = 15	Острый период N = 22	Период реконвалесценции N = 16
<i>Провоспалительные цитокины</i>			
IFN-a2	22,3 [22,3 – 29,6]	0 [0 – 1,0] *	0 [0 – 0] *
IFN-γ	16,9 [14,9 – 25,6]	0 [0 – 1,3] *	0 [0 – 0,2] *
IL-1a	88,3 [79,8 – 104,8]	13,3 [0 – 24,4] *	0 [0 – 17,5] *
IL-1b	3,2 [3,2 – 3,6]	1,6 [1,2 – 3,5] *	1,9 [1,2 – 2,5] *
IL-2	71,8 [63,6 – 101,2]	19,5 [4,4 – 51,5] *	2,9 [0 – 42,8] *
IL-6	5,7 [4,1 – 7,8]	2,3 [0 – 4,1] *	0 [0 – 2,3] *
IL-12(p70)	7,9 [6,4 – 9,3]	0 [0 – 2,1] *	0 [0 – 1,9] *
IL-15	370,6 [352,7 – 444,2]	0 [0 – 0] *	0 [0 – 0] *
IL-17	47,6 [38,7 – 54,7]	0 [0 – 0] *	0 [0 – 0] *
TNF-a	71,9 [69,7 – 80,6]	50,9 [33,4 – 63,4] *	36,3 [22,5 – 58,2] *
<i>Противовоспалительные цитокины</i>			
IL-1ra	616,2 [545,4 – 745,8]	339 [0 – 581,4] *	232,8 [0 – 405,6] *
IL-4	2,8 [2,3 – 3,0]	0,6 [0 – 1,3] *	0 [0 – 0,6] *
IL-10	8,7 [6,9 – 10,5]	0,3 [0 – 4,3] *	0,3 [0 – 2,2] *
IL-13	10,3 [10,3 – 12,5]	2,6 [0 – 6,4] *	1,3 [0 – 5,5] *
<i>Хемокины</i>			
CTACK	554,9 [287,0 – 743,9]	798,0 [494,8 – 1342] *	721,6 [425,7 – 980,4]
Eotaxin	11,9 [11,2 – 18,0]	20,2 [16,2 – 31,8] *	21,2 [13,5 – 27,8] *
IL-8	22,2 [18,9 – 25,5]	13,7 [7,2 – 30,6]	11,9 [8,2 – 20,6] *
MCP-3	11,5 [10,1 – 12,1]	6,7 [5,0 – 8,0] *	7,1 [5,2 – 8,8] *
SDF-1α	279,0 [238,0 – 332,6]	333,7 [282,7 – 443,3] *	342,5 [275,0 – 424,7] *
<i>Колонистимулирующие факторы</i>			
Basic FGF	106,2 [83,4 – 123,7]	61,4 [0 – 99,4] *	30,7 [0 – 83,4] *
G-CSF	100,9 [87,7 – 110,7]	79,2 [42,9 – 105,8] p = 0,07	71,2 [42,9 – 88,5] *
GM-CSF	10,1 [9,0 – 11,1]	0 [0 – 0] *	0 [0 – 0] *
IL-3	2,0 [1,6 – 2,9]	0 [0 – 0,2] *	0 [0 – 0,4] *
IL-5	313 [313 – 378]	221,5 [133,0 – 278,1] *	179,8 [133,0 – 250,3] *
IL-7	19,6 [13,6 – 25,2]	10,4 [6,1 – 13,6] *	10,4 [3,2 – 13,6] *
LIF	55,7 [0 – 79,3]	0 [0 – 27,6] *	0 [0 – 0] *
b-NGF	17,1 [15,9 – 20,4]	10,8 [9,3 – 16,5] *	12,0 [9,1 – 14,2] *
PDGF-BB	266,5 [223,0 – 449,4]	637,1 [494,5 – 1465,0] *	625,0 [264,0 – 1010,0] *
VEGF	211,7 [188,4 – 226,3]	101,0 [0 – 171,6] *	107,1 [11,8 – 137,0] *

* – достоверное отличие от контрольной группы (p < 0,05).

У детей с ОРВИ в постковидном периоде выявлено снижение концентраций большинства провоспалительных цитокинов, отвечающих за врожденный иммунный ответ (IL-1 β , IL-1 α , IL-12(p70), TNF- α , IL-2, IL-6), формирование адаптивного иммунного ответа и противовирусную активность (IFN- γ , IL-4, IL-17, IFN- α 2, IL-15), противовоспалительных цитокинов (IL-1ra, IL-10, IL-13), хемокинов и факторов роста (FGF basic, G-CSF, GM-CSF, IL-3, IL-5, IL-7, IL-8, LIF, MCP-3, β -NGF, VEGF), участвующих в регуляции иммунного ответа, процессах хемотаксиса и репарации. В целом, выявленная редукция синтеза про-, противовоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста на протяжении всего заболевания свидетельствует о подавлении или ареактивности системы цитокинов у детей с ОРВИ в постковидном периоде, что, вероятно, явилось следствием перенесенной инфекции SARS-CoV2. Увеличенным по сравнению с контролем оказалось лишь содержание 3 хемокинов, отвечающих за стимуляцию кожных Т-клеток памяти, эозинофилов и гемопоэз (CTACK, Eotaxin, SDF-1 α), а также тромбоцитарный фактор роста (PDGF-BB) (см. табл. 3). Полученные результаты отчасти согласуются с выявленным дефицитом цитокинов у лиц с длительным течением COVID-19 [19]. Можно предположить, что перенесенный ранее COVID-19 у детей основной группы, даже несмотря на легкое течение, вызвал дисфункцию регуляторной цитокиновой системы.

С учетом известного факта о регуляторном воздействии кортизола на иммунную систему, было проведено исследование его уровня у пациентов основной группы и группы сравнения (табл. 4). У детей группы сравнения уровень кортизола оказался почти в 2 раза выше, чем у детей основной группы, превышая и контрольные показатели, что указывает на закономерную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в началь-

ной стадии инфекционного процесса. При ОРВИ в постковидном периоде уровень кортизола, а также ТТГ не превышал контрольные показатели, содержание Т3 и Т4 было достоверно снижено в оба периода заболевания. Полученные результаты могут указывать на недостаточную активацию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной осей регуляции, приводящую к снижению синтеза гормонов коры надпочечников и щитовидной железой у детей с ОРВИ в постковидном периоде.

Корреляционный анализ выявил наличие положительных и отрицательных взаимосвязей исследованных гормонов с показателями клинического анализа крови и рядом ростовых факторов, ассоциированных с врожденными и адаптивными иммунными реакциями и воспалением у детей с ОРВИ в постковидном периоде. Так, в остром периоде обнаружена положительная связь кортизола с числом нейтрофилов ($r = 0,5$), отрицательная с числом лимфоцитов ($r = -0,62$). Прямая связь установлена с гранулоцитарным – колониестимулирующим фактором (G-CSF) – $r = 0,42$, макрофагальным воспалительным белком (MIP-1 α) $r = 0,46$, обратная – с фактором стромальных клеток (SDF-1 α Stromal cell-derived factor-1) $r = -0,42$, что может указывать на регуляторное влияние кортизола на баланс врожденных и адаптивных иммунных реакций, гемопоэз, воспалительные процессы в остром периоде заболевания. В стадии реконвалесценции взаимосвязей кортизола с исследованными иммунологическими показателями не выявлено.

При изучении корреляционных взаимосвязей гормонов щитовидной железы в остром периоде установлена прямая связь уровня Т3 с числом тромбоцитов ($r = 0,47$), Ig M ($r = 0,45$), СРБ ($r = 0,43$). В стадии реконвалесценции обнаружена прямая взаимосвязь гормонов щитовидной железы с количеством нейтрофилов ($r = 0,49$ и $r = 0,51$ для Т3

Таблица 4

Концентрация гормонов у детей с острой респираторной вирусной инфекцией

Гормоны	Контрольная группа n = 15	Me [Q ₂₅ – Q ₇₅]		
		Группа сравнения	Основная группа (ОРВИ в постковидном периоде)	
			Острый период n = 7	Острый период n = 22
Кортизол, нмоль/л	391,0 [226,0 – 486]	599 [365 – 870] *	289,0 [166,5 – 551,8]	317,0 [182,5 – 459,5]
ТТГ, мМЕ/л	1,3 [1,1 – 1,8]	–	1,3 [1,2 – 2,2]	1,8 [1,1 – 2,1]
Т3, нмоль/л	2,0 [1,4 – 2,2]	–	1,0 [0,8 – 1,2] *	1,0 [0,9 – 1,1] *
Т4, нмоль/л	114,0 [95,0 – 144,0]	–	81,5 [76,8 – 84,3] *	81,0 [76,0 – 87,3] *

* – достоверные отличия от контрольной группы ($p < 0,05$).

и T4 соответственно) и обратная — с количеством лимфоцитов ($r = -0,57$ и $r = -0,53$ для T3 и T4 соответственно). Прямо коррелировал уровень ТТГ с общим числом лейкоцитов ($r = 0,7$). Выявленные корреляционные взаимосвязи указывают на стимуляцию реакций врожденного иммунитета у детей, переносящих ОРВИ в постковидном периоде.

На основании полученных данных можно констатировать, что клинические и лабораторные показатели у детей с ОРВИ в постковидном периоде существенно отличаются от аналогичных характеристик у детей с ОРВИ без указания на перенесенный COVID-19 в анамнезе. Результаты указывают на подавление функций основных адаптивных систем организма — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси — со снижением синтеза гормонов коры надпочечников (кортизола) и щитовидной железы (T3 и T4), что совпадает с данными литературы о нарушениях работы эндокринной системы после перенесенного COVID-19, которые в большинстве случаев восстанавливались [20–22]. Отмечено, что снижение продукции тиреоидных гормонов приводит к снижению активности иммунной системы [23]. Длительный субфебрилитет может быть обусловлен нарушением терморегуляции различного генеза у детей с ОРВИ в постковидном периоде [24].

Дисфункции нейроэндокринных систем сопровождаются уменьшением уровня в системном кровотоке большинства цитокинов с про-, противовоспалительными функциями, хемокинов и ростовых факторов, показателей гуморального иммунитета начальной стадии инфекционного процесса (IgM). Это отражается на скрининговых показателях иммунного ответа, оцениваемых по общему количеству лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов, тромбоцитов в клиническом анализе крови, процессы накопления и распределения которых по современным данным модулируются гормонами и цитокинами. Значимость гематологических показателей установлена при инфекции, вызванной SARS-CoV-2 [25, 26]. Ранее нами установлена взаимосвязь кортизола с показателями врожденных и адаптивных иммунных реакций при вирусных и бактериальных нейроинфекциях [27]. У детей с ОРВИ в постковидном периоде установлено достоверное снижение уровня нейтрофилов и рост числа лимфоцитов, что не характерно для ОРВИ у детей без COVID-19 в анамнезе и указывает на недостаточность врожденных иммунных реакций и превалирование клеточного звена адаптивного иммунитета. Это может быть обусловлено нарушением гормональной и цитокиновой регуляции с учетом выявленного снижения уровня гормонов и большинства исследованных цитокинов по сравнению с контрольными показателями.

Исключением явилось увеличение 3 хемокинов: STACK (cutaneous T cell-attracting chemokine), Eotaxin, SDF-1 α (stromal cell-derived factor-1) и тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB, platelet-derived growth factor), отвечающих за стимуляцию кожных T-клеток памяти, эозинофилов и гемопоэза. Полученные данные подтверждают наблюдения ряда авторов о формировании гемостазиопатий у детей на фоне даже легких форм COVID-19 и в течение 1–9 месяцев в постковидном периоде, что обуславливает необходимость их обследования и разработки показаний и схем оптимальной антикоагулянтной терапии [28]. Взаимосвязь кортизола с факторами иммунорегуляции (SDF-1 α , MIP-1 α и G-CSF) может носить компенсаторный характер, направленный на стимуляцию активности нейтрофилов и снижение активности лимфоцитов в остром периоде, обеспечивая необходимую смену реакций врожденного и адаптивного иммунитета посредством регуляции хемотаксиса иммунокомпетентных клеток. Дисрегуляция иммунного ответа на фоне перенесенной SARS-CoV-2-инфекции, вероятно, способствует активации герпетических инфекций в отдаленном постковидном периоде и формированию категории детей с рекуррентными респираторными инфекциями [29].

Заключение

Таким образом, при возникновении ОРВИ в постковидном периоде у детей установлены лабораторные критерии нарушений иммуоэндокринного баланса, свидетельствующие об угнетении синтеза гормонов коры надпочечников и тиреоидной системы, синтеза большинства цитокинов, что сопровождается нетипичным течением ОРВИ с длительным субфебрилитетом, нарушением температурной реакции, вялостью, астенией, нередко на фоне недостаточной активации врожденных иммунных реакций, указывающих на иммуоэндокринный дисбаланс и признаки иммунодефицита. Полученные данные требуют дальнейшего изучения с возможным обоснованием рекомендаций к проведению иммуотропной и противовирусной терапии, а также коррекции гемостазиопатии при необходимости. Ранняя диагностика иммуоэндокринных дисфункций у детей с респираторными заболеваниями, перенесших COVID-19, необходима как основание для проведения корректирующей иммуотропной терапии.

Литература

1. Амиров, Н.Б. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» / Н.Б. Амиров [и др.] // Вестник современной клинической медицины. — 2021. — Т. 14, № 6. — С. 94–104.
2. Баймухамбетова, Д.В. Постковидное состояние у взрослых и детей / Д.В. Баймухамбетова [и др.] // Пульмонология. — 2021. — Т. 31, № 5. — С. 562–570.

3. Чернова, Т.М. Последствия COVID-19 у детей: результаты 12-месячного наблюдения / Т.М. Чернова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 2. — С. 96–106.
4. Соколовская, Т.А. Постковидный синдром у детей: аналитический обзор / Т.А. Соколовская // Социальные аспекты здоровья населения. — 2022. — Т. 68, № 6. — С. 2. — <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1430/30/lang,ru/>.
5. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2022 Jun 23;12(1):9950. DOI: 10.1038/s41598-022-13495-5.
6. Izquierdo-Pujol J, Moron-Lopez S, Dalmau J, Gonzalez-Aumatell A, Carreras-Abad C., Mendez M., et al. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front Pediatr.* 2022 May 11; 10: 894204. DOI: 10.3389/fped.2022.894204.
7. Zhvania M, Kvezereli-Kopadze M, Kutubidze T, Kapnadze N, Gordeladze M, Iakobashvili A, et al. COVID-19 and children: complications and late outcomes. *Georgian Med News.* 2021 Apr; (313):124-127.
8. Гриневиц, В.Б. Поражения органов пищеварения при постковидном синдроме. Клинические рекомендации / В.Б. Гриневиц [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — № 12 (208). — С. 4–68.
9. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, Harkins MS, et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2021; 21 (9): 44. DOI: 10.1007/s11910-021-01130-1.
10. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev.* 2018 Jan 1; 98(1):477-504. DOI: 10.1152/physrev.00039.2016.
11. Wenzek C, Boelen A, Westendorf AM, Engel DR, Moeller LC, Führer D. The interplay of thyroid hormones and the immune system — where we stand and why we need to know about it. *Eur J Endocrinol.* 2022 Mar 23;186 (5):R65-R77. doi: 10.1530/EJE-21-1171.
12. Скрипченко, Н.В. Гормоны и цитокины как биомаркеры тяжелых инфекций у детей / Н.В. Скрипченко [и др.] // Инфекционные болезни. — 2022. — Т. 20, № 1. — С. 107–119.
13. Алексеева, Л.А. Диагностическое значение определения кортизола в биологических жидкостях при инфекционных заболеваниях (обзор литературы) / Л.А. Алексеева [и др.] // Педиатр. — 2021. — Т. 12, № 5. — С. 59–69. DOI: 10.17816/PED12559-69.
14. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgr D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105 (7): dgaa276. DOI: 10.1210/clinem/dgaa276.
15. Скрипченко, Н.В. Современные представления о механизмах иммунной защиты при новой коронавирусной инфекции / Н.В. Скрипченко [и др.] // Практическая медицина. — 2022. — Т. 20, № 3. — С. 8–19. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-8-19.
16. Инфекция, вызванная SARS-COV-2: коллективная монография / Андреев А.А. [и др.] — СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2023. — 260 с.
17. Бабаченко, И.В. Синдром системного воспаления у больных острыми респираторными инфекциями детей / И.В. Бабаченко [и др.] // Журнал Педиатрия. — 2017. — № 4. — С. 22–27.
18. Козырев, Е.А. Тромбоцитарные показатели при внебольничной пневмонии у детей с респираторными инфекциями / Е.А. Козырев [и др.] // Журнал Инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 1. — С. 60–68. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-60-68.
19. Williams ES, Martins TB, Shah KS, Hill HR, Coiras M, Spivak AM, Planelles V. Cytokine Deficiencies in Patients with Long-COVID. *J. Clin. Cell. Immunol.* 2022; 13 (6) :672
20. Pal R, Joshi A, Bhadada SK, Banerjee M, Vaikkakara S, Mukhopadhyay S. Endocrine Follow-up During Post-Acute COVID-19: Practical Recommendations Based on Available Clinical Evidence. *Endocr. Pract.* 2022; 28 (4): 425–432.
21. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, Phylactou M, Eng PC, et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106 (2) : 803–811.
22. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, Aljamei H, Bakhsh A, Alsudani N, Elsayed T, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr. Pract.* 2021; 27 (2): 83–89.
23. Rubingh J, van der Spek A, Fliers E, Boelen A. The role of thyroid hormone in the innate and adaptive immune response during infection. *Compr. Physiol.* 2020; 10 (4): 1277–1287.
24. Жданов, К.В. Иммуно-патогенетические аспекты лихорадки у инфекционных больных / К.В. Жданов [и др.] // Журнал инфектологии. — 2013. — Т. 5, № 1. — С. 5–17.
25. Поляков, А.С. Прогностическое значение некоторых гематологических синдромов при инфекции, вызванной SARS-COV-2 / А.С. Поляков [и др.] // Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа. — 2020. — Т. 6, № 2. — С. 161–171.
26. Касьяненко, К.В. Прогноз степени тяжести течения SARS-COV-2-инфекции у лиц молодого возраста с применением методов искусственного интеллекта / К.В. Касьяненко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 5. — С. 14–25.
27. Алексеева, Л.А. Кортизол и лабораторные показатели системного воспаления при бактериальных гнойных менингитах и вирусных энцефалитах у детей / Л.А. Алексеева [и др.] // Педиатр. — 2020. — Т. 11, № 4. — С. 21–28. DOI: 10.17816/PED11421-28.
28. Дондурей, Е.А. Состояние системы гемостаза у детей с COVID-19 / Е.А. Дондурей [и др.] // Педиатр. — 2023. — Т. 14, № 1. — С. 35–43.
29. Савенкова, М.С. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей / М.С. Савенкова [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. — 2023. — Т. 6, № 1. — С. 39–44. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44.

References

- Amirov N.B. i dr. / N.B. Amirov, Je.I. Davletshina, A.G.Vasil'eva, R.G. Fatyhov // Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. 2021; 14 (6): 94-104 (in Russian).
- Bajmuhambetova D.V. i dr. / D.V. Bajmuhambetova, A.O. Gorina, M.A. Rumjancev, A.A. Shihaleva, Ja.A.A. Jel'-Taravi, E.D. Bondarenko, V.A. Kapustina, D.B. Munblit // Pul'monologija. 2021; 31(5): 562-570 (in Russian).
- Chernova T.M. i dr. / T.M. Chernova, V.N. Timchenko, E.V. Barakina, A.A. Zherebcova, N.S. Gusarova, Ju.S. Habarova // Zhurnal Infektologii. 2022; 14 (2): 96- 106. DOI 10.22625/2072-6732-2022-14-2-96-106 (in Russian).
- Sokolovskaja T.A. / T.A. Sokolovskaja // Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. 2022; 68(6):2. <http://vestnik.mednet.ru/content/view/1430/30/lang,ru/>. DOI: 10.21045/2071-5021-2022-68-6-2 (in Russian).
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Ayuzo Del Valle NC, Perelman C, Sepulveda R, et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses. *Sci Rep.* 2022 Jun 23;12 (1):9950. DOI: 10.1038/s41598-022-13495-5.
- Izquierdo-Pujol J, Moron-Lopez S, Dalmau J, Gonzalez-Aumatell A, Carreras-Abad C., Mendez M., et al. Post COVID-19 Condition in Children and Adolescents: An Emerging Problem. *Front Pediatr.* 2022 May 11; 10: 894204. DOI: 10.3389/fped.2022.894204.

7. Zhvania M, Kvezereli-Kopadze M, Kutubidze T, Kap-anadze N, Gordeladze M, Iakobashvili A, et al. COVID-19 and children: complications and late outcomes. *Georgian Med News*. 2021 Apr; (313):124-127.
8. Grinevich V.B. i dr. / V.B. Grinevich, L.B. Lazebnik, Ju.A. Kravchuk i dr. // *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija*. 2022; 12 (208): 4-68 (in Russian).
9. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, Harkins MS, et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021; 21 (9): 44. DOI: 10.1007/s11910-021-01130-1.
10. Dantzer R. Neuroimmune Interactions: From the Brain to the Immune System and Vice Versa. *Physiol Rev*. 2018 Jan 1; 98(1):477-504. DOI: 10.1152/physrev.00039.2016.
11. Wenzek C, Boelen A, Westendorf AM, Engel DR, Moeller LC, Führer D. The interplay of thyroid hormones and the immune system – where we stand and why we need to know about it. *Eur J Endocrinol*. 2022 Mar 23;186 (5):R65-R77. doi: 10.1530/EJE-21-1171.
12. Skripchenko N.V. i dr. / N.V. Skripchenko, G.F. Zheleznikova, L.A. Alekseeva, E.V. Makarenkova, T.V. Bessonova // *Infekcionnyye bolezni*. 2022; 20 (1): 107–119. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-107-119 (in Russian).
13. Alekseeva L.A. i dr. / L.A. Alekseeva, E.V. Makarenkova, N.V. Skripchenko, T.V. Bessonova, A.A. Zhirkov, N.E. Monahova // *Pediatr*. 2021; 12 (5): 59-69. DOI: 10.17816/PED12559-69 (in Russian).
14. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgr D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (7): dgaa276. DOI: 10.1210/clinem/dgaa276.
15. Skripchenko N.V. i dr. / N.V. Skripchenko, L.A. Alekseeva, G.F. Zheleznikova, A.A. Vil'nic, E.Ju Skripchenko., T.V. Bessonova, A.A. Zhirkov // *Prakticheskaja medicina*. 2022; 20 (3): 8-19. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-3-8-19 (in Russian)
16. Andreenko A.A., Andrejchuk Ju.V., Arsent'ev V.G. [i dr]. Infection caused by SARS-COV-2: collective monograph / SPb.: Military Medical Academy named after. CM. Kirova, 2023. – 260 p. (in Russian).
17. Babachenko I.V. i dr. / I.V. Babachenko, L.A. Alekseeva, O.M. Ibragimova, T.V. Bessonova, K.V. Evdokimov // *Zhurnal Pediatrija*. 2017; 4: 22-27 (in Russian).
18. Kozyrev E.A. i dr. / E.A. Kozyrev, I.V. Babachenko, A.V. Orlov, L.A. Alekseeva, E.D. Orlova // *Zhurnal Infektologii*. 2022; 14 (1): 60-68. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-60-68 (in Russian).
19. Williams ES, Martins TB, Shah KS, Hill HR, Coiras M, Spivak AM, Planelles V. Cytokine Deficiencies in Patients with Long-COVID. *J. Clin. Cell. Immunol*. 2022; 13 (6) :672
20. Pal R, Joshi A, Bhadada SK, Banerjee M, Vaikkara S, Mukhopadhyay S. Endocrine Follow-up During Post-Acute COVID-19: Practical Recommendations Based on Available Clinical Evidence. *Endocr. Pract*. 2022; 28 (4): 425 – 432.
21. Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, Phylactou M, Eng PC, et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2021; 106 (2) : 803–811.
22. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, Aljamei H, Bakhsh A, Alsudani N, Elsayed T, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr. Pract*. 2021; 27 (2): 83 – 89.
23. Rubingh J, van der Spek A, Fliers E, Boelen A. The role of thyroid hormone in the innate and adaptive immune response during infection. *Compr. Physiol*. 2020; 10 (4): 1277 – 1287.
24. Zhdanov K.V. i dr. / K.V. Zhdanov, M.V. Jaremenko, Ju.P. Finogeev, S.M. Zaharenko // *Zhurnal Infektologii*. 2013; 5 (1): S. 5-17. (in Russian).
25. Poljakov A.S. i dr. / A.S. Poljakov, K.V. Kozlov, D.N. Lobachev [i dr.] // *Gematologija. Transfuziologija. Vostochnaja Evropa*. 2020; 6 (2): 161-171. (in Russian).
26. Kas'janenko K.V. i dr. / K.V. Kas'janenko, K.V. Kozlov, K.V. Zhdanov, I.I. Lapikov, V.V. Belikov // *Zhurnal Infektologii*. 2022; 14 (5): S. 14-25. (in Russian).
27. Alekseeva L.A. i dr. / L.A. Alekseeva, T.V. Bessonova, E.V. Makarenkova, A.A. Zhirkov, N.E. Monahova, A.A. Vil'nic, E.Ju Gorelik // *Pediatr*. 2020; 11 (4): 21-28. DOI: 10.17816/PED11421-28 (in Russian).
28. Dondurej E.A. i dr. / E.A. Dondurej, K.I. Pshenichnaja, I.A. Ivanova // *Pediatr*. 2023; 14 (1): 35 – 43 (in Russian).
29. Savenkova M.S. i dr. / M.S. Savenkova, I.A. Sotnikov, A.A. Afanas'eva, Ja.V. Afanas'eva, R.V. Dushkin // *RMZh. Mat' i ditja*. 2023; 6 (1): 39-44. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44 (in Russian).

Авторский коллектив:

Алексева Лидия Аркадьевна – заведующий научно-исследовательским отделом клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.б.н.; тел.: 8(812)234-34-18, e-mail: kldidi@mail.ru

Жирков Антон Анатольевич – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: ant-zhirkov@yandex.ru

Бессонова Татьяна Валерьевна – научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-34-18; e-mail: bioximiya@mail.ru

Бабаченко Ирина Владимировна – заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, +7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Тян Наталья Сергеевна – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, +7-952-387-18-62, e-mail: tiannatalia94@yandex.ru

Железникова Галина Фёдоровна – ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела клинической лабораторной диагностики Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-90-06, e-mail: zheleznikova.galina@gmail.com



ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В КАЧЕСТВЕ ИНСТРУМЕНТА МОНИТОРИНГА СЛУЧАЕВ РАЗВИТИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

А.О. Буеверов^{1,2}, П.О. Богомолов¹, М.И. Гоник³, Е.Л. Буеверова²

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³ Группа компаний «Объединённые Медицинские Системы», Москва, Россия

Using telemedicine technologies as a tool for monitoring adverse events in patients with chronic hepatitis C receiving antiviral therapy

A.O. Bueverov^{1,2}, P.O. Bogomolov¹, M.I. Gonik³, E.L. Bueverova²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia

² First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

³ Stock company «United Medical Systems Group», Moscow, Russia

Резюме

Обоснование исследования: вопрос мониторинга нежелательных явлений среди амбулаторных пациентов является важной клинической задачей, поскольку они могут быть причиной самостоятельного прерывания лечения. В этой ситуации для профилактики данных событий и обеспечения непрерывности оказания медицинской помощи пациентам рациональным видится использование телемедицинских технологий.

Цель: изучение возможности применения телемедицинских технологий для регистрации нежелательных явлений и предотвращения необоснованного прерывания лечения у пациентов с хроническим гепатитом С, получающих противовирусную терапию.

Методы: в исследование были включены 84 пациента с хроническим гепатитом С (1b генотип). Пациенты были разделены на две группы с и без применения телемедицинских технологий (54 и 30 субъектов соответственно). Всем пациентам проводилась противовирусная терапия с применением комбинации омбитасвира, паритапревира, дасабувира и ритонавира. Нами были изучены основные лабораторные показатели до начала терапии и спустя 12 недель. Также оценивались достижения устойчивого вирусологического ответа спустя 12 недель терапии. Регистрация случаев развития нежелательных явлений осуществлялась путем опроса пациентов.

Результаты: все пациенты из изучаемой выборки достигли полной элиминации вируса гепатита С в указанный срок, статистически значимой разницы между группами выявлено не было ($p > 0,05$). Было зарегистрировано 10 случаев нежелательных явлений у 7 пациентов в первой подгруппе и 12 случаев нежелательных явлений у 7 пациентов из второй подгруппы. Во всех случаях отмена лечения не потребовалась. Частота регистрации нежелательных явлений была сопоставима в обеих популяциях ($p > 0,05$).

Abstract

Substantiation: Monitoring adverse events (AEs) among outpatients is an important clinical problem, as they may be the cause of treatment interruption. In this situation, using telemedicine technologies (TMT) is rational to prevent these events and ensure continuity of medical care.

The aim of the study was to investigate the possibility of using TMT to register AEs and prevent unjustified treatment interruption in patients with chronic hepatitis C (CHC), who receiving antiviral therapy (AVT).

Methods: 84 patients with HCV (genotype 1b) were included in the study. Patients were divided into two groups with and without the use of TMT (54 and 30 subjects, respectively). Patients with CHC (genotype 1b) were included under our observation. Patients were divided into two groups depending on the use of TMT. All patients received antiviral therapy (AVT) with a combination of ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir and ritonavir. We studied the main laboratory parameters before start of therapy and after 12 weeks. The achievement of SVR after 12 weeks of therapy was also evaluated. Registration of cases of adverse events was performed by interviewing the patient

Results: All patients in the study sample achieved complete elimination of HCV within the specified time frame, no statistically significant difference between the groups was found ($p > 0.05$). Analyzing the cases of AEs, 10 cases of AEs in 7 patients in the first subgroup and 12 cases of AEs in 7 patients from the second subgroup. In all cases treatment withdrawal was not required. The incidence of AEs was comparable in both populations ($p > 0.05$).

Conclusion: The use of TMT allows to register cases of AEs in patients with CHC with a sufficient degree of accuracy, prevent independent treatment withdrawal and, as a consequence, contribute to the achievement of SVR.

Заключение: применение телемедицинских технологий позволяет с не меньшей, в сравнении с очным форматом медицинского консультирования, частотой регистрировать случаи нежелательных явлений у пациентов с хроническим гепатитом С, предупреждать самостоятельную отмену лечения и, как следствие, способствовать достижению устойчивого вирусологического ответа.

Ключевые слова: телемедицинские технологии, хронический гепатит С, нежелательные явления.

Введение

Препараты прямого противовирусного действия для лечения хронического гепатита С (ХГС) продемонстрировали значимо высокий уровень своей эффективности, позволяя достигать устойчивого вирусологического ответа (УВО) у 90% пациентов и снижая глобальное бремя данной болезни. При этом важно заметить, что, согласно большинству клинических исследований, данная группа лекарственных средств относительно безопасна для пациентов [1].

Приверженность к терапии зависит от множества факторов, при этом одним из значимых барьеров к достижению высокого уровня терапии является развитие нежелательных явлений (НЯ) той или иной степени тяжести [2]. Согласно данным, представленным в ряде отечественных эпидемиологических исследований, у 14,6% амбулаторных пациентов были зарегистрированы различные НЯ [3].

В нашей стране ранее не изучалась распространенность возникновения НЯ в ходе применения препаратов прямого противовирусного действия для лечения ХГС. В рамках анализа зарубежной научной литературы существует ряд публикаций, посвященной данной теме. Так, K.N. Hayes et al. (2021) сообщают, что в период с 2013 по 2020 г. было зафиксировано 56 636 случаев НЯ у пациентов, получавших данные препараты [1]. В другой работе, которая охватывала год наблюдения (2019), авторы анализировали статистику популяции пациентов США, где было зарегистрировано 4899 случаев НЯ в случае подобной терапии [4].

Вопрос мониторинга НЯ среди амбулаторных пациентов является важной клинической задачей, поскольку они могут быть причиной самостоятельного прерывания лечения — это в том числе было показано у пациентов с хроническими заболеваниями печени [5]. В этой ситуации для профилактики необоснованного прерывания лечения и обеспечения непрерывности оказания медицинской помощи пациентам рациональным видится использование телемедицинских технологий (ТМТ).

Телемедицинские технологии являются крайне важным механизмом реализации стратегии все-

Key words: telemedicine technologies, chronic hepatitis C, adverse events.

общего охвата медицинской помощью [6]. Согласно ряду научных публикаций, применение ТМТ имеет ряд преимуществ, таких как повышение географической доступности качественной медицинской помощи, снижение издержек и т.д. [7]. Вопросом для дискуссии остается тема использования ТМТ для отслеживания возникновения НЯ у пациентов с ХГС, проходящих противовирусную терапию (ПВТ).

Цель исследования — изучение возможности применения ТМТ для регистрации НЯ и предотвращения необоснованного прерывания лечения у пациентов с ХГС, получающих ПВТ.

Материалы и методы исследования

В рамках оказания специализированной медицинской помощи с применением ТМТ под наше наблюдение были включены пациенты с ХГС (1b генотип). У части субъектов в рамках процесса лечения были применены ТМТ — эта возможность регламентируется клиническими рекомендациями по ведению данной категории больных, которые были утверждены в 2021 г. [8].

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от применения ТМТ. Так, в первой группе подразумевалось проведение 4–5 консультаций пациента с применением ТМТ в неделю (в формате телефонного звонка и видеосвязи). Во второй группе был применен режим с кратностью осмотра в формате 2 очных консультаций в неделю.

Всем пациентам проводилась ПВТ с применением комбинации омбитасвира, паритапревира, дасабувира и ритонавира. Нами были изучены основные лабораторные показатели до начала терапии и спустя 12 недель (аланиновая и аспарагиновая трансаминазы (АСТ, АЛТ), щелочная фосфотаза (ЩФ), гамма-глутамил транспептидаза (ГГТП)). Также оценивалось достижение устойчивого вирусологического ответа (УВО) спустя 12 недель терапии. Регистрация случаев развития НЯ осуществлялась путем опроса пациентов в ходе проведения телемедицинских консультаций. Для обработки данных использовался программный пакет Microsoft Excel® и IBM SPSS Statistics®. Проверка данных на нормальность распределения

проводилась с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Рассчитаны средние значения (M), ошибка средней (m) и стандартное отклонение ($M \pm m$). Достоверность различий оценивали с помощью точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (m).

Результаты исследования

В исследование были включены 84 пациента с ХГС. Из них 54 субъекта были включены в первую группу, 30 – во вторую. Более подробная характеристика представлена в таблице 1.

Таблица 1

Демографическая характеристика изучаемой выборки пациентов, n = 84

Характеристика	Группа 1	Группа 2
Число пациентов	54	30
Пол	30 женщин 24 мужчины	16 женщин 14 мужчин
Возраст, M \pm m	55,4 \pm 11,47 лет	53,36 \pm 13,25 лет

M – среднее значение, m – стандартное отклонение.

Результаты, полученные в ходе проведения исследования, представлены в таблицах 2 и 3.

При анализе параметров лабораторных показателей была выявлена следующая картина. В первой группе АЛТ снизился в среднем на 76,9%, АСТ на 67,1%, ГГТП на 70,65%, ЩФ на 15,9%. Во второй группе АЛТ снизился в среднем на 70,7%, АСТ на 51,51%, ГГТП на 51,65%, ЩФ на 12,12. Что касается статистически значимой разницы в изучаемых показателях между группами, то она не была выявлена ($p > 0,05$).

Что касается достижения УВО по окончании 12 недель терапии, то все пациенты из изучаемой выборки достигли элиминации вируса гепатита С в указанный срок (100% всех субъектов). Статистически значимой разницы по этому показателю между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

В первой подгруппе было зарегистрировано 10 случаев НЯ у 7 пациентов (информация представлена в таблице 4). Во всех случаях отмена лечения не потребовалась.

Во второй подгруппе было зарегистрировано 12 случаев НЯ у 7 пациентов (информация представлена в таблице 5). Во всех случаях отмена лечения не потребовалась.

Таблица 2

Изменения лабораторных показателей в первой группе в ходе противовирусной терапии, n = 54

Показатель	До лечения (n = 54)	Спустя 12 недель (n = 54)	Значение p
АЛТ ЕД/л, M \pm m	88,79 \pm 110,98	20,47 \pm 11,09	0,001
АСТ ЕД/л, M \pm m	74,08 \pm 63,36	24,34 \pm 9,89	0,001
ГГТП ЕД/л, M \pm m	105,61 \pm 176,2	30,99 \pm 55,09	0,001
ЩФ ЕД/л, M \pm m	127,53 \pm 63,32	107,18 \pm 49,06	0,004

АЛТ – аланиновая трансаминаза, АСТ – аспарагиновая трансаминаза, ГГТП – гаммаглутаминтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, M – среднее значение, m – стандартное отклонение.

Таблица 3

Изменения лабораторных показателей во второй группе в ходе противовирусной терапии (n = 30)

Показатель	До лечения (n = 30)	Спустя 12 недель (n = 30)	Значение p
АЛТ ЕД/л, M \pm m	64,37 \pm 49,15	18,83 \pm 9,54	0,001
АСТ ЕД/л, M \pm m	49,69 \pm 26,01	24,09 \pm 11,71	0,001
ГГТП ЕД/л, M \pm m	75,5 \pm 96,35	36,5 \pm 31,34	0,001
ЩФ ЕД/л, M \pm m	111,01 \pm 52,88	97,55 \pm 48,33	0,003

АЛТ – аланиновая трансаминаза, АСТ – аспарагиновая трансаминаза, ГГТП – гаммаглутаминтранспептидаза, ЩФ – щелочная фосфатаза, ХС – общий холестерин, ТР – тромбоциты, АЛБ – альбумин, M – среднее значение, m – стандартное отклонение.

Таблица 4

**Частота регистрации нежелательных явлений у пациентов из первой подгруппы
(n = 54)**

Классификация в соответствии с поражением органов и систем органов	Симптом	Частота
Нарушения со стороны нервной системы	Головокружение	1 НЯ у 1 пациента 1,8% среди всей включенной популяции
	Головная боль	1 НЯ у 1 пациента 1,8% среди всей включенной популяции
Общие расстройства	Общая слабость	3 НЯ у 3 пациентов 5,5% среди всей включенной популяции
Нарушения со стороны кожи	Сыпь	1 НЯ у 1 пациента 1,8% среди всей включенной популяции
Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта	Расстройство стула	1 НЯ у 1 пациента 1,8% среди всей включенной популяции
Нарушение со стороны респираторной системы	Ринорея	1 НЯ у 1 пациента 1,8% среди всей включенной популяции
	Кашель	1 НЯ у 1 пациента 1,8% среди всей включенной популяции
Нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы	Повышение артериального давления	1 НЯ у 1 пациента 1,8% среди всей включенной популяции

Таблица 5

Частота регистрации нежелательных явлений у пациентов из второй подгруппы (n = 30)

Классификация в соответствии с поражением органов и систем органов	Симптом	Частота
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль	1 НЯ у 1 пациента 3,3% среди всей включенной популяции
Общие расстройства	Общая слабость	2 НЯ у 2 пациентов 6,6% среди всей включенной популяции
	Подъем температуры тела	1 НЯ у 1 пациента 3,3% среди всей включенной популяции
	Нарушение сна	1 НЯ у 1 пациента 3,3% среди всей включенной популяции
Нарушения со стороны кожи	Потеря аппетита	1 НЯ у 1 пациента 3,3% среди всей включенной популяции
	Кожный зуд	1 НЯ у 1 пациента 3,3% среди всей включенной популяции
Нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта	Боль в правом подреберье	1 НЯ у 1 пациента 3,3% среди всей включенной популяции
Нарушение со стороны опорно-двигательного аппарата	Боль в суставах	1 НЯ у 1 пациента 3,3% среди всей включенной популяции
	Боль в спине	1 НЯ у 1 пациента 3,3% среди всей включенной популяции
Иные неспецифические симптомы	Шум в ушах	1 НЯ у 1 пациента 3,3% среди всей включенной популяции
	Ночная потливость	1 НЯ у 1 пациента 3,3% среди всей включенной популяции

При сравнении двух групп в контексте частоты регистрации НЯ статистически значимой разницы выявлено не было ($p > 0,05$).

Обсуждение

В доступных литературных источниках имеется ограниченная и разнородная информация о возможности применения ТМТ для целей регис-

трации НЯ у пациентов, получающих медикаментозную терапию. Так, A.C. Copeland et al. (2019) в своей работе изучили возможности внедрения ТМТ для ведения пациентов, получавших ингибиторы тирозинкиназы. В исследовании показано, что использование телемедицинской платформы позволило обеспечить более надёжный канал информирования пациентами медицинских работников о возникших НЯ в сравнении с традиционной моделью — до 70% НЯ не были сообщены пациентами в ходе традиционного визита в сравнении с подгруппами пациентов, использовавших ТМТ [9]. В другом исследовании Q. Liu et al. (2023) изучили возможность внедрения ТМТ в оказание помощи пациентам с мигренью. Существенной разницы между дистанционным наблюдением пациентов в плане сообщения о случаях НЯ и классической формой ведения больных авторами выявлено не было [10]. Сходные данные были получены F. Cascini et al. (2023) — системный обзор, выполненный авторами, не выявил связи применения ТМТ с увеличением количества регистрации НЯ в сравнении с классической моделью взаимодействия врача и пациента [11].

Необходимым является вопрос рассмотрения безопасности проводимой ПВТ у пациентов с ХГС. Препараты прямого противовирусного действия в целом считаются безопасными [12]. В наше исследование были включены пациенты, получавшие комбинацию омбитасвира, паритапревира, дасабувира и ритонавира в течение 12 недель. Согласно данным ранее проведенных клинических исследований, подобная схема достаточно хорошо переносится пациентами и имеет благоприятный профиль безопасности [13]. Наиболее часто регистрируемыми побочными реакциями являются тошнота, общая слабость, диарея и головная боль [14].

Анализируя собственные клинические данные, мы определили, что частота регистрации НЯ в группах была сравнима и статистически не различалась ($p > 0,05$).

По нашим собственным наблюдениям, использование ТМТ не обеспечивает профилактики развития НЯ в случае проведения ПВТ у пациентов с ХГС — число НЯ как в случае дистанционного мониторинга, так и при классической модели взаимодействия врача и пациента статистически сопоставимо. Ключевой находкой данного исследования явилось обнаружение сопоставимой частоты обнаружения НЯ как в случае применения ТМТ, так и при классическом способе взаимодействия в системе «врач — пациент». Данная находка свидетельствует о том, что применение ТМТ, не оказывая значимого влияния на эффективность от проводимой терапии, обеспечивает аналогичный в сравнении с очным форматом оказания меди-

цинской консультации уровень обеспечения безопасности пациентов. Последний факт особенно важен, так как все большее количество медицинских организаций в настоящее время используют в своей работе элементы ТМТ. Таким образом, включение ТМТ в процесс рутинного оказания медицинской помощи пациентам с ХГС может быть обосновано и не влечет за собой отрицательных эффектов как для пациента, так и для медицинского работника.

Внедрение ТМТ обеспечивает своевременное информирование медицинских работников о состоянии здоровья пациентов, что в итоге способствует большему уровню приверженности пациентов к терапии. В нашей выборке ни один из субъектов изучения не прервал терапию самостоятельно, что привело к 100% уровню регистрации УВО через 12 недель после лечения.

Согласно данным ранее опубликованных и описанных работ, лечение пациентов с ХГС с использованием препаратов прямого противовирусного действия не сопровождается развитием СНЯ — чаще всего регистрируются легкие НЯ или события умеренной степени выраженности. Тем не менее, каждый подобный эпизод может сопровождаться повышенным риском самостоятельной отмены терапии. В этой связи внедрение ТМТ, которые позволяют снижать издержки пациента на обращение за медицинской консультацией, являются оправданной мерой для поддержания постоянного информирования медицинских работников о состоянии пациента и профилактике снижения комплаенса пациента.

Заключение

Применение ТМТ позволяет с не меньшей в сравнении с очным форматом медицинского консультирования частотой регистрировать случаи НЯ у пациентов с ХГС, предупреждать самостоятельную отмену лечения и, как следствие, способствовать достижению УВО.

Литература

1. Hayes K. N. et al. Global adverse events reported for direct-acting antiviral therapies for the treatment of hepatitis C: an analysis of the World Health Organization VigiBase // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. — 2021. — Vol. 33. — №. 1S. — P. e1017-e1021.
2. Limandri B. J. Adverse events, drug interactions, and treatment adherence // *Journal of Psychosocial Nursing and Mental Health Services*. — 2020. — Vol. 58. — №. 2. — P. 9-13.
3. Ларионова, В.Б. Возможности поддерживающей терапии при опухолях системы крови и у пациентов со злокачественными новообразованиями / В.Б. Ларионова, А.В. Снеговой // *Онкогематология*. — 2020. — Т. 15, №. 3. — С. 107 — 127.
4. Algarni M. A. Evaluating Post-Market Adverse Events of The New Hepatitis C Therapies Using FEARS Data // *Healthcare*. — MDPI, 2022. — Vol. 10. — №. 8. — P. 1400.

5. Kimura M. et al. Analysis of adverse events leading to dose reduction/interruption of lenvatinib treatment in patients with Child-Pugh B unresectable hepatocellular carcinoma // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. — 2023. — Vol. 29. — №. 7. — P. 1637-1645.

6. Лемешко, В.А. Телемедицина: здравоохранение делает шаг в будущее / В.А. Лемешко, Т.С. Тепцова // *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. — 2017. — № 4 (30). — С. 30–38.

7. Клименко, М.С. К вопросу о телемедицине / М.С. Клименко, А.Д. Лучкина // *Вопросы науки и образования*. — 2020. — №. 2 (86). — С. 24–29.

8. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Хронический вирусный гепатит С». Ссылка активна на 02.03.2024 [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2]

9. Copeland A. C. et al. The utility of a telemedicine platform to monitor adherence and adverse effects of tyrosine kinase inhibitors // *Leukemia & Lymphoma*. — 2019. — Vol. 60. — №. 7. — P. 1842-1844.h

10. Liu Q. et al. Telemedicine efficacy and satisfaction of patients and headache specialists in migraine management // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. — 2023. — Vol. 16. — P. 1093287.

11. Cascini F. et al. A Systematic Review Identifying Adverse Health Outcomes and Mortality Rates Associated with Telehealth. — 2023.

12. Muller K., Hasan M. Treating chronic hepatitis C in general practice // *Australian Journal of General Practice*. — 2021. — Vol. 50. — №. 10. — P. 697-701.

13. Flisiak R. et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in hepatitis C: AMBER study // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. — 2016. — Vol. 44. — №. 9. — P. 946-956.

14. Klibanov O. M., Gale S. E., Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection // *Annals of Pharmacotherapy*. — 2015. — Vol. 49. — №. 5. — P. 566-581.

15. Ji D. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for occurrence of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in chronic hepatitis C patients: A prospective four-years follow-up study // *Metabolism Open*. — 2021. — Vol. 10. — P. 100090.

References

1. Hayes K. N. et al. Global adverse events reported for direct-acting antiviral therapies for the treatment of hepatitis C: an analysis of the World Health Organization VigiBase // *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. — 2021. — Vol. 33. — №. 1S. — P. e1017-e1021.

2. Limandri B. J. Adverse events, drug interactions, and treatment adherence // *Journal of Psychosocial Nursing and*

Mental Health Services. — 2020. — Vol. 58. — №. 2. — P. 9-13.

3. Larionova V.B., Snegovoy A.V. Possibilities of supportive therapy in patients with blood system tumors and malignant neoplasms // *Oncohematology*. — 2020. — Vol. 15. — №. 3. — P. 107-127.

4. Algarni M. A. Evaluating Post-Market Adverse Events of The New Hepatitis C Therapies Using FEARS Data // *Healthcare*. — MDPI, 2022. — Vol. 10. — №. 8. — P. 1400.

5. Kimura M. et al. Analysis of adverse events leading to dose reduction/interruption of lenvatinib treatment in patients with Child-Pugh B unresectable hepatocellular carcinoma // *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. — 2023. — Vol. 29. — №. 7. — P. 1637-1645.

6. Lemeshko V. A., Teptsova T. S. Telemedicine: a Step to the Future of Health Care // *Medical Technologies. Assessment and Choice*. — 2017. — №. 4 (30). — P. 30-38.

7. Klimenko M. S., Luchkina A. D. To the question of telemedicine // *Voprosy nauki i obrazovanie*. — 2020. — №. 2 (86). — P. 24-29.

8. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation "Chronic viral hepatitis C". The link is active as of 02.03.2024 [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/516_2]

9. Copeland A. C. et al. The utility of a telemedicine platform to monitor adherence and adverse effects of tyrosine kinase inhibitors // *Leukemia & Lymphoma*. — 2019. — Vol. 60. — №. 7. — P. 1842-1844.h

10. Liu Q. et al. Telemedicine efficacy and satisfaction of patients and headache specialists in migraine management // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. — 2023. — Vol. 16. — P. 1093287.

11. Cascini F. et al. A Systematic Review Identifying Adverse Health Outcomes and Mortality Rates Associated with Telehealth. — 2023.

12. Muller K., Hasan M. Treating chronic hepatitis C in general practice // *Australian Journal of General Practice*. — 2021. — Vol. 50. — №. 10. — P. 697-701.

13. Flisiak R. et al. Real-world effectiveness and safety of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir±dasabuvir±ribavirin in hepatitis C: AMBER study // *Alimentary pharmacology & therapeutics*. — 2016. — Vol. 44. — №. 9. — P. 946-956.

14. Klibanov O. M., Gale S. E., Santevecchi B. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir and dasabuvir tablets for hepatitis C virus genotype 1 infection // *Annals of Pharmacotherapy*. — 2015. — Vol. 49. — №. 5. — P. 566-581.

15. Ji D. et al. Non-alcoholic fatty liver disease is a risk factor for occurrence of hepatocellular carcinoma after sustained virologic response in chronic hepatitis C patients: A prospective four-years follow-up study // *Metabolism Open*. — 2021. — Vol. 10. — P. 100090.

Авторский коллектив:

Буверов Алексей Олегович – ведущий научный сотрудник отделения гепатологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского; профессор кафедры медико-социальной экспертизы, неотложной и патогенетической терапии Института профессионального образования Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, д.м.н.; e-mail: bcl72@yandex.ru

Богомолов Павел Олегович – научный руководитель отделения гепатологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, к.м.н.; e-mail: hepatology@monikiweb.ru

Гоник Максим Игоревич – врач-гастроэнтеролог Группы компаний «Объединённые медицинские системы»; тел.: +7-927-533-12-62, e-mail: maxim.gonik@yandex.ru

Буверова Елена Леонидовна – доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного университета им. И.М. Сеченова, к.м.н.; e-mail: bueverova_e_l@staff.sechenov.ru



ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ СОТРУДНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ПИТАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ВИТАМИНОВ

Е.А. Медведева^{1,2}, Г.Г. Марьин^{1,3}, О.А. Свитич⁴, К.А. Зыков^{2,5}, А.А. Плоскирева⁶,
Т.А. Чеботарева³, О.А. Груздева³, Д.А. Назаров⁷, И.О. Волынков⁷, А.А. Лещенко⁷

¹ Российская академия наук, Москва, Россия

² Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва,
Россия

⁴ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва,
Россия

⁵ Научно-исследовательский институт пульмонологии, Москва, Россия

⁶ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, Москва, Россия

⁷ Главный военный клинический госпиталь им. академика Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Morbidity of medical staff depending on nutritional characteristics and use of vitamins

E.A. Medvedeva^{1,2}, G.G. Maryin^{1,3}, O.A. Svitich⁴, K.A. Zykov^{2,5}, A.A. Ploskireva⁶, T.A. Chebotareva³, O.A. Gruzdeva³,
D.A. Nazarov⁷, I.O. Volynkov⁷, A.A. Leshchenko⁷

¹ Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

² Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴ Research Institute of Vaccines and Serums named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

⁵ Research Institute of Pulmonology, Moscow, Russia

⁶ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia

⁷ Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

Резюме

Цель: анализ влияния особенностей питания и применения биологически активных добавок в качестве фактора, влияющего на риск возникновения COVID-19 у медицинских сотрудников.

Материалы и методы: одномоментное онлайн-исследование в период с марта по апрель 2022 г. Заболеваемость оценивалась в процентном соотношении случаев заболевания COVID-19 среди общего количества респондентов. Характеристика методов изучения фактического питания проведена методом ретроспективной регистрации питания (методом анализа частоты потребления).

Результаты: респонденты, принимавшие витамин D в профилактической дозировке, реже болели COVID-19 (подтвержденный SARS-CoV-2) – не болели SARS-CoV-2 в 35,9%, а не принимавшие – только 5,85%, $p < 0,0001$. Прием витамина D снижал шанс (OR) возникновения COVID-19 в 9,011 раза (ДИ 95% 4,581–17,710), а относительный риск возникновения заболевания на 46,5%. Профилактическое применение мультивитаминных комплексов не оказывало влияния на риск возникновения COVID-19 ($p=0,14$). Установлено, что использование овощей в ежедневном рационе питания снижает шанс (OR) возникновения клинических проявлений новой коронавирусной инфекции в 1,948 раза (ДИ 95% 0,845–4,492), а при употреблении более 400 г в сутки – в 2,530 раза

Abstract

Purpose of the study: to analyze the influence of dietary habits and the use of biologically active additives (BAAs) as a factor influencing the risk of COVID-19 in medical workers.

Materials and methods: A longitudinal online study was conducted from March to April 2022. Incidence was assessed as the percentage of COVID-19 cases among the total number of respondents. Characteristics of methods for studying actual nutrition were carried out using the method of retrospective recording of nutrition (method of analysis of frequency of consumption).

Results: respondents who took vitamin D in a prophylactic dosage were less likely to get sick with COVID-19 (confirmed SARS-CoV-2) – 35.9% did not get sick with SARS-CoV-2, and those who didn't take it – only 5.85%, $p < 0.0001$. Taking vitamin D reduced the odds (OR) of developing COVID-19 by 9.011 times (95% CI 4.581–17.710), and the relative risk of developing the disease by 46.5%. Prophylactic use of multivitamin complexes did not affect the risk of COVID-19 ($p=0.14$). It was found that the use of vegetables in the daily diet reduces the chance (OR) of the occurrence of clinical manifestations of a new coronavirus infection by 1.948 times (95% CI 0.845–4.492), and when consuming more than 400 grams per day – by 2.530 times (95% CI 1.015– 6.306). Daily consumption of green salads reduces the risk of disease by 29.5%.

(ДИ 95% 1,015– 6,306). Ежедневное употребление зеленых салатов снижает риск возникновения заболевания на 29,5%.

Заключение: нарушения нутритивного статуса приводят к нарушению регуляции воспаления и окислительного стресса, способствуя повышению восприимчивости к инфекции и риску утяжеления течения. Не следует упускать из виду роль правильного питания и использования витамина D в качестве неспецифической профилактики для поддержки иммунной системы.

Ключевые слова: питание, витамин D, COVID-19, медицинские работники.

Введение

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), несмотря на то, что COVID-19 перестал быть глобальной чрезвычайной ситуацией в области здравоохранения, он остается глобальной угрозой для здоровья человека. По данным ВОЗ по состоянию на 15 сентября 2023 г., во всем мире было зарегистрировано более 770 млн подтвержденных случаев COVID-19 и более 6,9 млн летальных исходов, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией. Необходимо учитывать, что в настоящее время зарегистрированные случаи неточно отражают уровень инфицирования из-за сокращения тестирования и отчетности во всем мире. Тем не менее, ВОЗ по-прежнему рекомендует лицам, подверженным высокому риску заболевания, носить маски в местах массового скопления людей, регулярно проветривать помещения и проходить повторную вакцинацию, если это рекомендовано органами здравоохранения [1].

Несмотря на ряд профилактических мероприятий, в том числе вакцинацию, показатель заболеваемости остается на достаточно высоком уровне. Рекомендации ВОЗ, как и раньше, сохраняют настоятельный призыв к правительствам стран обеспечивать оказание медицинской помощи на ранних этапах болезни, проводить повторную вакцинацию представителей групп наибольшего риска; улучшать качество вентиляции и вести систематическую информационную работу с населением, не демонтировать системы, созданные для борьбы с COVID-19, продолжать эпиднадзор, выявлять новые штаммы инфекций и оповещать о них [1].

Рядом исследований показано, что вакцинация не защищает от инфекции, а только снижает риск тяжелого течения, госпитализации и летального исхода [2, 3].

Учитывая отсутствие доказательной базы по эффективности противовирусных препаратов и иного лечения, надлежащее функционирование иммунной системы находится в центре внимания, а изучение факторов, влияющих на иммунную систему, представляется весьма актуальным. Помимо

Conclusion: impaired nutritional status leads to dysregulation of inflammation and oxidative stress, increasing susceptibility to infection and the risk of worsening the disease. The role of proper nutrition should not be overlooked and the use of vitamin D as a non-specific prophylaxis supports the immune system.

Key words: nutrition, vitamin D, COVID-19, medical workers.

COVID-19, ежедневно организм человека подвергается воздействию огромного количества патогенов, единственная цель которых — жить и размножаться в теплой, влажной, богатой питательными веществами среде. Иммунная система и микробиом играют ключевую роль в регуляции ответа организма на внедрение инфекционного агента. Каждая стадия этого иммунного ответа зависит от наличия определенных питательных макро- и микроэлементов макроорганизма. Питание и образ жизни человека являются ведущими факторами, изменяющими работу иммунной системы [4, 5].

За последние несколько десятилетий знания о питании существенно изменились: от калорий, макро- и микроэлементов до изучения фармацевтического или нутрицевтического воздействия конкретных продуктов питания и их компонентов. Ежегодно увеличивается количество знаний о влиянии продуктов питания, пищевых привычек, аспектах образа жизни на работу иммунной системы и риск возникновения инфекции [4, 5]. Установлено, что макро- и микроэлементы не только влияют на риск возникновения воспаления, иммунное старение, нарушение кишечной проницаемости, но и являются ключевыми путями, которые могут привести к дисфункции разных систем, в том числе и иммунной [6]. Так, например, для выработки антител обязательным является достаточное потребление белка в пище. Согласно данным компетентной научной комиссии Европейского органа по безопасности пищевых продуктов (EFSA), для поддержания здоровой иммунной системы важны следующие витамины: D, C, A (и β-каротин) и витамины группы B (особенно B₆, фолиевая кислота и B₁₂); а также микроэлементы: цинк, медь, железо и селен. Члены EFSA пришли к выводу, что имеются убедительные доказательства причинно-следственной связи между ежедневным потреблением этих микронутрицевтиков и нормальным, здоровым функционированием иммунной системы человека. В эпоху начала пандемии SARS-CoV-2 было показано, что витамин D может подавлять вирусную инфекцию путем взаимодействия с рецепторами прохождения вируса в клет-

ку – ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2) [7]. Получены данные о важности пищевых волокон, ферментируемых кишечной микробиотой в короткоцепочечные жирные кислоты, влияющих на риск возникновения воспаления. В совокупности имеющиеся данные указывают на то, что многочисленные питательные микроэлементы играют жизненно важную роль в поддержке всех аспектов иммунного ответа и, следовательно, их потребление и статус необходимо рассматривать в контексте восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2 и тяжести COVID-19 [7]. Несоответствие физиологическим потребностям, неполноценное нерациональное питание способствуют возникновению биохимического каскада, сопровождающегося воспалением и окислительным стрессом, что, в свою очередь, оказывает влияние на иммунную систему [8]. Любое измерение иммунного или воспалительного биомаркера в группе индивидуумов выявляет значительную гетерогенность. Эта неоднородность связана с межиндивидуальными различиями в факторах, влияющих на иммунный ответ. К ним относятся многие неизменяемые (генетика, пол, возраст) и изменяемые (стресс, физическая активность, ИМТ, питание и состав кишечной микробиоты) факторы [7, 9].

По имеющимся данным, медицинские сотрудники отнесены к группе риска по возникновению COVID-19. Работ, направленных на изучение заболеваемости и профилактических мероприятий у медицинских сотрудников, крайне мало. Единичные исследования у данной когорты либо посвящены клиническим проявлениям инфекции, в том числе отражают проявления постковидного синдрома, либо описывают эффективность вакцинации и использования средств индивидуальной защиты (СИЗ). Однако публикации, как правило, представляющие собой единичные описания когорт, малочисленны и противоречивы, практически отсутствуют сравнительные исследования. Особенности неспецифической первичной медицинской профилактики COVID-19 у медицинских работников изучены недостаточно. В своем исследовании мы сосредоточились на питании и использовании биологически активных добавок (БАД) как факторах, влияющих на иммунный ответ [10,11].

Цель исследования – анализ влияния особенностей питания и применения биологически активных добавок (БАД) в качестве фактора, влияющего на риск возникновения COVID-19 у медицинских сотрудников.

Материалы и методы исследования

Для решения задач в рамках поставленной цели нами были использованы разработанные аноним-

ные анкеты, размещенные на платформе «Анкетолог». Одномоментное исследование проведено в период с марта по апрель 2022 г. Заболеваемость оценивалась в процентном соотношении случаев заболевания COVID-19 среди общего количества респондентов. Характеристика методов изучения фактического питания проведена методом ретроспективной регистрации питания (методом анализа частоты потребления). Критерии включения в исследование: возраст от 18 лет; принадлежность к сотрудникам медицинских учреждений (медицинские работники и лица иных профессий). Отдельно добровольное согласие на заполнение онлайн-опросника не требовалось, так как заполнение анкеты было расценено как согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: заполнение онлайн-анкеты в течение менее 5 мин; лица, не полностью ответившие на вопросы анкеты.

Вопросник, разработанный для исследования, включал блок введения, отражающий паспортные данные респондента, блок социально-демографических вопросов, блок вопросов, посвященных характеру питания, позволяющих оценить взаимосвязь потребления пищи и пищевых веществ, вопросы, отражающие состояние здоровья респондента, заболеваемость новой коронавирусной инфекцией.

Участниками исследования стали лица, проживающие и работающие в Москве и Московской области, в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст $43,45 \pm 14,08$ лет). Всего по ссылке прошло 602 человека, опрос завершили 406 респондентов (эффективность 66%), среднее время заполнения составило 52,2 мин. На основании критериев исключения и качества заполнения анкет были исключены данные 23 респондентов. Анализ проведен по данным 383 анкет. В группу высокого риска по инфекционной заболеваемости вошли медицинские сотрудники ($n = 363$): к врачам хирургического профиля себя отнесли 90 опрошенных, к врачам терапевтического профиля – 147, к среднему медицинскому персоналу – 107, к младшему медицинскому персоналу – 15. Группой контроля были лица, не относящиеся к медицинским сотрудникам, – 20. Сравнимые группы были сопоставимы по частоте данных анамнеза о перенесенном заболевании COVID-19 ($p = 0,17$), возрасте и полу, антропометрическим показателям и данным коморбида (табл. 1).

Статистический анализ

Весь статистический анализ проводился с использованием Statistica 10.0. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). При

Характеристика участников групп

Параметры	Группа высокого риска по инфекционной заболеваемости (медицинские сотрудники) (n = 363)	Группа контроля (n = 20)
Статус вакцинации		
Вакцинированы	320 (88,2%)	14 (70%)
Не вакцинированы	43 (11,8%)	6 (30%)
Пол		
Мужчины	142 (39,1%)	7 (35%)
Женщины	221 (60,9%)	13 (65%)
Средний возраст	43,2±12,9	40,8±15,2
Рост	170,38±9,0 (ДИ 169,4 – 171,3)	169,8±9,1 (ДИ 165,6 – 174,1)
Вес	78,3±15,3 (ДИ 76,6 – 80,1)	85,5±25,8 (ДИ 73,4 – 97,6)
ИМТ	26,9±5,4 (ДИ 26,39 – 27,48)	29,7±8,6 (ДИ 26,4 – 27,5)
Сопутствующая патология (всего; абс., %), в том числе:		
Заболевание ЖКТ		
Заболевание ССС	207 (57,0%)	11 (55%)
Заболевание эндокринной системы	100 (27,5%)	10 (50%)
Заболевание урогенитального тракта	74 (20,4%)	7 (35%)
	25 (6,9%)	3 (15%)

описании качественных данных использовали частоты и доли (%) в каждой выборке. Сравнение 2 независимых групп номинальных данных провели с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Двухзначные значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты исследования

Несмотря на достаточное количество публикаций и научного просвещения медицинских сотрудников, по-прежнему важность профилактического применения витамина D недостаточно разъяснена. Согласно полученным нами данным, 49,1% респондентов не использовали дополнительный прием витамина D, в том числе 49,3% медицинских сотрудников и 45% лиц иных профессий. Периодически принимали витамин D общей продолжительностью приема от 1 мес. до полугода 36% (35,8% медицинских сотрудников и 40% лиц иной профессии). Более длительный прием (свыше 6 мес.) зарегистрирован только у 15,7% респондентов (14,8% и 15% соответственно). Чуть менее половины опрошенных (45,5%: 42,7% медицинских сотрудников и 50% лиц иных профессий) сообщили о том, что не используют дополнительное добавление витаминов в рацион питания, а получают витамины только из пищи. Установлено, что 48,3% респондентов (48,2% и 50% соответственно) принимали несколько курсов БАДов, содержащих от 30 до 80% от суточной потребности поливитаминов, общей суммарной продолжительностью не более 6 мес. Менее 3% (2,8%) респондентов принимают поливитамины более 6 мес.

Респонденты, которые получали витамин D в профилактической дозировке, реже болели COVID-19 (подтвержденный SARS-CoV-2): принимавшие витамин D в профилактической дозе сообщили, что не болели SARS-CoV-2 в 35,9%, а не принимавшие – только 5,85%, $p < 0,0001$ (табл. 2). Прием витамина D снижал шанс (OR) возникновения COVID-19 в 9,011раз (ДИ 95% 4,581 – 17,710), а относительный риск возникновения заболевания – на 46,5%. Для проверки гипотезы влияния применения профилактической дозы витамина D как фактора, снижающего риск возникновения новой коронавирусной инфекции, проведен статистический анализ, в ходе которого установлено, что применение витамина D имеет сильную прямую связь со снижением риска возникновения новой коронавирусной инфекции (табл. 3–6). Наравне с этим установлено, что применение поливитаминов, содержащих от 30 до 80% суточной потребности в витаминах, практически не влияет на снижение заболеваемости SARS-CoV-2 (снижал относительный риск заболеть на 8,2%). Так, среди использующих в качестве БАД поливитамины заболели 76,1% (166 из 218), что было сопоставимо с теми, кто не использовал поливитамины 82,4% (36 из 165), $p = 0,14$ (см. табл. 2–6).

В ходе анализа особенностей питания, предпочтений по питанию определено, что 14% опрошенных совсем не едят овощей или едят менее 50 г в сутки, 61% съедает от 50 до 400 г овощей, и только каждый четвертый (24,8%) съедает более 400 г в сутки. Частота возникновения SARS-CoV-2 среди употребляющих овощи в малом количестве (до 50 г в сутки) составила 87,1%, среди умеренно

Таблица 2

Влияние различных факторов на заболеваемость COVID-19

Показатель	Не болели COVID-19 n = 81 (100%)		Перенесли COVID-19 n = 302 (100%)		Всего n = 383 (100%)
	Медицинские сотрудники (n = 75)	Иные профессии (n = 6)	Медицинские сотрудники (n = 288)	Иные профессии (n = 14)	
<i>Применение витамина D в профилактической дозе</i>					
Не принимали	10 (12,3%)	1 (1,2%)	169 (56,0%)	8 (2,6%)	188 (49,1%)
До 6 мес. в год	25 (30,9%)	4 (4,9%)	105 (34,8%)	4 (1,3%)	138 (36,0%)
Более 6 мес.	40 (49,4%)	1 (1,2%)	14 (4,6%)	2 (0,7%)	57 (14,9%)
Всего	75 (92,6%)	6 (7,4%)	288 (95,4%)	14 (4,6%)	383 (100%)
<i>Применение комплексных поливитаминов в профилактической дозе</i>					
Не принимали поливитамины	27 (33,4%)	2 (2,5%)	128 (42,4%)	8 (2,6%)	165 (45,5%)
Принимали поливитамины до 6 мес. в год	41 (50,6%)	4 (4,9%)	134 (44,4%)	6 (2,0%)	185 (48,3%)
Принимали поливитамины более 6 мес.	7 (8,6%)	0	26 (8,6%)	0	33 (8,6%)
Всего	75 (92,6%)	6 (7,4%)	288 (95,4%)	14 (4,6%)	383 (100%)
<i>Употребление овощей</i>					
Не едят овощей и фруктов или едят менее 50 г/сут	6 (7,4%)	1 (1,2%)	45 (%)	2 (0,7%)	54 (14,1%)
Едят 50 – 400 г/сут	43 (53,1%)	5 (6,2%)	175 (%)	11 (3,6%)	234 (61,1%)
Едят более 400 г/сут	26 (32,1%)	0	68 (%)	1 (0,3%)	95 (24,8%)
Всего	75 (92,6%)	6 (7,4%)	288 (95,4%)	14 (4,6%)	383 (100%)

употреблявших в пищу (50 – 400 г в сутки) – 79,5%, при употреблении более 400 г в сутки – 72,6%. Таким образом, выявлена тенденция более низкой регистрации эпизодов клинических проявлений у тех, кто в ежедневно употребляет более 50 г овощей (87,1% против 77,5%, $p \leq 0,10$), и статистически значимая разница между теми, кто не ест овощей и кто съедает их более 400 г в сутки (87,1% против 72,6%, $p = 0,041$). Использование овощей в ежедневном рационе питания снижает шанс (OR) возникновения клинических проявлений новой коронавирусной инфекции в 1,948 раза (ДИ 95% 0,845 – 4,492), а при употреблении более 400 г в сутки снижает шанс (OR) в 2,530 раза (ДИ 95% 1,015 – 6,306). Нормированное значение коэффициента Пирсона 0,233 (связь средней силы). Частота возникновения эпизода COVID-19 снижалась у лиц, использующих в пищу листья салата, рукколы, зелени (у тех, кто не использует их в пищу, заболело 97% против 74,9% в случае добавления их в пищу на регулярной основе, $p = 0,046$). Ежедневное употребление зеленых салатов снижает риск возникновения заболевания на 29,5%. Нормированное значение коэффициента Пирсона 0,195, сила связи – слабая (см. табл. 2 – 6). На заболеваемость не влияли: частота употребления пищи в течение дня (реже 3 раз и 3 и более раз в день – 75,7% против

79,6% $p = 0,47$); частота употребления мяса (среди тех, кто не использует в пищу красное мясо, заболели 77,6%, среди тех, кто использует, – 79,1%, $p = 0,84$; мясо птицы (среди тех, кто не использует в пищу мясо птицы, заболели 81,2%, а среди использующих – 79,8%, $p = 0,72$); частота употребления рыбы (76,9% не использующих рыбу чаще 1 раза в неделю и 79,2% употребляющих 2 и более раза в неделю $p > 0,5$), молока и молочных продуктов ($p > 0,5$), частота употребления в пищу круп (ежедневно 81,2% против 78,5% тех, кто использует крупы реже, $p = 0,65$); объем употребляемой воды (не обнаружено различия между употреблением до 1500 мл и более – 80% против 76,5% соответственно $p > 0,5$). Не влияли также: количество употребляемой в пищу соли (не обнаружено различия между частотой заболевания у лиц, употреблявших более 5 г соли в сутки 83,3% и менее 5 г в сутки 78,5% ($p = 0,57$), использование в пищу различных специй и приправ ($p > 0,5$), употребление острой еды ($p > 0,5$), количества съедаемого хлеба ($p > 0,5$) и его разновидностей ($p > 0,5$). Выявлена тенденция к увеличению заболеваемости у людей, употребляющих в пищу сахар более 20 г в сутки (87% против 78,9%, $p = 0,11$), достоверность не получена в связи с малочисленностью когорты, употреблявшей сахар в большом количестве ($n = 23$).

Таблица 3

Критерии оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска

Наименование критерия	Применение витамина D		Применение поливитаминов		Ежедневное употребление овощей		Ежедневное употребление овощей более 400 г/сут		Ежедневное употребление зеленых салатов	
	Значение критерия	Уровень значимости	Значение критерия	Уровень значимости	Значение критерия	Уровень значимости	Значение критерия	Уровень значимости	Значение критерия	Уровень значимости
Критерий Хи-квадрат	51,818	<0,001	2,219	0,137	2,526	0,112	4,144	0,042	7,418	0,007
Критерий Хи-квадрат с поправкой Йейтса	50,032	<0,001	1,859	0,173	1,987	0,159	3,350	0,068	6,268	0,013
Критерий Хи-квадрат с поправкой на правдоподобие	56,803	<0,001	2,249	0,134	2,783	0,096	4,411	0,036	10,412	0,002
Точный критерий Фишера (двусторонний)	NaN	p>0,05	NaN	p>0,05	NaN	p>0,05	0,06350	p>0,05	NaN	p>0,05

Таблица 4

Критерии оценки силы связи между фактором риска и исходом

Наименование критерия	Применение витамина D		Применение поливитаминов		Ежедневное употребление овощей				Ежедневное употребление зеленых салатов	
	Значение критерия	Сила связи*	Значение критерия	Сила связи*	50 – 400 г		более 400 г		Значение критерия	Сила связи*
					Значение критерия	Сила связи*	Значение критерия	Сила связи*		
Критерий ф Крамера	0,368	Средняя	0,076	Несущественная	0,081	Несущественная	0,167	Слабая	0,139	Слабая
Критерий V Крамера	0,345	Средняя	0,076	Несущественная	0,081	Несущественная	0,164	Слабая	0,138	Слабая
Критерий K Чустрова**	0,488	Относительно сильная	0,107	Слабая	0,114	Слабая	0,233	Средняя	0,195	Слабая

* – интерпретация полученных значений статистических критериев согласно рекомендациям Rea & Parker;

** – для четырехпольной таблицы, используемой в данном калькуляторе, все 3 критерия (ф, Крамера, Чустрова) принимают одно и то же значение.

Таблица 5

Расчет отношения шансов с 95% Доверительным интервалом риска возникновения COVID-19

Показатель	Применение витамина D	Применение поливитаминов	Ежедневное употребление овощей		Ежедневное употребление зеленых салатов	
			50 – 400 г/сут	более 400 г/сут	Значение критерия	Сила связи*
Шанс найти фактор риска в основной группе (не используют в пищу)	1,416	4,690	6,714	0,681	0,138	0,138
Шанс найти фактор риска в контрольной группе (использующие в пищу)	0,157	3,192	3,446	0,269	0,013	0,013
Отношение шансов (OR)	9,011	1,469	1,948	2,530	6,146	6,146
Стандартная ошибка отношения шансов (S)	0,345	0,259	0,426	0,466	1,023	1,023

Окончание таблицы 5

Показатель	Применение витамина D	Применение поливитаминов	Ежедневное употребление овощей		Ежедневное употребление зеленых салатов
			50 – 400 г/сут	более 400 г/сут	
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	4,585	0,884	0,845	1,015	1,487
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	17,710	2,441	4,492	6,306	8,271

Таблица 6

Расчет отношения рисков возникновения COVID-19 в зависимости от данных применения витаминов

Показатель	Применение витамина D	Применение поливитаминов	Ежедневное употребление овощей		Ежедневное употребление зеленых салатов
			50 – 400 г/сут	более 400 г/сут	
Снижение относительного риска (RRR)	0,469	0,082	0,123	0,198	0,295
Разность рисков (RD)	0,300	0,063	0,095	0,144	0,221
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	3,328	15,930	10,494	6,942	4,517
Чувствительность (Se)	0,586	0,450	0,156	0,405	0,121
Специфичность (Sp)	0,864	0,642	0,914	0,788	0,988

Не установлено влияние способа приготовления пищи и частоты заболеваемости COVID-19: отваривание ($p > 0,5$), тушение ($p > 0,5$), запекание ($p > 0,5$), приготовление пищи на пару ($p > 0,5$). Однако выявлена тенденция увеличения заболевания при ежедневном употреблении жареных продуктов и отсутствия использования жарки как способа приготовления пищи (заболеваемость составила 100% и 82,7%, $p = 0,12$), тем не менее, сила связи оказалась слабой (коэффициент сопряженности Пирсона (C) 0,191, $\chi^2 = 2,417$, уровень значимости 0,12), что не позволило расценить данный показатель как фактор риска.

Обсуждение

За последние 20 лет исследования показали, что витамин D играет важную роль в широком спектре систем организма, включая как врожденные, так и адаптивные иммунные реакции. Витамин D усиливает врожденный клеточный иммунитет за счет стимуляции экспрессии антимикробных пептидов, таких как кателицидин и дефензины. Дефензины влияют на функции белков плотных контактов, адгезию и усиливают экспрессию антиоксидантных генов. Показано, что респираторные вирусы значительно нарушают целостность белков плотных контактов эпителия, увеличивая риск инфекции и отека легких. Низкие уровни экспрессии рецептора витамина D приводят к повышенной экспрессии клаудина-2 и воспалению. Витамин D также способствует дифференцировке моноцитов в макрофаги, одновременно увеличивая выработку супероксида, фагоцитоз и уничтожение бактерий. Кроме того, витамин D способен модулировать адаптивный иммунный ответ, подавляя функцию клеток Т-хелперов первого типа (Th1) и уменьшая выработку провоспалительных цитокинов IL-2 и гамма-интерферона (INF- γ). Витамин D также стимулирует выработку противовоспалительных цитокинов клетками Th2, стимулирует активацию регуляторных Т-клеток [11].

Достаточные концентрации (более 50 нг/мл) холекальциферола в сыворотке крови, достичь которые возможно лишь при применении витамина D в виде добавки к пище, были связаны со снижением риска и тяжести COVID-19 [12, 13]. Несколько исследований продемонстрировали роль витамина D в снижении риска острых вирусных инфекций дыхательных путей и пневмонии. Доказано прямое ингибирование репликации вируса за счет активации противовоспалительных механизмов при использовании витамина D [12, 13]. Данные наблюдения подтверждены мета-анализом, в котором было показано, что добавки витамина D безопасны и эффективны для профилактики острых инфекций дыхательных путей. Таким образом, людям, которые подвергаются более высоко-

му риску дефицита витамина D во время глобальной пандемии новой коронавирусной инфекции, следует рассмотреть возможность приема добавок с витамином D для поддержания циркулирующего в крови 25-(ОН) витамина D на оптимальном уровне (30–100 нг/мл) [12, 13]. Отдельного внимания заслуживает мета-анализ Annweiler C. et al. (2020), оценивший доказательства того, что витамин D снижает риск и тяжесть COVID-19. Убедительные доказательства на сегодняшний день получены из 14 обсервационных исследований, в которых сообщается об обратной корреляции между концентрацией 25-(ОН) витамина D в сыворотке крови и заболеваемостью COVID-19, тяжестью и/или смертью [14]. Согласно полученным данным, прием витамина D играет роль в снижении риска возникновения и улучшения исхода COVID-19. Тем не менее, данных недостаточно, и в настоящее время проводятся такие исследования [14]. Исходя из вышенаписанного, наши результаты согласуются с полученными данными о профилактической роли витамина D. Медицинские работники и лица иных профессий могут использовать добавки с витамином D по своему усмотрению, но политика общественного здравоохранения, вероятно, не будет включать витамин D для снижения риска или смертности от COVID-19 до тех пор, пока не будут опубликованы крупномасштабные РКИ, демонстрирующие значительное снижение заболеваемости COVID-19, тяжести заболевания и/или снижения частоты летальных исходов у лиц, получающих добавки к пище, содержащие витамин D. Согласно поисковому запросу в РИНЦ, не выявлено отдельных публикаций, посвященных медицинским сотрудникам, о профилактическом применении витамина D для снижения заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. В связи с этим полученные нами данные о профилактическом использовании витамина D в виде снижения риска возникновения новой коронавирусной инфекции можно использовать в качестве рекомендации (уровень доказательности С).

Достаточное потребление витаминов-антиоксидантов (С, D и E, А) имеет решающее значение во время COVID-19 для сокращения продолжительности заболевания и уменьшения выраженности клинической симптоматики респираторной инфекции [15].

Исследованиями подтверждено противовирусное действие (способность подавлять репликацию вируса) таких минералов, как цинк, селен, магний. Потребление достаточного количества витаминов и минералов с пищей имеет важное значение для обеспечения надлежащего функционирования иммунной системы. Хорошим источником этих витаминов и минералов являются фрукты, овощи, мясо, рыба, птица и молочные продукты. Однако

для поддержания иммунитета с целью снижения респираторной заболеваемости может быть полезным более высокое потребление с пищей витаминов D, С и E, цинка и омега-3 жирных кислот в качестве биологически активных добавок (БАДов). Согласно полученным результатам, прием поливитаминов в стандартной дозировке, содержащих от 30 до 80% от суточной потребности витаминов и минералов, не влиял на частоту заболеваемости. Это можно объяснить следующим – во многих исследованиях, изучающих использование этих нутрицевтиков у пациентов с COVID-19, назначали дозы, значительно превышающие суточную потребность, что делало абсолютно невозможным их поступление исключительно с пищей. Прием более высоких доз (в 5–100 раз превышающих суточную потребность) микронутриентов во время заражения COVID-19 показал положительные результаты, и, учитывая их низкий профиль риска, такой подход является разумным дополнением к терапии пациентов [14, 15]. Неудивительно, что полученные нами данные об отсутствии влияния БАД, содержащих от 30 до 80% необходимой суточной потребности поливитаминов и минералов, не оказывали влияния на заболеваемость. Выявленные данные диктуют необходимость проведения исследований, направленных на определение эффективной дозировки витаминов и микроэлементов для защиты людей или облегчения симптомов COVID-19 [16,17].

Установлено, что частота употребления белковых продуктов (мясо, молоко, птица, рыба) не оказывала существенного влияния на частоту заболевания, в то время как увеличение употребления фруктов и овощей, обогащение пищи зелеными салатами ожидаемо способствовали снижению частоты заболевания. Очевидно, что данное явление обусловлено не только наличием в пище витаминов, но и значительной ролью пищевой клетчатки. Симбиотные бактерии в желудочно-кишечном тракте играют роль в иммунной защите хозяина, снижая риск адгезии и колонизации различных видов патогенов. Метаболиты, ассоциированные с кишечным микробиомом, оказывают решающее влияние на метаболизм макроорганизма и необходимы для множества функций, таких как модуляция органоспецифических иммунных реакций [18]. Показано, что пищевые волокна, ферментируемые кишечной микробиотой в короткоцепочечные жирные кислоты, оказывают противовоспалительное действие [19]. Различные виды пищевых волокон не являются единственными факторами, влияющими на здоровье кишечника, но они оказывают существенное влияние. Наиболее важными аспектами в этом отношении могут быть выработка короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), влияющих на состав кишечной микробиоты. Уровни КЦЖК регулируют

ются диетой, и, учитывая их важность в иммуномодулирующих функциях, их потребление в связи с воспалительными заболеваниями широко обсуждалось в странах Запада. КЦЖК могут быть ключевыми регуляторами воспалительных заболеваний, значимо контролируя миграцию иммунных клеток к очагам воспаления, а также модулируя состояние их активации, обеспечивая ускоренный вывод патогена за счет активации факторов фагоцитоза [18, 19].

Выявленная тенденция к увеличению заболеваемости SARS-CoV-2 у лиц, употребляющих в пищу более 20 г сахара в сутки, может быть обусловлена быстрым возникновением гипергликемии после его употребления. Острая гипергликемия, вызванная потреблением пищи с высоким гликемическим индексом (к таким продуктам отнесен сахар), подъем инсулина в крови и острая реакция клеток на инсулин, ассоциированная с высоким потреблением переработанных углеводов (рафинированный сахар), приводят к перегрузке рабочего потенциала митохондрий и увеличению выработки свободных радикалов. Согласно данным литературы, даже однократный прием пищи с высоким гликемическим индексом был связан с немедленным повышением уровня воспалительных цитокинов и С-реактивного белка. В исследованиях показано, что повышенные уровни TNF- α и IL-6 также коррелировали с высоким гликемическим индексом [16–18]. Полученные нами данные, несмотря на отсутствие достоверности, требуют продолжения изучения в указанном направлении.

Ограничение исследования

В течение периода исследования тестирование проводилось преимущественно среди работающих граждан, в связи с этим многие данные о заболеваемости лиц, находившихся на больничном или уволившихся после тяжелой коронавирусной инфекции или в связи с проявлениями постковида, не были учтены. Предпринятая попытка отражения особенностей питания у сотрудников медицинских учреждений не может быть полностью экстраполирована на всю популяцию данной когорты. Тем не менее, полученные данные отражают возможность профилактики за счет коррекции питания и использования БАДов у большой категории работающих граждан и подверженных высокому инфекционному риску.

Заключение

Питание является одним из множества факторов, определяющих иммунный ответ. Иммунитет может быть снижен при нарушении нутритивного статуса у тех, кто страдает ожирением или имеет белково-энергетическую недостаточность, при дефиците употребления необходимых питательных

макро- и микронутриентов. Нарушения нутритивного статуса приводят к нарушению регуляции воспаления и окислительного стресса, способствуя повышению восприимчивости к инфекции и риску тяжелого течения инфекции. Не следует упускать из виду роль правильного питания и использования витамина D в развитии разнообразия кишечной микробиоты, которая, в свою очередь, поддерживает иммунную систему.

Литература

1. ВОЗ: официальный сайт. – Женева, 2023. – URL <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-15-september-2023> (дата обращения 15.09.2023)
2. Chen S, Wei W, Huang F, Wang J, Li X, Geng Z, Gao F, Dong T, Wei P, Yang X, Miao F. A systematic review and meta-analysis of the seroconversion rates and adverse effects of COVID-19 mRNA vaccine and COVID-19 viral vector vaccine in kidney transplant recipient patients. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Dec 31;19(1):2196893. doi: 10.1080/21645515.2023.2196893. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37057765; PMCID: PMC10120468.
3. Marjenberg Z, Leng S, Tascini C, Garg M, Misso K, El Guerche Seblain C, Shaikh N. Risk of long COVID main symptoms after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2023 Sep 15;13(1):15332. doi: 10.1038/s41598-023-42321-9. PMID: 37714919; PMCID: PMC10504382.
4. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients.* 2020 Jan 16;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236. PMID: 31963293; PMCID: PMC7019735.
5. Galmés S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients.* 2020 Sep 8;12(9):2738. doi: 10.3390/nu12092738. PMID: 32911778; PMCID: PMC7551697.
6. Saame Raza Shaikh, Jimmy W. Crott, Sarah S. Comstock, Laxmi Yeruva, Teresa A. Davis, Nutritional Immunology Across the Lifespan: A Call for Papers. *The Journal of Nutrition*, Volume 153, Issue 8, 2023; Pages 2135-2136, ISSN 0022-3166, <https://doi.org/10.1016/j.tjnut.2023.06.008>.
7. Calder PC. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Eur J Clin Nutr.* 2021 Sep;75(9):1309-1318. doi: 10.1038/s41430-021-00949-8. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34163017; PMCID: PMC8220366.
8. Iddir M, Brito A, Dingeo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, Bohn T. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients.* 2020 May 27;12(6):1562. doi: 10.3390/nu12061562. PMID: 32471251; PMCID: PMC7352291.
9. Calder PC, Ortega EF, Meydani SN, Adkins Y, Stephensen CB, Thompson B, Zwickey H. Nutrition, Immunosenescence, and Infectious Disease: An Overview of the Scientific Evidence on Micronutrients and on Modulation of the Gut Microbiota. *Adv Nutr.* 2022 Oct 2;13(5):S1-S26. doi: 10.1093/advances/nmac052. PMID: 36183242; PMCID: PMC9526826.
10. Делягин, В.М. Иммунитет, витамины и питание / В.М. Делягин // Эффективная фармакотерапия. – 2020. – № 16 (34). – С. 16–19. – <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-34-16-19>
11. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, Apostolopoulos V, Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas.* 2021 Jan;143:1-

9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003. Epub 2020 Aug 9. PMID: 33308613; PMCID: PMC7415215.

12. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020 Oct 31;12(11):3361. doi: 10.3390/nu12113361. PMID: 33142828; PMCID: PMC7692080.

13. Barrea L, Verde L, Grant WB, Frias-Toral E, Sarno G, Vetrani C, Ceriani F, Garcia-Velasquez E, Contreras-Brice o J, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. Vitamin D: A Role Also in Long COVID-19? *Nutrients*. 2022 Apr 13;14(8):1625. doi: 10.3390/nu14081625. PMID: 35458189; PMCID: PMC9028162.

14. Annweiler C, Cao Z, Sabatier JM. Point of view: Should COVID-19 patients be supplemented with vitamin D? *Maturitas*. 2020 Oct;140:24-26. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.06.003. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32972631; PMCID: PMC7832241.

15. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, Apostolopoulos V, Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021 Jan;143:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003. Epub 2020 Aug 9. PMID: 33308613; PMCID: PMC7415215.

16. Руснак, Ф.И. Витамины D и C при COVID-19 / Ф.И. Руснак // Лечащий Врач. — 2022. — № 1 (25). — С. 14–17. — <https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.1.002>

17. Громова, О.А. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19 / О.А. Громова [и др.] // РМЖ. — 2020. — № 9. — С. 32–38.

18. Fotschki J, Ogradowczyk AM, Wróblewska B, Juśkiewicz J. Side Streams of Vegetable Processing and Its Bioactive Compounds Support Microbiota, Intestine Milieu, and Immune System. *Molecules*. 2023 May 25;28(11):4340. doi: 10.3390/molecules28114340. PMID: 37298819; PMCID: PMC10254940.

19. Iddir M, Brito A, Dingo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, Bohn T. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020 May 27;12(6):1562. doi: 10.3390/nu12061562. PMID: 32471251; PMCID: PMC7352291.

References

1. WHO: official website. — Geneva, 2023. — [Internet]. URL <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---15-September---2023> (access date 09/15/2023)

2. Chen S, Wei W, Huang F, Wang J, Li X, Geng Z, Gao F, Dong T, Wei P, Yang X, Miao F. A systematic review and meta-analysis of the seroconversion rates and adverse effects of COVID-19 mRNA vaccine and COVID-19 viral vector vaccine in kidney transplant recipient patients. *Hum Vaccin Immunother*. 2023 Dec 31;19(1):2196893. doi: 10.1080/21645515.2023.2196893. Epub 2023 Apr 14. PMID: 37057765; PMCID: PMC10120468.

3. Marjenberg Z, Leng S, Tascini C, Garg M, Misso K, El Guerche Seblain C, Shaikh N. Risk of long COVID main symptoms after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2023 Sep 15;13(1):15332. doi: 10.1038/s41598-023-42321-9. PMID: 37714919; PMCID: PMC10504382.

4. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020 Jan 16;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236. PMID: 31963293; PMCID: PMC7019735.

5. Galmés S, Serra F, Palou A. Current State of Evidence: Influence of Nutritional and Nutrigenetic Factors on Immunity in the COVID-19 Pandemic Framework. *Nutrients*. 2020 Sep 8;12(9):2738. doi: 10.3390/nu12092738. PMID: 32911778; PMCID: PMC7551697.

6. Saame Raza Shaikh, Jimmy W. Crott, Sarah S. Comstock, Laxmi Yeruva, Teresa A. Davis, Nutritional Immunology Across the Lifespan: A Call for Papers. *The Journal of Nutrition*, Volume 153, Issue 8, 2023; Pages 2135-2136, ISSN 0022-3166, <https://doi.org/10.1016/j.tjn.2023.06.008>.

7. Calder PC. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Eur J Clin Nutr*. 2021 Sep;75(9):1309-1318. doi: 10.1038/s41430-021-00949-8. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34163017; PMCID: PMC8220366.

8. Iddir M, Brito A, Dingo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, Bohn T. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020 May 27;12(6):1562. doi: 10.3390/nu12061562. PMID: 32471251; PMCID: PMC7352291.

9. Calder PC, Ortega EF, Meydani SN, Adkins Y, Stephensen CB, Thompson B, Zwickey H. Nutrition, Immunosenescence, and Infectious Disease: An Overview of the Scientific Evidence on Micronutrients and on Modulation of the Gut Microbiota. *Adv Nutr*. 2022 Oct 2;13(5):S1-S26. doi: 10.1093/advances/nmac052. PMID: 36183242; PMCID: PMC9526826.

10. Delyagin V.M. Immunity, vitamins and nutrition. Effective pharmacotherapy. — 2020;16 (34):16–19. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-34-16-19>

11. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, Apostolopoulos V, Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021 Jan;143:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003. Epub 2020 Aug 9. PMID: 33308613; PMCID: PMC7415215.

12. Mercola J, Grant WB, Wagner CL. Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*. 2020 Oct 31;12(11):3361. doi: 10.3390/nu12113361. PMID: 33142828; PMCID: PMC7692080.

13. Barrea L, Verde L, Grant WB, Frias-Toral E, Sarno G, Vetrani C, Ceriani F, Garcia-Velasquez E, Contreras-Brice o J, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. Vitamin D: A Role Also in Long COVID-19? *Nutrients*. 2022 Apr 13;14(8):1625. doi: 10.3390/nu14081625. PMID: 35458189; PMCID: PMC9028162.

14. Annweiler C, Cao Z, Sabatier JM. Point of view: Should COVID-19 patients be supplemented with vitamin D? *Maturitas*. 2020 Oct;140:24-26. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.06.003. Epub 2020 Jun 8. PMID: 32972631; PMCID: PMC7832241.

15. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, Apostolopoulos V, Stojanovska L. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas*. 2021 Jan;143:1-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.003. Epub 2020 Aug 9. PMID: 33308613; PMCID: PMC7415215.

16. Руснак Ф.И. Витамины D и C для COVID-19. *Attending Physician*. 2022; 1 (25): 14-17. (In Russ.) [htss://doi.org/10.51793/OS.2022.25.1.002](https://doi.org/10.51793/OS.2022.25.1.002) (In Russ.)

17. Громова О. А., Торшин И. Ю., Малавская С. И., Лапочкина Н. П. О перспективах использования витамина D и других микронутриентов в профилактике и терапии COVID-19 // РМЖ. 2020; 9: 32-38. (In Russ.)

18. Fotschki J, Ogradowczyk AM, Wróblewska B, Juśkiewicz J. Side Streams of Vegetable Processing and Its Bioactive Compounds Support Microbiota, Intestine Milieu, and Immune System. *Molecules*. 2023 May 25;28(11):4340. doi: 10.3390/molecules28114340. PMID: 37298819; PMCID: PMC10254940.

19. Iddir M, Brito A, Dingo G, Fernandez Del Campo SS, Samouda H, La Frano MR, Bohn T. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients*. 2020 May 27;12(6):1562. doi: 10.3390/nu12061562. PMID: 32471251; PMCID: PMC7352291.

Авторский коллектив:

Медведева Евгения Александровна — главный специалист отдела медицинских наук Российской академии наук; ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, к.м.н.; тел.: +7-968-484-78-47, e-mail: evgeniya0103med@yandex.ru

Марьин Герман Геннадьевич — заместитель начальника отдела медицинских наук Российской академии наук; профессор кафедры эпидемиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., доцент; e-mail: ger – marin@yandex.ru

Свитич Оксана Анатольевна — директор Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; e-mail: svitichoa@yandex.ru

Зыков Кирилл Алексеевич — заведующий кафедрой факультетской терапии и профболезней Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; заместитель директора по научной и инновационной работе Научно-исследовательского института пульмонологии, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; e-mail: kirillaz@inbox.ru

Плоскирева Антонина Александровна — заместитель директора по клинической работе Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии, д.м.н., профессор РАН; e-mail: zdk@pcr.ru

Чеботарева Татьяна Алексеевна — профессор кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н., ученый секретарь; тел.: 8(495)949-17-22; e-mail: t_sheina@mail.ru

Груздева Ольга Александровна — профессор кафедры эпидемиологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, д.м.н.; e-mail: gruzdeva_oa@mail.ru

Назаров Дмитрий Александрович — заместитель главного врача по лечебной работе Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко; e-mail: kardiohirurg@mail.ru

Волынков Игорь Олегович — начальник санитарно-эпидемиологического отделения Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко; e-mail: gvkgosed@rambler.ru

Лещенко Александр Александрович — начальник терапевтического отделения Филиала 5 Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко; e-mail: doc.leshenko@gmail.com



ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРФЕРОНОВ НА ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ К ГРИППУ И ЧАСТОТУ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ С УЧЁТОМ ВАКЦИНАЛЬНОГО СТАТУСА

Е.А. Кригер¹, О.В. Самодова¹, О.А. Свитич², Р.В. Самойликов², Е.А. Меремьянина²,
Л.Л. Шагров¹, Ю.М. Звездаина¹, А.В. Кудрявцев¹

¹Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

The impact of interferon receptor gene polymorphisms on humoral immunity to influenza and frequency of acute respiratory viral infections, taking into account vaccination status

E.A. Krieger¹, O.V. Samodova¹, O.A. Svitich², R.V. Samoilkov², E.A. Meremianina², L.L. Shagrov¹, Yu.M. Zvezdina¹, A.V. Kudryavtsev¹

¹Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

²Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

Резюме

Введение. Полиморфные варианты генов интерфероновых рецепторов определяют чувствительность клеток к интерферонам и выраженность противовирусного иммунитета.

Цель: оценка влияния полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов на гуморальный иммунитет к гриппу и частоту заболевания острыми респираторными вирусными инфекциями с учётом вакцинального статуса.

Методы. Проведено поперечное исследование с участием взрослых жителей Архангельска, не прививающихся против гриппа ($N=156$) и прививающихся ежегодно ($N=70$). Процедура исследования включала опрос, оценку концентрации иммуноглобулинов G к вирусу гриппа А и определение отдельных полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов.

Результаты. Среди прививающихся против гриппа ежегодно доля серопозитивных была выше (70,0%), чем среди непривитых (53,8%). У непривитых лиц с генотипом TT полиморфного маркера rs2229207 гена IFNAR2 чаще определялись специфические иммуноглобулины класса G к гриппу А. Доля лиц, болеющих острыми респираторными инфекциями более 2 раз в год, среди участников, прививающихся против гриппа ежегодно, составила 21,4%, а среди непривитых участников – 32,7%. У лиц с гаплотипом GGTC (rs2257167 IFNAR1 + rs2229207 IFNAR2), прививающихся против гриппа ежегодно, риски частых ОРВИ были в 4 раза выше в сравнении с обладателями других гаплотипов.

Заключение. Выявленные взаимосвязи между полиморфными вариантами генов интерфероновых рецепторов, гуморальным иммунитетом к гриппу и частотой респираторных вирусных инфекций могут быть использованы для определения групп риска и разработки персонализированного подхода к профилактике.

Ключевые слова: вакцинация, грипп, полиморфные варианты, интерфероновые рецепторы, генетические маркеры.

Abstract

Introduction. Polymorphic variants of interferon receptor genes determine cell sensitivity to interferons and the antiviral immune response.

The study aimed to assess the impact of polymorphic variants of interferon receptor genes on humoral immunity to influenza and frequency of acute respiratory viral infections, taking into account vaccination status.

Methods. We conducted a cross-sectional study involving adult residents of Arkhangelsk who do not receive vaccination against influenza, $N=156$, and those who receive vaccination annually, $N=70$. The research procedure included a survey, assessment of concentration of immunoglobulin G to influenza A virus and determination of specific polymorphic variants of interferon receptor genes.

Results. Among those receiving vaccination annually, the proportion of seropositive individuals was higher (70,0%) compared to the non-vaccinated group (53,8%). In non-vaccinated individuals with the TT genotype of the polymorphic marker rs2229207 in the IFNAR2 gene, specific immunoglobulins G to influenza A virus were determined more frequently. The proportion of participants receiving annual influenza vaccination who experienced acute respiratory viral infections more than twice a year was 21,4%, while this proportion in non-vaccinated individuals was 32,7%. Among those vaccinated against influenza annually, the odds of frequent acute respiratory viral infections were four times higher in individuals with the GGTC haplotype (rs2257167 IFNAR1 + rs2229207 IFNAR2) compared to other haplotypes.

Conclusion. The associations between polymorphic variants of interferon receptor genes and humoral immunity to influenza and frequency of acute respiratory viral infections can be used to identify risk groups and for the development of personalized approaches for the specific prevention of viral infections.

Key words: vaccination, influenza, single nucleotide variants, interferon receptors, genetic markers.

Введение

В период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) отмечено значительное уменьшение циркуляции вирусов гриппа и других возбудителей острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [1]. Вероятными причинами изменения эпидемической ситуации по гриппу и ОРВИ были ограничительные мероприятия (социальное дистанцирование, введение карантина, обязательное ношение медицинских масок и перчаток, использование антисептических растворов); кроме того, по мнению исследователей, не исключается гипотеза феномена вирусной интерференции, при котором инфицирование SARS-CoV-2 стимулировало продукцию интерферонов и других цитокинов, обеспечивающих защиту от инфицирования другими респираторными вирусами, а также межвидовая конкуренция вирусов за рецепторы, необходимые для проникновения в клетку [1–3]. Снижение естественного популяционного иммунитета в период пандемии COVID-19 привело к четырёхкратному увеличению заболеваемости гриппом в 2022 г. [4], хотя охват населения вакцинацией против гриппа в 2022 г. был выше показателя за 2021 г. на 12,2% и составил 52,8% [4]. Среди циркулирующих штаммов доминировал вирус A(H1N1) pdm09, также регистрировались случаи гриппа, вызванного вирусом A(H3N2) и B (линия Виктория) [4].

Состав вакцин против гриппа обновляется ежегодно из-за постоянной дрейфовой антигенной изменчивости циркулирующего возбудителя. Штаммоспецифическая устойчивость к инфицированию гомологичным вирусом сохраняется около года после вакцинации, в течение сезонной активности вируса гриппа, обеспечивая защиту от тяжёлого течения, развития осложнений и летального исхода [5–7].

Согласно Национальному календарю профилактических прививок России, ежегодная вакцинация против гриппа рекомендуется взрослым, относящимся к группам риска тяжёлого течения инфекции (беременные женщины, люди старше 60 лет, лица с хроническими заболеваниями лёгких, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическими нарушениями, ожирением) и группам профессионального риска (медицинские работники, педагоги, работники сферы торговли и транспорта) [8].

Выраженность гуморального иммунитета к гриппу зависит от многих факторов, таких как пол, возраст, состояние здоровья, включая иммунологические и генетические детерминанты, определяющие способность организма отвечать инфекционным процессом на внедрение возбудителя (восприимчивость) и выраженность им-

мунного ответа на инфекцию или вакцинацию [9, 10]. Половые различия в восприимчивости к инфекциям и иммунном ответе обусловлены различиями в экспрессии генов, локализованных в X-хромосоме, а также влиянием половых гормонов [11]. В пожилом возрасте, особенно при наличии ожирения, восприимчивость к гриппу увеличивается, а выраженность гуморального иммунного ответа на вакцинацию снижается, что отчасти обусловлено наличием у пожилых людей подострого системного воспаления [9]. Кроме того, возможной причиной является иммуносенescенция – совокупное влияние старения на иммунную функцию, на все типы клеток на всех уровнях иммунного ответа, приводящее к нарушению врожденных и адаптивных иммунных реакций на инфекции и ослабление реакции иммунитета на вакцины [12, 13]. Вне зависимости от вакцинального статуса люди с ожирением в два раза чаще болеют гриппом и более тяжело переносят инфекцию в сравнении с людьми с нормальным весом [14]. Более 90% летальных исходов от гриппа приходится на возраст старше 65 лет [15].

Среди иммунологических факторов ключевую роль в противовирусном иммунном ответе играют интерфероны (ИНФ) и их специфические рецепторы, определяющие восприимчивость к инфекциям, в том числе к гриппу. ИНФ I типа вырабатываются в первые сутки после проникновения вирусных частиц в организм, напрямую индуцируя противовирусный ответ в инфицированных и соседних с ними клетках через активацию молекул, препятствующих репликации вируса [16]. Свои функции ИНФ I типа реализуют путем связывания с рецептором ИНФ I типа (IFNAR), который состоит из двух субъединиц: IFNAR1 и IFNAR2. Согласно исследованиям, проведённым на животных, IFNAR2 имеет решающее значение в обеспечении противовирусного иммунитета [17]. ИНФ II типа, или ИНФ- γ , играет важную роль в запуске противовирусного иммунного ответа путём активации врожденных и адаптивных иммунных реакций, а также продукции широкого спектра молекул с антимикробным профилем, включая провоспалительные цитокины [18].

Полиморфные варианты генов интерфероновых рецепторов, характеризующиеся вариацией нуклеотидной последовательности ДНК, приводят к изменению аминокислотной последовательности, функциональной активности или экспрессии кодируемого белка-рецептора, что, вероятно, оказывает влияние на восприимчивость к инфекции и иммунный ответ. Проведённые ранее исследования выявили взаимосвязь между полиморфными вариантами генов интерфероновых рецепторов и восприимчивостью к некоторым вирусным инфекциям (энтеровирусная, респираторно-

синцитиальная инфекция, гепатит В), тяжестью COVID-19, выраженностью гуморального иммунного ответа на вакцинацию против кори и краснухи [19–23]. Взаимосвязь между полиморфными вариантами генов интерфероновых рецепторов и гуморальным иммунитетом к гриппу, как и восприимчивостью к ОРВИ, ранее не изучалась.

Цель исследования — учитывая актуальность изучения генетических детерминант, определяющих предрасположенность или устойчивость к вирусным инфекциям, оценить влияние полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов на гуморальный иммунитет к гриппу и частоту ОРВИ с учётом вакцинального статуса.

Материалы и методы исследования

В октябре — ноябре 2022 г. проведено поперечное исследование с участием 267 взрослых жителей Архангельска, отобранных случайным образом из числа участников популяционного исследования «Узнай своё сердце», проведённого в 2015–2017 гг. [24]. Процедура исследования включала опрос и забор крови для определения концентрации иммуноглобулинов G (IgG) к вирусу гриппа А и исследование полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов. Все участники подписали информированное согласие и прошли опрос, включающий сбор информации о социально-демографических характеристиках (пол, возраст, образование, занятость), образе жизни (курение, употребление алкоголя), хронических заболеваниях (артериальная гипертензия, сахарный диабет, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), заболевания печени и почек, онкологические заболевания), частоте ОРВИ (количество ОРВИ в год), регулярности вакцинации против гриппа (никогда/ежегодно/1 раз в 2–3 года и реже). По результатам опроса участники были разделены на две группы: не прививающиеся против гриппа (отказ от вакцинации) ($N=156$) и прививающиеся ежегодно ($N=70$). Участники, прививающиеся против гриппа нерегулярно (1 раз в 2–3 года и реже) ($N=41$), были исключены из исследования.

Определение концентрации IgG к вирусу гриппа А проводили в Центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета методом иммуноферментного анализа с использованием анализатора Multiskan FC (Thermo Scientific, США) и набора реагентов ИФА-Грипп А-IgG («ЭКОлаб», Россия). Для интерпретации результатов исследования, согласно инструкции, рассчитывали индекс позитивности с учетом оптической плотности образцов. Исследуемые образцы учитывались как положительные при индексе позитивности боль-

ше 1,1. Показатели в диапазоне 0,9 до 1,1 расценивали как сомнительный результат. Образцы с индексом позитивности менее 0,9 интерпретировали как отрицательные. Участники с положительными результатами обследования отнесены к группе серопозитивных к гриппу А; участники с сомнительными и отрицательными результатами — к группе серонегативных. Серопозитивный статус у не привитых против гриппа участников расценивался как иммунитет, приобретённый в результате перенесённой инфекции.

Для проведения иммуногенетических исследований образцы сыворотки и цельной крови участников были транспортированы в Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (Москва) в криоконтейнерах на сухом льду, с поддержанием температурного режима на уровне не выше -50°C . Выделение нуклеиновых кислот для проведения генетических исследований проводили с использованием наборов для выделения «РИБО-сорб» («ИнтерЛабСервис», Россия). Исследования полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов (*IFNAR1* — rs2257167, *IFNAR2* — rs2229207, *IFNGR1* — rs1327474) проводились на амплификаторе DTrime 5 («ДНК-технологии», Россия) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с использованием реактивов, праймеров и зондов производства компании «Syntol», Россия.

При проведении статистического анализа данных нормальность распределения количественных признаков определяли по критерию Колмогорова — Смирнова. Способом их представления выбрана медиана (1-й и 3-й квартили) — Me (Q1; Q3). Качественные признаки представлены в абсолютных числах с указанием частот (%). Анализ качественных признаков проводили с использованием критерия Хи-квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Для оценки взаимосвязей между полиморфными вариантами (аллели, генотипы, гаплотипы) генов интерфероновых рецепторов и изучаемыми исходами (серопозитивный статус к гриппу А, частота ОРВИ ≥ 2 р/год) рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). ОШ показывает, во сколько раз шансы изучаемого исхода в группах с определёнными иммуногенетическими характеристиками выше или ниже шансов в группе сравнения. ОШ, равное 1, означает отсутствие разницы в шансах между двумя группами. ОШ больше 1 указывает на более высокие шансы исхода в группе с определёнными иммуногенетическими характеристиками в сравнении с референтной группой. При ОШ меньше 1 шансы исхода в изучаемой группе ниже, чем в группе сравнения.

Исследование было одобрено комитетом по этике Северного государственного медицинского

университета (№ 01/04-22 от 29.04.2022, №07/09-2022 от 28.09.2022, №06/09-23 от 27.09.23).

Результаты исследования

В исследование включено 226 человек, 62,8% — женского пола. Возраст участников исследования варьировал от 42 до 76 лет. Медиана возраста — 60 (52; 67) лет. Группы участников, не прививаю-

щихся против гриппа и прививающихся ежегодно, не отличались по полу, возрасту, уровню образования и занятости (табл. 1). Среди прививающихся ежегодно была выше доля лиц, имеющих артериальную гипертензию, сахарный диабет, бронхиальную астму, ХОБЛ. Процент курящих был выше в группе не прививающихся против гриппа.

Таблица 1

Характеристика групп, не прививающихся против гриппа и прививающихся ежегодно, N=226

Характеристики	Всего N (%)	Регулярность вакцинации против гриппа		Значение p*
		Не прививаются	Прививаются ежегодно	
<i>Пол</i>				
Мужской	84 (37,2)	57 (36,5)	27 (38,6)	0,770
Женский	142 (62,8)	99 (63,5)	43 (61,4)	
<i>Возраст</i>				
40 — 49 лет	40 (17,7)	32 (20,5)	8 (11,4)	0,154
50 — 59 лет	71 (31,4)	48 (30,8)	23 (32,9)	
60 — 69 лет	73 (32,3)	52 (33,3)	21 (30,0)	
70 — 76 лет	42 (18,6)	24 (15,4)	18 (25,7)	
<i>Высшее образование</i>				
Нет	116 (51,3)	79 (50,6)	37 (52,9)	0,758
Да	110 (48,7)	77 (49,4)	33 (47,1)	
<i>Занятость</i>				
Не работает/на пенсии	94 (41,6)	66 (42,3)	28 (40,0)	0,745
Трудоустроен	132 (58,4)	90 (57,7)	42 (60,0)	
<i>Курение</i>				
Не курит	200 (88,5)	132 (84,6)	68 (97,1)	0,003
Курит	26 (11,5)	24 (15,4)	2 (2,9)	
<i>Употребление алкоголя</i>				
Не употребляет	74 (32,7)	51 (32,7)	23 (32,9)	0,055
<1 раза в неделю	102 (45,2)	64 (41,0)	38 (54,3)	
≥1 раз в неделю	50 (22,1)	41 (26,3)	9 (12,8)	
<i>Индекс массы тела</i>				
<25	61 (27,0)	43 (27,6)	18 (25,7)	0,376
25,0 — 29,9	89 (39,4)	65 (41,8)	24 (34,3)	
≥30	76 (33,6)	48 (30,8)	28 (40,0)	
<i>Артериальная гипертензия</i>				
Нет	122 (54,0)	93 (59,6)	29 (41,4)	0,008
Да	104 (46,0)	63 (40,4)	41 (58,6)	
<i>Сахарный диабет</i>				
Нет	205 (90,7)	146 (93,6)	59 (84,3)	0,026
Да	11 (9,3)	10 (6,4)	11 (15,7)	
<i>Бронхиальная астма и/или ХОБЛ</i>				
Нет	208 (92,0)	149 (95,5)	59 (84,3)	0,004
Да	18 (8,0)	7 (4,5)	11 (15,7)	

Характеристики	Всего N (%)	Регулярность вакцинации против гриппа		Значение p*
		Не прививаются	Прививаются ежегодно	
<i>Заболевания печени</i>				
Нет	179 (79,2)	121 (77,6)	58 (82,9)	0,365
Да	47 (20,8)	35 (22,4)	12 (17,1)	
<i>Заболевания почек</i>				
Нет	206 (91,2)	143 (91,7)	63 (90,0)	0,638
Да	20 (8,8)	13 (8,3)	7 (10,0)	
<i>Онкологические заболевания</i>				
Нет	214 (94,7)	145 (92,9)	69 (98,6)	0,069
Да	12 (5,3)	11 (7,1)	1 (1,4)	
<i>Серологический статус (IgG к группе A)</i>				
Отрицательный	93 (41,2)	72 (46,2)	21 (30,0)	0,023
Положительный	133 (58,8)	84 (53,8)	49 (70,0)	
<i>Частота ОРВИ</i>				
≤1 раз в год	160 (70,8)	105 (67,3)	55 (78,6)	0,057
≥2 раза в год	66 (29,2)	51 (32,7)	15 (21,4)	
Всего	226 (100,0)	156 (100,0)	70 (100,0)	

* Хи-квадрат Пирсона.

Замена аллеля G на C в позиции 34715699 хромосомы 21 (полиморфный вариант rs2257167), ассоциированная с заменой валина на лейцин при синтезе молекулы белка-рецептора IFNAR1, встречалась в исследуемой группе с частотой 0,150. Замена аллеля T на C в позиции 34614250 хромосомы 21 (полиморфный вариант 34614250 гена IFNAR2), приводящая к замене фенилаланина на серин в белковой молекуле, наблюдалась

с частотой 0,188. Полиморфный вариант гена IFNGR1 (rs1327474), представляющий собой замену аллеля C на T в позиции 137541075 хромосомы 6, наблюдался с частотой 0,664. Группы прививающихся и не прививающихся против гриппа не отличались по распределению аллелей, генотипов, гаплотипов полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов и цитокиновому статусу (табл. 2).

Таблица 2

Распределение аллелей, генотипов, гаплотипов полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов среди участников исследования, не прививающихся против гриппа и прививающихся ежегодно, N=226

Полиморфный вариант	Всего N (%)	Регулярность вакцинации против гриппа		Значение p*
		Не прививаются	Прививаются ежегодно	
<i>IFNAR1 – rs2257167</i>				
G	384 (85,0)	267 (85,6)	117 (83,6)	0,581
C	68 (15,0)	45 (14,4)	23 (16,4)	
GG	160 (73,5)	115 (73,7)	51 (72,9)	0,892
GC + CC	60 (28,5)	41 (26,3)	19 (27,1)	
CC	8 (3,5)	4 (2,6)	4 (5,7)	0,209
GG + GC	218 (96,5)	152 (97,4)	66 (94,3)	
<i>IFNAR2 – rs2229207</i>				
T	367 (81,2)	248 (79,5)	119 (85,0)	0,165
C	85 (18,8)	64 (20,5)	21 (15,0)	
TT	161 (71,2)	109 (69,9)	52 (74,3)	0,498

Полиморфный вариант	Всего N (%)	Регулярность вакцинации против гриппа		Значение р*
		Не прививаются	Прививаются ежегодно	
ТС + СС	65 (28,8)	47 (30,1)	18 (25,7)	0,081
СС	20 (8,8)	17 (10,9)	3 (4,3)	
ТТ + ТС	206 (91,2)	139 (89,1)	67(95,7)	
IFNAR rs2257167& rs2229207**				
GGTT	118 (52,2)	81 (51,9)	37 (52,9)	0,897
GGTC	33 (14,6)	22 (14,1)	11 (15,7)	0,751
GGCC	15 (6,6)	12 (7,7)	3 (4,3)	0,341
GCTT	36 (15,9)	25 (16,0)	11 (15,7)	0,953
GCTC	12 (5,3)	8 (5,1)	4 (5,7)	0,540
GCCC	4 (1,8)	4 (2,6)	0 (0,0)	0,224
ССТТ	7 (3,1)	3 (1,9)	4 (5,7)	0,128
ССТС	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	–
СССС	1 (0,4)	1 (0,6)	0 (0,0)	0,502
IFNGR1 – rs1327474				
С	152 (33,6)	105 (33,7)	47 (33,6)	0,986
Т	300 (66,4)	207 (66,3)	93 (66,4)	
СС	4 (1,8)	4 (2,6)	0 (0,0)	0,224
СТ + ТТ	222 (98,2)	152 (97,4)	70(100,0)	
ТТ	78 (34,5)	55 (35,3)	23 (32,9)	0,726
СС+СТ	148 (65,5)	101 (64,7)	47(67,1)	
Всего	226 (100,0)	156 (100,0)	70 (100,0)	

* Хи-квадрат Пирсона;

** группа сравнения – прочие гаплотипы.

Среди прививающихся против гриппа ежегодно доля серопозитивных была статистически значимо выше, чем среди непривитых, и составила 70,0% (см. табл. 1). Тем не менее, более половины участников (53,8%), не прививающихся против гриппа, были серопозитивны в отношении вируса гриппа А, что было расценено как иммунитет, полученный в результате перенесённой инфекции. Среди непривитых шансы серопозитивного статуса к гриппу А у гомозигот по аллелю Т (генотип ТТ) полиморфного варианта rs2229207 гена *IFNAR2* были более чем в 2 раза выше в сравнении с лицами, имеющими аллель С (генотипы ТС + СС) (табл. 3). Таким образом, у лиц с генотипом ТТ полиморфного маркера rs2229207 гена *IFNAR2* чаще выявлялись специфические антитела к гриппу А вследствие инфицирования в сравнении с непривитыми участниками с генотипами ТС + СС.

Треть не привитых против гриппа участников (32,7%) болели ОРВИ более 2 раз в год. Среди участников, получающих вакцинацию против гриппа ежегодно, доля болеющих ОРВИ более 2 раз в год составила 21,4% (см. табл. 1). В данной группе шан-

сы частых ОРВИ были в 4 раза выше у лиц с гаплотипом GGTC в сравнении с другими гаплотипами (см. табл. 3).

Обсуждение

Проведённое исследование показало различия гуморального иммунитета к вирусам гриппа А среди лиц, не прививающихся от гриппа и получающих вакцинацию ежегодно, а также позволило выявить некоторые генетические детерминанты, определяющие наличие специфического гуморального иммунитета и частоту заболевания ОРВИ.

В данном исследовании доля серопозитивных к гриппу А среди ежегодно прививающихся против гриппа составила 70,0%, что несколько выше, чем в исследовании М.П. Костинова и др., которые показали, что серопозитивными в отношении конкретных штаммов гриппа А/Н1N1/ и А/Н3N2/ были 63% и 48% лиц, ранее вакцинированных против гриппа [25].

Низкая выраженность иммунного ответа на вакцинацию у лиц пожилого возраста приводит к снижению защиты против инфекции. По данным

Взаимосвязи между полиморфизмом генов интерфероновых рецепторов, серологическим статусом к гриппу А и частотой ОРВИ с учётом вакцинального статуса

Полиморфный вариант	Не прививаются				Прививаются ежегодно			
	Серопозитивный статус к гриппу А		Частые ОРВИ (≥2 р/год)		Серопозитивный статус к гриппу А		Частые ОРВИ (≥2 р/год)	
	% IgG+	ОШ (95%ДИ)*	% ОРВИ ≥2 р/год	ОШ (95%ДИ)*	% IgG+	ОШ (95%ДИ)*	% ОРВИ ≥2 р/год	ОШ (95%ДИ)*
IFNAR1 – rs2257167								
G	142 (53,2)	Группа сравнения	85 (34,4)	Группа сравнения	82 (70,0)	Группа сравнения	24 (20,5)	Группа сравнения
C	26 (57,8)	1,21 (0,64; 2,28)	15 (33,3)	1,07 (0,55; 2,10)	16 (69,6)	0,97 (0,37; 2,58)	6 (26,1)	1,36 (0,49; 3,84)
GG	60 (52,2)	0,88 (0,12; 6,22)	38 (33,0)	1,06 (0,50; 2,28)	35 (68,6)	0,78 (0,24; 2,54)	10 (19,6)	0,68 (0,20; 2,34)
GC+CC	24 (58,5)	Группа сравнения	13 (31,7)	Группа сравнения	14 (73,7)	Группа сравнения	5 (26,3)	Группа сравнения
CC	2 (50,0)	0,77 (0,38; 1,59)	2 (50,0)	2,10 (0,28; 15,37)	2 (50,0)	0,40 (0,05; 3,08)	1 (25,0)	1,24 (0,12; 12,84)
GG+GC	82 (53,9)	Группа сравнения	49 (32,2)	Группа сравнения	47 (71,2)	Группа сравнения	14 (21,2)	Группа сравнения
IFNAR2 – rs2229207								
T	143 (57,7)	1,52 (0,90; 2,56)	81 (32,7)	1,58 (0,84; 2,99)	82 (68,9)	0,69 (0,24; 2,03)	24 (20,2)	0,63 (0,22; 1,80)
C	25 (39,1)	Группа сравнения	15 (23,4)	Группа сравнения	16 (76,2)	Группа сравнения	6 (28,6)	Группа сравнения
TT	65 (59,6)	2,17 (1,08; 4,37)	37 (33,9)	1,21 (0,58; 2,54)	35 (67,3)	0,58 (0,17; 2,06)	9 (17,3)	0,42 (0,12; 1,41)
TC+CC	19 (40,4)	Группа сравнения	14 (29,8)	Группа сравнения	14 (77,8)	Группа сравнения	6 (33,3)	Группа сравнения
CC	6 (35,3)	0,43 (0,15; 1,22)	7 (41,2)	1,51 (0,54; 4,23)	2 (66,7)	0,85 (0,07; 9,93)	0 (0,0)	–
TT+TC	78 (56,1)	Группа сравнения	44 (31,7)	Группа сравнения	47 (70,1)	Группа сравнения	15 (22,4)	Группа сравнения
IFNAR rs2257167& rs2229207**								
GGTT	47 (58,0)	1,42 (0,75; 2,67)	29 (35,8)	1,34 (0,69; 2,63)	25 (67,6)	0,78 (0,28; 2,19)	5 (13,5)	0,36 (0,11; 1,19)
GGTC	8 (36,4)	0,44 (0,17; 1,11)	4 (12,8)	0,41 (0,13; 1,29)	8 (72,7)	0,17 (0,29; 4,93)	5 (45,5)	4,08 (1,04; 16,04)
GGCC	5 (41,7)	0,59 (0,18; 1,94)	5 (41,7)	1,52 (0,46; 5,05)	2 (66,7)	0,85 (0,07; 9,93)	0 (0,0)	–
GCTT	16 (64,0)	1,65 (0,68; 3,99)	7 (28,0)	0,77 (0,30; 1,98)	8 (72,1)	0,17 (0,29; 4,93)	3 (27,3)	1,47 (0,29; 4,93)
GCTC	5 (62,5)	1,45 (0,34; 6,31)	3 (37,5)	1,25 (0,29; 5,45)	4 (100,0)	–	1 (25,0)	1,24 (0,12; 12,84)
GCCC	1 (25,0)	0,28 (0,03; 2,72)	1 (25,0)	0,68 (0,07; 6,70)	–	–	–	–
CCTT	2 (66,7)	1,73 (0,15; 19,50)	1 (33,3)	1,03 (0,09; 11,63)	2 (50,0)	0,40 (0,05; 3,08)	1 (25,0)	1,24 (0,12; 12,84)
CCTC	–	–	–	–	–	–	–	–
CCCC	0 (0,0)	–	1 (100,0)	–	–	–	–	–

Полиморфный вариант	Не прививаются				Прививаются ежегодно			
	Серопозитивный статус к гриппу А		Частые ОРВИ (≥ 2 р/год)		Серопозитивный статус к гриппу А		Частые ОРВИ (≥ 2 р/год)	
	% IgG+	ОШ (95%ДИ)*	% ОРВИ ≥ 2 р/год	ОШ (95%ДИ)*	% IgG+	ОШ (95%ДИ)*	% ОРВИ ≥ 2 р/год	ОШ (95%ДИ)*
IFNGR1 – rs1327474								
С	54 (51,4)	Группа сравнения	29 (27,6)	Группа сравнения	33 (70,2)	Группа сравнения	11 (23,4)	Группа сравнения
Т	114 (55,1)	1,16 (0,72; 1,85)	73 (35,3)	1,43 (0,85; 2,39)	65 (70,0)	0,99 (0,46; 2,12)	28 (30,1)	1,41 (0,63; 3,16)
СС	2 (50,0)	0,85 (0,12; 6,22)	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–	0 (0,0)	–
СТ+ТТ	82 (53,9)	Группа сравнения	51 (33,6)	–	49 (70,0)	–	15 (21,4)	–
ТТ	32 (58,2)	1,31 (0,68; 2,54)	22 (40,0)	1,66 (0,83; 3,30)	16 (69,6)	0,97 (0,33; 2,87)	4 (17,4)	0,69 (0,19; 2,46)
СС+СТ	52 (51,5)	Группа сравнения	29 (28,7)	Группа сравнения	33 (70,2)	Группа сравнения	11 (23,4)	Группа сравнения
Всего	84 (53,8)		51 (32,7)		49 (80,0)		15 (21,4)	

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, IgG+ – серопозитивный статус;

* ОШ – отношение шансов, 95%ДИ – 95% доверительные интервалы;

** группа сравнения – прочие гаплотипы.

Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC), клиническая эффективность вакцины против гриппа в сезоне 2017/2018 гг. снизилась до 30–40% у взрослых среднего возраста и до 17% у лиц старше 65 лет (13). Феномен старения иммунной системы рассматривается как ремоделирование иммунной системы, которое приводит к нарушению регуляции работы различных её компонентов, при этом отдельные функции ухудшаются, в том числе реакция на иммунизацию, тогда как другие остаются неизменными или реагируют чрезмерно (как при аутоиммунных заболеваниях) [26].

Процент серопозитивных среди привитых может варьировать в зависимости от вида вакцины, соответствия состава вакцины штаммам вируса, циркулирующим в популяции, возраста участников, наличия у них хронических заболеваний и других факторов [26]. Лица с хроническими заболеваниями чаще прививались ежегодно, что свидетельствует об их информированности в отношении риска тяжёлого течения инфекции и необходимости регулярного проведения специфической профилактики. По данным CDC, в США лица старше 65 лет составили 89,4% от общего числа умерших от гриппа вследствие развития осложнений со стороны бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы [26].

Люди, которые не прививаются против гриппа, могут быть менее информированы о важности вакцинации, что коррелирует с информированностью в отношении других аспектов сохранения

здоровья, например, важности умеренной физической активности, отказа от курения [27]. Так, в нашем исследовании доля курящих среди непрививающихся была выше в сравнении с получающими вакцинацию ежегодно.

Процент серопозитивных среди не прививающихся от гриппа был ниже, чем среди прививающихся ежегодно. Однако более чем у половины (53,8%) не прививающихся против гриппа определялись антитела к вирусу гриппа А, полученные в результате перенесённой инфекции, манифестной или иннаппарантной. Длительность защиты от гриппа после перенесённого заболевания или вакцинации обычно сохраняется около года. Кратковременность надёжной защиты определяется прежде всего не снижением количества нейтрализующих антител, а постоянной изменчивостью антигенных свойств возбудителя, поскольку штаммоспецифические сывороточные антитела обеспечивают устойчивость к инфицированию только гомологичным вирусом, как после заболевания, так и после вакцинации [5].

Предрасположенность человека к респираторным инфекциям определяется не только факторами патогенности возбудителя и условиями внешней среды, но и генетическими детерминантами [28]. Ранее проведённые исследования показали наличие взаимосвязи между вариабельностью генов главного комплекса гистосовместимости, а также моногенными вариантами, связанными с потерей функции регуляторного фактора ин-

терферона, и восприимчивостью к некоторым инфекциям, включая герпетическую инфекцию, COVID-19 и грипп [29].

Однонуклеотидные полиморфные варианты генов интерфероновых рецепторов могут оказывать влияние на уровень экспрессии и функциональные характеристики рецепторов, а следовательно, на иммунный ответ на вирусные инфекции. Изменение концентрации и функциональной активности белков-рецепторов может способствовать более высокой репликации вируса, неэффективной элиминации патогена, аномальной реакции организма человека на инфекцию в виде цитокинового шторма [30].

В нашем исследовании генотип ТТ полиморфного маркера rs2229207 в гене *IFNAR2* был ассоциирован с наличием специфических антител класса иммуноглобулинов G к гриппу А у непривитых участников. Мы предполагаем, что это может быть связано с влиянием генотипа ТТ на структуру рецепторов на поверхности клеток и их способность взаимодействовать с интерферонами, что могло повысить вероятность инфицирования и приобретения гуморального иммунитета. В то же время результаты другого исследования демонстрируют повышенный ответ на $IFN\alpha$ и β у лиц с данным генотипом полиморфного варианта rs2229207 гена *IFNAR2* [31]. Отсутствие антител у лиц с генотипами TC + CC не позволяет сделать вывод об отсутствии инфицирования в прошлом, так как у разных людей длительность сохранения антител после заболевания может быть разной [5]. Но тем не менее, серонегативный статус на момент обследования может быть связан с более высоким риском инфекции.

Полиморфные варианты rs2257167 гена *IFNAR1* и rs1327474 гена *IFNGR1* не оказывали значимого влияния на наличие гуморального иммунитета к гриппу А и частоту ОРВИ. Ранее другими авторами были выявлены взаимосвязи между данными полиморфными вариантами и восприимчивостью к гепатиту В, туберкулезу [19, 32 – 34].

Другими исследователями показан протективный эффект вакцинации против гриппа в отношении респираторных инфекций, включая COVID-19 [5, 35, 36]. По данным нашего исследования участники, не прививающиеся против гриппа, чаще болели ОРВИ более 2 раз в год в сравнении с теми, кто вакцинируется ежегодно. Среди прививающихся ежегодно лица с гаплотипом GGTC чаще болели ОРВИ более 2 раз в год в сравнении с другими гаплотипами. В связи с этим мы предполагаем, что гаплотип GGTC может быть ассоциирован с экспрессией меньшего количества интерфероновых рецепторов I типа, что препятствует созданию у таких пациентов надежной долговременной гуморальной иммунологической памяти.

Проведенное исследование впервые установило взаимосвязи между отдельными полиморфными вариантами интерфероновых рецепторов, гуморальным иммунитетом к гриппу и частотой ОРВИ. Однако полученные результаты следует интерпретировать с учётом некоторых ограничений. Исследование проведено с участием взрослых в возрасте 42 – 76 лет, что ограничивает обобщаемость полученных результатов. Протокол исследования не включал определение специфических антител к вирусу гриппа В, что могло бы дать более полное понимание выраженности иммунного ответа на вакцинацию среди взрослого населения. Другие исследования показывают недостаточную иммуногенность вакцинных компонентов вирусов гриппа В и значительное снижение концентрации антител (в 2 – 8 раз) к данному компоненту вакцины уже через 1 – 1,5 месяца после вакцинации во всех возрастных группах при сохранении высокой напряжённости иммунитета к актуальным A(H1N1)pdm09-подобным штаммам и вирусам гриппа A(H3N2) [37]. К недостаткам исследования можно также отнести отсутствие анамнестических данных о тяжести перенесенного гриппа.

Заключение

В ходе данного исследования было выявлено, что полиморфные маркеры rs2257167 в гене *IFNAR1* и rs2229207 в гене *IFNAR2* могут в совокупности быть использованы для определения лиц, склонных к частым ОРВИ вследствие более низкой эффективности реакций интерферонового звена иммунитета. Пациентам с неблагоприятным генотипом следует ежегодно и своевременно вакцинироваться против гриппа А и использовать другие превентивные меры по предупреждению заражения ОРВИ.

Выявление значимых полиморфных вариантов генов интерфероновых рецепторов может иметь важное значение для идентификации групп риска с целью разработки персонализированных подходов к специфической профилактике вирусных инфекций.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Научно-исследовательскому институту системной биологии и медицины Роспотребнадзора, Москва.

Литература

1. Соминина, А.А. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии / А.А. Соминина [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2021. – Т. 20, №4. – С. 28 – 39.
2. Киселева, И.В. Особенности циркуляции респираторных вирусов в пред- и пандемические по гриппу и COVID-19 периоды / И.В. Киселева [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2021. – Т. 11, № 6. – С. 1009 – 1019.

3. Chow, E.J. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity / E.J. Chow, T.M. Uyeki, H.Y. Chu // *Nat Rev Microbiol.* — 2023. — Vol. 21, № 3. — P. 195–210.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. — 368 с.
5. Кузнецов, О.К. Продолжительность защиты от гриппа после инфицирования и вакцинации / О.К. Кузнецов, Л.А. Степанова // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* — 2009. — Т. 47, № 4. — С. 29–38.
6. Doyon-Plourde, P. Intraseasonal waning immunity of seasonal influenza vaccine — A systematic review and meta-analysis / P. Doyon-Plourde [et al.] // *Vaccine.* — 2023. — Vol. 41, № 31. — P. 4462-4471.
7. Tanner, A.R. Influenza vaccination: protecting the most vulnerable/ A.R. Tanner [et al.] // *European Respiratory Review.* — 2021. — Vol. 30. — P. 200258.
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок".
9. Wiggins, K.B. The Nature of Immune Responses to Influenza Vaccination in High-Risk Populations / K.B. Wiggins, M.A. Smith, S. Schultz-Cherry S // *Viruses.* — 2021. — Vol. 13, № 6. — P. 1109.
10. Shapiro, J.R. Sex-specific effects of aging on humoral immune responses to repeated influenza vaccination in older adults / J.R. Shapiro, H. Li, R. Morgan [et al.] // *NPJ Vaccines.* — 2021. — Vol. 6, № 1. — P. 147.
11. Meester, I. SeXY chromosomes and the immune system: reflections after a comparative study / I. Meester [et al.] // *Biology of Sex Differences.* — 2020. — Vol. 11, № 1. — P. 3
12. Вакцинация лиц пожилого и старческого возраста. Методические рекомендации. Версия 1 / О.Н. Ткачева [и др.]. — М., 2020. — 49 с.
13. Zhang, H. Hallmarks of the aging T-cell system / H. Zhang, C.M. Weyand, J.J. Goronzy // *FEBS Journal.* — 2021. — Vol. 288, № 24. — P. 7123–7142.
14. Neidich, S.D. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese / S.D. Neidich [et al.] // *International Journal of Obesity.* — 2017. — Vol. 41. — P. 1324-1330
15. Simonsen, L. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: An ongoing controversy / L. Simonsen [et al.] // *Lancet Infectious Diseases.* — 2007. — Vol. 7. — P. 658-666.
16. Meurs, E. Molecular cloning and characterization of the human double-stranded RNA-activated protein kinase induced by interferon / E. Meurs [et al.] // *Cell.* — 1990. — Vol. 62. — P. 379–390.
17. Shepardson, K.M. IFNAR2 Is Required for Anti-influenza Immunity and Alters Susceptibility to Post-influenza Bacterial Superinfections / K.M. Shepardson [et al.] // *Frontiers in Immunology.* — 2018. — Vol. 9. — P. 2589.
18. Karkhane, M. A gene variation of Interferon Gamma Receptor-I promoter (rs1327474A>G) and chronic hepatitis C virus infection / M. Karkhane [et al.] // *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench.* — 2019. — Vol. 12. — P. 46–51.
19. Song, L.H. Association of two variants of the interferon-alpha receptor-1 gene with the presentation of hepatitis B virus infection / L.H. Song [et al.] // *European Cytokine Network.* — 2008. — Vol. 19. — P. 204–210
20. Haralambieva, I.H. Genetic polymorphisms in host antiviral genes: associations with humoral and cellular immunity to measles vaccine / I.H. Haralambieva [et al.] // *Vaccine.* — 2011. — Vol. 29. — № 48. — P. 8988–8997.
21. Kennedy, R.B. Genetic polymorphisms associated with rubella virus-specific cellular immunity following MMR vaccination / R.B. Kennedy [et al.] // *Human Genetics.* — 2014. — Vol. 133. — № 11:1407-17
22. Zou, R. A functional polymorphism in IFNAR1 gene is associated with susceptibility and severity of HFMD with EV71 infection / R. Zou [et al.] // *Scientific Reports.* — 2015. — Vol. 5. — P. 18541.
23. Córdova-Dávalos, L.E. Impact of genetic polymorphisms related to innate immune response on respiratory syncytial virus infection in children / L.E. Córdova-Dávalos, A. Hernández-Mercado, C.B. Barrón-García // *Virus Genes.* — 2022. — Vol. 58, № 6. — P. 501–514.
24. Cook, S. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35-69 years from two Russian cities, 2015-18 / S. Cook [et al.] // *Wellcome Open Research.* — 2018. — Vol. 3. — P. 67.
25. Костинов, М.П. Поствакцинальный иммунитет к гриппу у впервые и повторно вакцинированных больных с бронхолегочной патологией / М.П. Костинов, А.Г. Чучалин, А.В. Чебыкина // *Иммунология.* — 2011. — Т. 32, № 6. — С. 306–310.
26. Smetana, J. Influenza vaccination in the elderly / J. Smetana [et al.] // *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* — 2018. — Vol. 14, № 3. — P. 540–549.
27. Дмитриева, О.А. Вакцинация против гриппа и прогноз пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском / О.А. Дмитриева, О.Ю. Миронова, В.В. Фомин // *Терапевтический архив.* — 2021. — Т. 93, № 9. — С. 1100–1105.
28. Lacombe, A. Impact of Host Genetics and Biological Response Modifiers on Respiratory Tract Infections / A. Lacombe [et al.] // *Frontiers in Immunology.* — 2019. — Vol. 10. — P. 1013.
29. Sugrue, J.A. Type I Interferon and the Spectrum of Susceptibility to Viral Infection and Autoimmune Disease: A Shared Genomic Signature / J.A. Sugrue, N.M. Bourke C. O'Farrelly // *Frontiers in Immunology.* — 2021. — Vol. 12. — P. 757249.
30. Pérez-Rubio, G. Role of the Host Genetic Susceptibility to 2009 Pandemic Influenza A H1N1 / G. Pérez-Rubio [et al.] // *Viruses.* — 2021. — Vol. 13. — P. 344.
31. Balistreri, C.R. Susceptibility to Heart Defects in Down Syndrome Is Associated with Single Nucleotide Polymorphisms in HAS 21 Interferon Receptor Cluster and VEGFA Genes / C.R. Balistreri [et al.] // *Genes (Basel).* — 2020. — Vol. 11, № 12. — P. 1428
32. Chen, L. Ifnar gene variants influence gut microbial production of palmitoleic acid and host immune responses to tuberculosis / L. Chen [et al.] // *Nature Metabolism.* — 2022. — Vol. 4. — P. 359–373.
33. He, S. Association of IFNGR1 and IFNG genetic polymorphisms with the risk for pulmonary tuberculosis in the Chinese Tibetan population / S. He [et al.] // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8. — P. 98417–98425.
34. Chen, Y. Immune and inflammation-related gene polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Southern Xinjiang population: A case-control analysis / Y. Chen [et al.] // *International Journal of Immunogenetics.* — 2022. — Vol. 49. — P. 70–82.
35. Костинов, М.П. Вакцинация медицинских работников против гриппа и пневмококковой инфекции в период пандемии снижает риск и тяжесть COVID-19 у привитых / М.П. Костинов [и др.] // *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* — 2023. — Т. 22, № 4. — С. 5666.
36. Ерофеева, М.К. Оценка профилактической эффективности гриппозных вакцин / М.К. Ерофеева [и др.] //

Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2021. — Т. 20, № 5. — С. 52–60.

37. Кривицкая, В.З. Влияние вакцинации против гриппа на уровень специфического гуморального иммунитета здоровых лиц / В.З. Кривицкая [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2022. — Т. 12, № 1. — С. 127–141.

References

1. Sominina, A.A. Interferencija SARS-CoV-2 s drugimi vozбудiteljami respiratornyh virusnyh infekcij v period pandemii / A.A. Sominina [i dr.] // Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika. — 2021. — Т. 20, №4. — С. 28–39.
2. Kiseleva, I.V. Osobennosti cirkuljacii respiratornyh virusov v pred- i pandemicheskie po grippu i COVID-19 periody / I.V. Kiseleva [i dr.] // Infekcija i immunitet. — 2021. — Т. 11, № 6. — С. 1009–1019.
3. Chow, E.J. The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity / E.J. Chow, T.M. Uyeki, H.Y. Chu // Nat Rev Microbiol. — 2023. — Vol. 21, № 3. — P. 195–210.
4. O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii v 2022 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naja sluzhba po nadzoru v sfere zashhity prav potrebitelej i blagopoluchija cheloveka, 2023. — 368 s.
5. Kuznecov, O.K. Prodolzhitel'nost' zashhity ot grippa posle inficirovanija i vakcinacii / O.K. Kuznecov, L.A. Stepanova // Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika. — 2009. — Т. 4, № 4. — С. 29–38.
6. Doyon-Plourde, P. Intraseasonal waning immunity of seasonal influenza vaccine — A systematic review and meta-analysis / P. Doyon-Plourde [et al.] // Vaccine. — 2023. — Vol. 41, № 31. — P. 4462-4471.
7. Tanner, A.R. Influenza vaccination: protecting the most vulnerable/ A.R. Tanner [et al.] // European Respiratory Review. — 2021. — Vol. 30. — P. 200258
8. Prikaz Ministerstva zdravoochranenija Rossijskoj Federacii ot 06.12.2021 № 1122n "Ob utverzhenii nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok, kalendarja profilakticheskikh privivok po jepidemicheskim pokazanijam i porjadka provedenija profilakticheskikh privivok".
9. Wiggins, K.B. The Nature of Immune Responses to Influenza Vaccination in High-Risk Populations / K.B. Wiggins, M.A. Smith, S. Schultz-Cherry S // Viruses. — 2021. — Vol. 13, № 6. — P. 1109.
10. Shapiro, J.R. Sex-specific effects of aging on humoral immune responses to repeated influenza vaccination in older adults / J.R. Shapiro, H. Li, R. Morgan [et al.] // NPJ Vaccines. — 2021. — Vol. 6, № 1. — P. 147.
11. Meester, I. SeXY chromosomes and the immune system: reflections after a comparative study / I. Meester [et al.] // Biology of Sex Differences. — 2020. — Vol. 11, № 1. — P. 3
12. Vakcinacija lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta. Metodicheskie rekomendacii. Versija 1 / O.N. Tkacheva [i dr.]. — M., 2020. — 49 s.
13. Zhang, H. Hallmarks of the aging T-cell system / H. Zhang, C.M. Weyand, J.J. Goronzy // FEBS Journal. — 2021. — Vol. 288, № 24. — P. 7123–7142.
14. Neidich, S.D. Increased risk of influenza among vaccinated adults who are obese / S.D. Neidich [et al.] // International Journal of Obesity. — 2017. — Vol. 41. — P. 1324-1330
15. Simonsen, L. Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: An ongoing controversy / L. Simonsen [et al.] // Lancet Infectious Diseases. — 2007. — Vol. 7. — P. 658-666.
16. Meurs, E. Molecular cloning and characterization of the human double-stranded RNA-activated protein kinase induced by interferon / E. Meurs [et al.] // Cell. — 1990. — Vol. 62. — P. 379–390.
17. Shepardson, K.M. IFNAR2 Is Required for Anti-influenza Immunity and Alters Susceptibility to Post-influenza Bacterial Superinfections / K.M. Shepardson [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2018. — Vol. 9. — P. 2589.
18. Karkhane, M. A gene variation of Interferon Gamma Receptor-I promoter (rs1327474A>G) and chronic hepatitis C virus infection / M. Karkhane [et al.] // Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench. — 2019. — Vol. 12. — P. 46–51.
19. Song, L.H. Association of two variants of the interferon-alpha receptor-1 gene with the presentation of hepatitis B virus infection / L.H. Song [et al.] // European Cytokine Network. — 2008. — Vol. 19. — P. 204–210
20. Haralambieva, I.H. Genetic polymorphisms in host antiviral genes: associations with humoral and cellular immunity to measles vaccine / I.H. Haralambieva [et al.] // Vaccine. — 2011. — Vol. 29. — № 48. — P. 8988–8997.
21. Kennedy, R.B. Genetic polymorphisms associated with rubella virus-specific cellular immunity following MMR vaccination / R.B. Kennedy [et al.] // Human Genetics. — 2014. — Vol. 133. — №11:1407-17
22. Zou, R. A functional polymorphism in IFNAR1 gene is associated with susceptibility and severity of HFMD with EV71 infection / R. Zou [et al.] // Scientific Reports. — 2015. — Vol. 5. — P. 18541.
23. Córdova-Dávalos, L.E. Impact of genetic polymorphisms related to innate immune response on respiratory syncytial virus infection in children / L.E. Córdova-Dávalos, A. Hernández-Mercado, C.B. Barrón-García // Virus Genes. — 2022. — Vol. 58, № 6. — P. 501–514.
24. Cook, S. Know Your Heart: Rationale, design and conduct of a cross-sectional study of cardiovascular structure, function and risk factors in 4500 men and women aged 35-69 years from two Russian cities, 2015-18 / S. Cook [et al.] // Wellcome Open Research. — 2018. — Vol. 3. — P. 67.
25. Kostinov, M.P. Postvakcinal'nyj immunitet k grippu u vperve i povtorno vakcinirovannyh bol'nyh s bronholegochnoj patologiej / M.P. Kostinov, A.G. Chuchalin, A.V. Chebykina // Immunologija. — 2011. — Т. 32, № 6. — С. 306–310.
26. Smetana, J. Influenza vaccination in the elderly / J. Smetana [et al.] // Human Vaccines & Immunotherapeutics. — 2018. — Vol. 14, № 3. — P. 540–549.
27. Dmitrieva, O.A. Vakcinacija protiv grippa i prognoz pacientov s vysokim serdechnososudistym riskom / O.A. Dmitrieva, O.Ju. Mironova, V.V. Fomin // Terapevticheskij arhiv. — 2021. — Т. 93. — №9. — С. 1100-1105
28. Lacombe, A. Impact of Host Genetics and Biological Response Modifiers on Respiratory Tract Infections / A. Lacombe [et al.] // Frontiers in Immunology. — 2019. — Vol. 10. — P. 1013.
29. Sugrue, J.A. Type I Interferon and the Spectrum of Susceptibility to Viral Infection and Autoimmune Disease: A Shared Genomic Signature / J.A. Sugrue, N.M. Bourke C. O'Farrelly // Frontiers in Immunology. — 2021. — Vol. 12. — P. 757249.
30. Pérez-Rubio, G. Role of the Host Genetic Susceptibility to 2009 Pandemic Influenza A H1N1 / G. Pérez-Rubio [et al.] // Viruses. — 2021. — Vol. 13. — P. 344.
31. Balistreri, C.R. Susceptibility to Heart Defects in Down Syndrome Is Associated with Single Nucleotide Polymorphisms in HAS 21 Interferon Receptor Cluster and VEGFA Genes / C.R. Balistreri [et al.] // Genes (Basel). — 2020. — Vol. 11, № 12. — P. 1428
32. Chen, L. Ifnar gene variants influence gut microbial production of palmitoleic acid and host immune responses to tuberculosis / L. Chen [et al.] // Nature Metabolism. — 2022. — Vol. 4. — P. 359–373.

33. He, S. Association of IFNGR1 and IFNG genetic polymorphisms with the risk for pulmonary tuberculosis in the Chinese Tibetan population / S. He [et al.] // *Oncotarget*. — 2017. — Vol. 8. — P. 98417–98425.

34. Chen, Y. Immune and inflammation-related gene polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Southern Xinjiang population: A case-control analysis / Y. Chen [et al.] // *International Journal of Immunogenetics*. — 2022. — Vol. 49. — P. 70–82.

35. Kostinov, M.P. Vakcinacija medicinskih radnikov protiv grippe i pnevmokokkovoј infekcii v period pandemii

snizhaet risk i tjazhest' COVID-19 u privityh / M.P. Kostinov [i dr.] // *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. — 2023. — T.22, № 4. — P. 5666.

36. Erofeeva, M.K. Ocenka profilakticheskoј jeffektivnosti grippoznyh vakcin / M.K. Erofeeva, M.A. Stukova, E.V. Shahlanskaja [i dr.] // *Jepidemiologija i Vakcinoprofilaktika*. — 2021. — T. 20, № 5. — S. 52–60.

37. Krivickaja, V.Z. Vlijanie vakcinacii protiv grippe na uroven' specificheskogo gumoral'nogo immuniteta zdorovyh lic / V.Z. Krivickaja [i dr.] // *Infekcija i immunitet*. — 2022. — T. 12, № 1. — С. 127–141.

Авторский коллектив:

Кригер Екатерина Анатольевна — доцент кафедры инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-950-963-57-11, e-mail: kate-krieger@mail.ru

Самодова Ольга Викторовна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Северного государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-911-563-00-65, e-mail: ovsamodova@mail.ru

Свитич Оксана Анатольевна — директор Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН; тел.: 8(495)917-49-00, e-mail: svitichoa@yandex.ru

Самойликов Роман Владимирович — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; тел.: +7-926-594-83-97, e-mail: roma_sam78@mail.ru

Меремьянина Екатерина Андреевна — научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: +7-926-184-14-89, e-mail: ekaterina@meremianina.ru,

Шагров Леонид Леонидович — младший научный сотрудник центра коллективного пользования лабораторным оборудованием центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-950-660-86-85, e-mail: leonidshagrov@mail.ru

Звездина Юлия Михайловна — младший научный сотрудник центра коллективного пользования лабораторным оборудованием центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета; тел.: +7-909-556-68-62, e-mail: julia.pawlovskaya@yandex.ru

Кудрявцев Александр Валерьевич — заведующий международным центром научных компетенций центральной научно-исследовательской лаборатории Северного государственного медицинского университета, Ph.D; тел.: +7-921-721-21-25, e-mail: alex.v.kudryavtsev@yandex.ru



КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА COVID–19 В ДИНАМИКЕ БОЛЕЗНИ У ВЗРОСЛЫХ: ЦИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И НАДПОЧЕЧНИКИ

Я.В. Маликова¹, Д.А. Валишин¹, Р.Т. Мурзабаева¹, Р.Г. Яппаров²

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Россия

² Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Уфа, Россия

Clinical and laboratory characteristics of COVID-19 in the dynamics of the disease in adults: thyroid and adrenal glands

Ya.V. Malikova¹, D.A. Valishin¹, R.T. Murzabaeva¹, R.G. Yapparov²

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

² Republican Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ufa, Russia

Резюме

Цель: оценить влияние COVID-19 на развитие эндокринной патологии у исследуемых взрослых пациентов

Материалы и методы: проведены клинико-лабораторные исследования у 166 пациентов в возрасте 18–65 лет с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции U07.1 (COVID-19), со среднетяжелым (140 пациентов) и тяжелым (26 пациентов) течением болезни. В контрольную группу вошли 35 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 65 лет.

Результаты: в острый период COVID-19 выявлено развитие субклинического гипотиреоза, синдрома низкого Т3, субклинического тиреотоксикоза, а также гипо- и гиперкортизолемии. Через 6 месяцев после выписки из стационара в амбулаторных условиях у реконвалесцентов COVID-19 было выявлено развитие патологии щитовидной железы у 6 и сахарного диабета у 5 пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, щитовидная железа, надпочечники, эндокринопатия.

Введение

Возникшая в декабре 2019 г. вспышка неизвестного инфекционного заболевания к марту 2020 г. получила статус пандемии COVID-19, о чем объявили эксперты ВОЗ [11].

После 3 лет пандемии COVID-19 около 630 млн человек были инфицированы SARS-CoV-2 и 6 млн умерли от COVID-19 во всем мире. Огромный объем накопленных данных позволяет клиницистам исследовать взаимосвязь этой инфекции с другими заболеваниями. Действительно с первых месяцев пандемии стало ясно, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать внелегочные проявления, включая развитие патологии эндокринной системы [16].

Во время пандемии COVID-19 участились случаи регистрации гипергликемии и вновь выявлен-

Abstract

Objective: to evaluate the effect of COVID-19 on the development of endocrine pathology in the studied adult patients

Materials and methods: Clinical and laboratory studies were conducted in 166 patients aged 18–65 years with a confirmed diagnosis of coronavirus infection U07.1 (COVID-19), with moderate (140 patients) and severe (26 patients) course of the disease. The control group included 35 practically healthy individuals aged 18 to 65 years.

Results: In the acute period of COVID-19, the development of subclinical hypothyroidism, low T3 syndrome, subclinical thyrotoxicosis, as well as hypo- and hypercortisolemia was revealed. 6 months after discharge from the hospital on an outpatient basis, the development of thyroid pathology in 6 patients and diabetes mellitus in 5 patients was revealed in COVID-19 convalescents.

Key words: COVID-19, thyroid gland, adrenal glands, endocrinopathy.

ных случаев сахарного диабета, а также тиреоидной дисфункции, что позволяет предположить, что SARS-CoV-2 может быть триггером развития эндокринной патологии [8, 9, 14].

Цель исследования – оценить влияние COVID-19 на развитие эндокринной патологии у исследуемых взрослых пациентов.

Материалы и методы исследования

Проведены клинико-лабораторные исследования у 166 пациентов в возрасте 18–65 лет с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции U07.1 (COVID-19), со среднетяжелым (140 пациентов) и тяжелым (26 пациентов) течением болезни, поступивших в Республиканскую клиническую инфекционную больницу (РКИБ) г. Уфы (филиал в с. Зубово). Диагноз был верифицирован

с помощью ПЦР-теста на выявление в мазках из носоглотки и ротоглотки РНК SARS-CoV-2. Среди обследованных пациентов было 86 (51,80%) мужчин и 80 (48,19%) женщин.

Критериями исключения из исследования были наличие хронических соматических (новообразования, гематологические, эндокринные, неврологические, сердечно-сосудистые и психиатрические заболевания) и инфекционных (хронические вирусные гепатиты В, С и D, ВИЧ-инфекция) заболеваний, беременность, заместительная гормональная терапия и прием глюкокортикоидных препаратов во время стационарного лечения.

В контрольную группу вошли 35 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 65 лет.

У каждого пациента в день поступления до начала лечения был взят образец крови для оценки общего анализа крови, гемостазиограммы, биохимического анализа крови, уровня общего Т4, Т3 свободного, тиреотропного гормона (ТТГ) и кортизола. Для определения уровня гормонов в крови использовались стандартные коммерческие тест-наборы «ТТГ-ИФА-БЕСТ», «Т4 общий-ИФА-БЕСТ», «Т3 свободный-ИФА-БЕСТ» и «Кортизол-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-Бест». Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Excel 2021 и IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Для сравнения показателей двух независимых выборок использовали U-критерий Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия $p < 0,05$. Для сравнения показателей двух связанных выборок использовали T-критерий Вилкоксона. Показатели считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Коэффициент корреляции Спирмена использовался для оценки связи между показателями. Показатели считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

У 140 человек (84,33%) из выборки исследуемых пациентов COVID-19 протекал преимущественно

в среднетяжелой и у 26 (15,66%) – в тяжелой форме. Сроки госпитализации больных в стационар варьировали от 2-го до 19-го дня болезни, в среднем составили $8,34 \pm 0,37$ дня.

Статистический анализ значений исследуемых гормонов у больных в острый период COVID-19 показал, что вне зависимости от степени тяжести течения заболевания показатели гормонов остаются в пределах референсных значений (табл. 1). При сохранении средних значений гормонов в пределах нормы уровень ТТГ у пациентов со среднетяжелым течением заболевания был статистически значимо ниже показателей группы контроля ($p < 0,02$), и у больных с тяжелой степенью тяжести COVID-19 концентрации ТТГ и кортизола в крови значительно отставали от значений группы здоровых лиц ($p < 0,02$ и $p < 0,03$ соответственно). Анализ индивидуальных уровней исследуемых гормонов показал, что вне зависимости от сроков забора крови у больных в острый период COVID-19 имеются разнонаправленные изменения их показателей при отсутствии клинически выявляемых симптомов эндокринных нарушений.

Как видно из таблицы 2, индивидуальный анализ лабораторных данных выявил снижение уровня ТТГ у 12 пациентов со средней степенью тяжести (8,6%) и у 3 пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 (11,5%), что подтвердило развитие субклинического тиреотоксикоза у этих пациентов. Субклинический гипотиреоз (повышение ТТГ в NT4) был выявлен с такой же частотой: у 12 пациентов со среднетяжелым и у 3 пациентов с тяжелым течением болезни. Уровень общего Т4 находился в пределах нормы независимо от тяжести инфекционного процесса. Синдром низкого уровня Т3 был выявлен у 38 пациентов со среднетяжелой (27,1%) и 5 пациентов с тяжелой формой COVID-19 (19,2%), что согласуется с данными литературы.

Поскольку гипоталамус и гипофиз, регулирующие функционирование многих эндокринных желез, экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), рецепторы к которому ис-

Таблица 1

Показатели гормонов щитовидной железы и надпочечников у больных в острый период COVID-19

Показатели, единицы измерения	Средней тяжести, n = 140	Тяжелой степени, n = 26	Группа контроля, (n = 35)	Достоверность различий		
				P1	P2	P3
Т4 общий, ммоль/л	87,9±1,5	93,2±4,7	82,1±4,1	0,332	0,424	0,184
Т3 свободный, моль/л	4,8±0,1	5,1±0,3	5,1±0,1	0,306	0,170	0,770
ТТГ, мМЕ/мл	1,9±0,2	1,9±0,3	2,4±0,2	0,943	0,002	0,028
Кортизол, нмоль/л	421,8±30,3	325,7±56,9	525,2±43,9	0,359	0,073	0,003

P1 – достоверность различий между показателями при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19, P2 – достоверность различий между показателями пациентов со среднетяжелой степенью тяжести заболевания и группой контроля, P3 – достоверность различий между показателями больных с тяжелым течением болезни и контрольной группой.

**Колебания индивидуальных значений гормонов у пациентов COVID-19
среднетяжелого и тяжелого течения**

Колебания индивидуальных значений гормонов в сравнении с группой здоровых лиц	Средней тяжести, n = 140	Тяжелой степени, n = 26	Показатели, группа здоровых лиц, n = 35
	Средние значения гормонов / количество лиц / % от общего числа больных		
Выше показателей группы здоровых лиц (субклинический гипотиреоз)	*6,8±0,9 (n = 12; 8,6%)	*5,8±0,9 (n = 3; 11,5%)	ТТГ, 2,4±0,2 мМЕ/мл
На уровне значений группы здоровых лиц	1,5±0,1 (n = 116; 82,8%)	1,5±0,2 (n = 20; 76,9%)	
Ниже показателей контроля (субклинический тиреотоксикоз)	*0,2±0,01 (n = 12, 8,6%)	*0,2±0,1 (n = 3; 11,5%)	Т3 свободный, 5,1±0,1 пмоль/л
На уровне значений группы здоровых лиц	5,4±0,1 (n = 102, 72,8%)	5,6±0,2 (n = 21, 80,8%)	
Ниже показателей группы здоровых лиц (синдром низкого Т3)	*3,3±0,1 (n = 38; 27,1%)	*2,9±0,3 (n = 5; 19,2%)	Т4 общий, 82,1±4,1 ммоль/л
На уровне значений группы здоровых лиц	87,9±1,5 (n = 140; 100%)	93,2±4,7 (n = 26; 100%)	
Выше показателей группы здоровых лиц (гиперкортизолемиа)	*898,9±26,3 (n = 38; 27,1%)	*1014,2±185,8 (n = 2; 7,7%)	Кортизол, 525,2±43,9 нмоль/л
На уровне значений группы здоровых лиц	482,7±19,5 (n = 43; 30,7%)	428,4±40,3 (n = 13; 50%)	
Ниже показателей группы здоровых лиц (гипокортизолемиа)	*70,2±5,8 (n = 59; 42,1%)	*79,1±15,6 (n = 11; 42,3%)	

* — отмечены показатели исследуемых гормонов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, выходящие за пределы значений группы контроля.

пользует SARS-CoV-2 для проникновения в клетки хозяина, COVID-19 может поражать эндокринную систему [6].

Вследствие того, что щитовидная железа также экспрессирует ACE2, возможно её непосредственное поражение вирусом и развитие подострого тиреоидита, протекающего в острый период COVID-19 бессимптомно [13].

«Синдром низкого Т3» в соответствии с теорией адаптационного ответа характеризует специфическую защитную реакцию организма на высокое энергопотребление путем снижения метаболической активности гормонов щитовидной железы при сохранении ее нормальной функциональности [2].

При оценке уровня кортизола выявлены 38 пациентов со среднетяжелой (27,1%) и 2 пациента с тяжелой формой COVID-19 (7,7%) с гиперкортизолемией, что расценивается как ответная реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на острый инфекционный процесс [1].

Гипокортизолемиа, определяемая у 59 пациентов со среднетяжелым (42,1%) и у 11 пациентов с тяжелым течением COVID-19 (42,3%), объясняется развитием надпочечниковой недостаточности в результате повреждения гипофиза и надпочечников. Причиной этого процесса может являться

не только прямое воздействие вируса, но и иммуноопосредованные реакции [7]. Сопутствующими потенциальными факторами, способствующими повреждению надпочечников, являются тромботические явления, аномалии свертывания крови, антифосфолипидный синдром, эндотелиальная дисфункция, тяжелая инфекция COVID-19 с полиорганной недостаточностью и т. д. [10].

Через 6 месяцев после клинического выздоровления у 30 рандомных реконвалесцентов COVID-19 проведен контрольный забор сыворотки крови с определением уровня Т4 общего, Т3 свободного, ТТГ, кортизола (табл. 3).

При сохранении показателей исследуемых гормонов в группе переболевших COVID-19 в пределах референсных нормативных значений общий Т4, свободный Т3 и кортизол имеют более низкие значения, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Индивидуальный анализ содержания изучаемых гормонов в данной популяции не выявил статистически значимой зависимости от тяжести течения заболевания и возраста пациентов. Наблюдаемые изменения тиреоидных гормонов, по-видимому, характерны для нетиреоидной патологии и требуют дальнейшего изучения [3].

Уровень кортизола на нижней границе контрольной группы может быть обусловлен длитель-

Таблица 3

**Уровень гормонов щитовидной железы и надпочечников у перенесших COVID-19
через 6 месяцев после выписки из стационара**

Референсные показатели, единицы измерения	Группа реконвалесцентов, n = 30	Группа контроля, n = 35	Достоверность различий (p)
T4 общий, 52 – 155 нмоль/л	96,1±3,8	82,1±4,1	0,029
T3 свободный, 4,0 – 8,6 пмоль/л	6,6±0,2	5,1±0,1	0,001
ТТГ, 0,3 – 4,0 мМЕ/мл	1,9±0,2	2,4±0,2	0,062
Кортизол, 190 – 690 нмоль/л	375,3±21,3	525,2±43,9	0,007

p – значимость различий между показателями исследуемых гормонов группы реконвалесцентов COVID-19 и практически здоровых лиц (p<0,05).

ной компенсаторной реакцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на начало острой инфекции [18].

После выписки через 6 месяцев проведения оценки клинико-лабораторных данных всех 166 пациентов, включенных в исследование. Выявлено 6 пациентов с установленной эндокринологической патологией щитовидной железы и 5 пациентов с выставленным диагнозом: «Инсулинозависимый сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный».

Средний возраст пациентов с развившейся патологией щитовидной железы составил 49,2±6,38 лет, в стационар они поступили на 9,5±1,78 день болезни, среди них 5 женщин и 1 мужчина, все они были госпитализированы в стационар со средней степенью тяжести течения COVID-19.

Пациенты с выявленным сахарным диабетом в постковидном периоде поступили в стационар на 8,2±2,31 день болезни, их средний возраст составил 52,2±5,16 лет, все они были женского пола, без проявлений метаболического синдрома. Из 5 пациентов с выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом 1 типа 1 пациент получал лечение с тяжелым течением и 4 пациента со среднетяжелым течением COVID-19. В литературе подчеркивается возможная роль инфекции SARS-CoV-2 в качестве пускового фактора возникновения патологии щитовидной железы [9].

Молекулярные и эпидемиологические исследования указывают на возможность того, что инфекционные заболевания могут спровоцировать тиреоидит. Для объяснения данного последствия инфекционной патологии предложены различные патогенетические механизмы. Во-первых, иммунологический триггер может способствовать возникновению аутоиммунной реакции у пациента с наследственной предрасположенностью. Также высказано предположение, что иммунный ответ против антигенов SARS-CoV-2 может вызывать аутоиммунную реакцию посредством молекулярной мимикрии [15]. Другая патогенетическая гипотеза связана с «распространением антигенов», которое может следо-

вать за разрушением щитовидной железы, вызванным вирусом или цитокиновой бурей [12, 20].

Помимо данных, свидетельствующих о том, что ранее существовавший сахарный диабет может быть фактором риска тяжелого течения COVID-19, существуют признаки того, что патогенез COVID-19 может вызывать гипергликемические состояния, связанные с патологическим воздействием инфекционного процесса на поджелудочную железу. Некоторые исследования показали, что SARS-CoV-2 может инфицировать ткани поджелудочной железы через ACE2, экспрессируемый в клетках этих тканей, что приводит к повреждению органов в 1–2% случаев среднетяжелого и в 17% случаев тяжелого течения COVID-19 [4]. Вследствие присутствия ACE2 в эндокринных участках поджелудочной железы в литературе описывается, что данный вирус может поражать островковые клетки поджелудочной железы и вызвать острый инсулинозависимый сахарный диабет [5]. Поскольку сахарный диабет 1 типа уже был связан с другими респираторными вирусными инфекциями (вирус гриппа) [19], можно предполагать, что пандемия COVID-19 способна вызвать аномальный рост случаев диабета, что позволяет расценивать это метаболическое состояние как следствие патофизиологии COVID-19 [17].

Заключение

В острый период COVID-19 выявлено развитие субклинического гипотиреоза, синдрома низкого T3, субклинического тиреотоксикоза, а также гипо- и гиперкортизолемии. Полученные результаты позволяют заключить, что выявленные в острый период COVID-19 изменения уровня гормонов щитовидной железы и надпочечников, по-видимому, имели компенсаторно-адаптивный характер. Об этом свидетельствует достижение референсных показателей содержания гормонов в крови у реконвалесцентов COVID-19 к моменту выписки из стационара.

Проведена оценка 166 клинико-лабораторных амбулаторных данных пациентов, включенных в исследование. Анализ данных показал, что через 6 месяцев после выписки из стационара в амбулаторных условиях было выявлено развитие патологии щитовидной железы у 6 и сахарного диабета у 5 реконвалесцентов COVID-19.

Хотя до сих пор нет научных доказательств связи между COVID-19 и сахарным диабетом и дисфункцией щитовидной железы, данные, полученные в ходе исследования, свидетельствуют о необходимости включения в план обследования реконвалесцентов COVID-19 в процессе диспансерного наблюдения определения уровня глюкозы, ТТГ, Т4 общего, Т3 свободного с целью ранней диагностики и своевременной терапии выявленной эндокринной патологии.

Литература

1. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию — COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма / Е.А. Трошина [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2020. — № 16 (1). — С. 21–27.
2. Трошина, Е.А. Синдром эутиреоидной патологии / Е.А. Трошина, Ф.М. Абдулхабилова // *Проблемы Эндокринологии*. — 2001. — № 47 (6). — С. 34–36.
3. Чащина, В. И. Состояние функции щитовидной железы у пациентов после перенесенного заболевания COVID-19 / В. И. Чащина // *Иновационная наука*. — 2022. — № 5–1. — С. 107–109.
4. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection / F. Liu, X. Long, B. Zhang [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2020. — Vol. 18. — № 9. — P. 2128-2130.e2. — doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.
5. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes / J.-K. Yang, S.-S. Lin, X.-J. Ji, L.-M. Guo // *Acta Diabetol.* — 2010. — Vol. 47. — № 3. — P. 193-199. — doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
6. Clarke, S.A. Impact of COVID-19 on the endocrine system: a mini-review / S. A. Clarke, A. Abbara, W. S. Dhillon // *Endocrinology*. — 2022. — Vol. 163. — № 1. — P. bqab203. — doi: 10.1210/endo/bqab203.
7. Coronavirus as a trigger of Graves' disease / A. M. Urbanovych, F. Laniush, M. Borovets, K. Kozlovskaya // *Acta Endocrinol. (Buchar)*. — 2021. — Vol. 17. — № 3. — P. 413–415. — doi: 10.4183/aeb.2021.413.
8. COVID-19 and diabetes mellitus: potential metabolic associations / P. H. A. da Silva, A. S. Garcia, F. A. Alves [et al.] // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2021. — Vol. 21. — № 11. — P. 929-936. — doi: 10.2174/1568026621666210612025938.
9. COVID-19 as a trigger for type 1 diabetes / Y. Wang, H. Guo, G. Wang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2023. — Vol. 108. — № 9. — P. 2176-2183. — doi: 10.1210/clinem/dgad165.
10. COVID-19 infection: from stress-related cortisol levels to adrenal glands infarction / M. Popescu, D. C. Terzea, M. Carsote [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* — 2022. — Vol. 63. — № 1. — P. 39–48. — doi: 10.47162/RJME.63.1.03.
11. COVID-19 Situation report — 51 / World Health Organization. — 2020. — Режим доступа: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (Режим доступа: 11.07.2020).
12. Effect of thyroglobulin autoantibodies on the metabolic clearance of serum thyroglobulin / F. Latrofa, D. Ricci, S. Bottai [et al.] // *Thyroid*. — 2018. — Vol. 28. — № 3. — P. 288-294. — doi: 10.1089/thy.2017.0052.
13. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues / M. Y. Li, L. Li, Y. Zhang [et al.] // *Infect. Dis. Poverty*. — 2020. — Vol. 9. — P. 45. — doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
14. Feghali, K. Manifestations of thyroid disease post COVID-19 illness: report of Hashimoto thyroiditis, Graves' disease, and subacute thyroiditis / K. Feghali, J. Atallah, C. Norman // *J. Clin. Transl. Endocrinol. Case Rep.* — 2021. — Vol. 22. — P. 100094. — doi: 10.1016/j.jecr.2021.100094.
15. Investigating thyroid dysfunction in the context of COVID-19 infection / A. Mehta, W. A. Awuah, R. Yarlagadda [et al.] // *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. — 2022. — Vol. 84. — P. 104806. — doi: 10.1016/j.amsu.2022.104806.
16. Lazartigues, E. Endocrine significance of SARS CoV-2's reliance on ACE2 / E. Lazartigues, M. M. F. Qadir, F. Mauvais-Jarvis // *Endocrinology*. — 2020. — Vol. 161. — P. bqaa108. — doi: 10.1210/endo/bqaa108.
17. New-onset diabetes in Covid-19 / F. Rubino, S. A. Amiel, P. Zimmet [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 383. — № 8. — P. 789-790. — doi: 10.1056/NEJMc2018688.
18. Protracted stress-induced hypocortisolemia may account for the clinical and immune manifestations of Long COVID / M. P. Yavropoulou, G. C. Tsokos, G. P. Chrousos, P. P. Sfikakis // *Clin. Immunol.* — 2022. — Vol. 245. — P. 109133. — doi: 10.1016/j.clim.2022.109133.
19. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: The TEDDY study / M. Lönnrot, K. F. Lynch, H. Elding Larsson [et al.] // *Diabetologia*. — 2017. — Vol. 60. — № 10. — P. 1931-1940. — doi: 10.1007/s00125-017-4365-5.
20. Thyroglobulin autoantibodies of patients with subacute thyroiditis are restricted to a major B cell epitope / F. Latrofa, D. Ricci, L. Montanelli [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* — 2012. — Vol. 35. — № 8. — P. 712-714. — doi: 10.1007/BF03345804.

References

1. Troshina E.A., Melnichenko N.G., Senushkina E.S., Mokrisheva H.G. Adaptation of the hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal systems to a new infectious disease — COVID-19 in the context of the development of COVID-19 pneumonia and/or cytokine storm. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020; 16(1): 21-27. (In Russ.)
2. Troshina Y.A., Abdulkhabirova F.M. Euthyroid sick syndrome. *Problems of Endocrinology*. 2001; 47(6): 34-36. (In Russ.)
3. Chashchina V.I. State of thyroid function in patients after COVID-19 illness. *Innovation science*. 2022; (5-1): 107-109. (In Russ.)
4. Liu F, Long X, Zhang B, et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(9): 2128-2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.
5. Yang J-K, Lin S-S, Ji X-J, Guo L-M. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010; 47(3): 193-199. doi: 10.1007/s00592-009-0109-4.
6. Clarke SA, Abbara A, Dhillon WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*. 2022; 163(1): bqab203. doi: 10.1210/endo/bqab203.
7. Urbanovych AM, Laniush F, Borovets M, Kozlovskaya K. Coronavirus as a trigger of Graves' disease. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2021; 17(3): 413–415. doi: 10.4183/aeb.2021.413.

8. da Silva PHA, Garcia AS, Alves FA, et al. COVID-19 and diabetes mellitus: potential metabolic associations. *Curr Top Med Chem.* 2021; 21(11): 929-936. doi: 10.2174/1568026621666210612025938.
9. Wang Y, Guo H, Wang G, et al. COVID-19 as a trigger for type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; 108(9): 2176-2183. doi: 10.1210/clinem/dgad165.
10. Popescu M, Terzea DC, Carsote M, et al. COVID-19 infection: from stress-related cortisol levels to adrenal glands infarction. *Rom J Morphol Embryol.* 2022; 63(1): 39–48. doi: 10.47162/RJME.63.1.03.
11. COVID-19 Situation report – 51 / World Health Organization. – 2020. – URL: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200311-sitrep-51-covid-19.pdf?sfvrsn=1ba62e57_10 (Accessed: 11.07. 2020).
12. Latrofa F, Ricci D, Bottai S, et al. Effect of thyroglobulin autoantibodies on the metabolic clearance of serum thyroglobulin. *Thyroid.* 2018; 28(3): 288-294. doi: 10.1089/thy.2017.0052.
13. Li MY, Li L, Zhang Y, et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9: 45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
14. Feghali K, Atallah J, Norman C. Manifestations of thyroid disease post COVID-19 illness: report of Hashimoto thyroiditis, Graves' disease, and subacute thyroiditis. *J Clin Transl Endocrinol Case Rep.* 2021; 22: 100094. doi: 10.1016/j.jecr.2021.100094.
15. Mehta A, Awuah WA, Yarlagadda R, et al. Investigating thyroid dysfunction in the context of COVID-19 infection. *Ann Med Surg (Lond).* 2022; 84: 104806. doi: 10.1016/j.amsu.2022.104806.
16. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine significance of SARS CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology.* 2020; 161: bqaa108. doi: 10.1210/endo/bqaa108.
17. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-onset diabetes in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(8): 789-790 doi: 10.1056/NEJMc2018688.
18. Yavropoulou MP, Tsokos GC, Chrousos GP, Sfikakis PP. Prolonged stress-induced hypocortisolemia may account for the clinical and immune manifestations of Long COVID. *Clin Immunol.* 2022; 245: 109133. doi: 10.1016/j.clim.2022.109133.
19. Lönnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H, et al. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: The TEDDY study. *Diabetologia.* 2017; 60(10): 1931-1940. doi: 10.1007/s00125-017-4365-5.
20. Latrofa F, Ricci D, Montanelli L, et al. Thyroglobulin autoantibodies of patients with subacute thyroiditis are restricted to a major B cell epitope. *J Endocrinol Invest.* 2012; 35(8): 712-714. doi: 10.1007/BF03345804.

Авторский коллектив:

Маликова Яна Владимировна – аспирант кафедры инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета; тел.: +7-987-137-11-54, e-mail: doctor_malikova@mail.ru

Валишин Дамир Асхатович – заведующий кафедрой инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: damirval@yandex.ru

Мурзабаева Расима Тимерьяровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней Башкирского государственного медицинского университета, д.м.н.; e-mail: rmurzabaeva@yandex.ru

Яппаров Рафаэль Галиевич – главный врач Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Республики Башкортостан, к.м.н.; тел.: 8(347)251-11-36, e-mail: rafdok@yandex.ru



ПРЕДИКТОРЫ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННОГО МЛУ-ТБ У ПАЦИЕНТОВ С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

А.В. Кукурика^{1,2}

¹ Научный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний, Москва, Россия

² Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Россия

Predictors of unfavourable treatment outcomes for HIV-associated MDR-TB in patients with viral hepatitis C

A.V. Kukurika^{1,2}

¹ National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

² Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

Резюме

Цель: выявление предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с сочетанной патологией туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, ВИЧ-инфекции и вирусного гепатита С для оптимизации оказания медицинской помощи.

Материалы и методы. В исследование включены 132 пациента с тройной инфекцией (туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью / вирус иммунодефицита человека / хронический гепатит С): 112 лиц с благоприятными исходами и 20 пациентов с неблагоприятными исходами. Для оценки предикторов неблагоприятных исходов рассчитывались отношение шансов и 95% доверительный интервал, выполнено построение прогностической модели с помощью логистической регрессии.

Результаты. Генерализация туберкулезного процесса увеличивала шанс неблагоприятного исхода в 8,13 раза (95% ДИ: 2,252 – 29,354, $p < 0,001$), лечение по режимам химиотерапии без включения новых высокоэффективных противотуберкулезных препаратов – в 5,333 раза (95% ДИ: 0,059 – 0,597, $p = 0,002$), нежелательные побочные реакции в процессе лечения – в 4,263 раза (95% ДИ: 0,938 – 19,370, $p = 0,044$), тяжелые нежелательные побочные реакции – в 6,429 раза (95% ДИ: 1,889 – 21,878, $p = 0,001$), уровень CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл – в 7 раз (95% ДИ: 2,180 – 22,482, $p < 0,001$), стадия ВИЧ-инфекции 4В – в 4,1 раза (95% ДИ: 1,527 – 11,007, $p = 0,003$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения проблемы ВИЧ-ассоциированного туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью в сочетании с вирусным гепатитом С с целью разработки научно обоснованных алгоритмов ведения лиц данной категории с учетом выявленных предикторов неблагоприятных исходов лечения.

Ключевые слова: предикторы неблагоприятных исходов, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, ВИЧ-инфекция, вирусный гепатит С.

Abstract

The aim of study – to identify predictors of unfavorable outcomes in patients with co-morbidities of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), HIV infection, and viral hepatitis C (HCV) to optimize care.

Materials and Methods. A total of 132 patients with MDR-TB/HIV/HCV triple infection were included in the study: 112 individuals with favorable outcomes and 20 patients with unfavorable outcomes. To assess predictors of unfavorable outcomes, odds ratios and 95% confidence intervals were calculated. 95% confidence interval were calculated, and a prognostic model was built using logistic regression.

Results. Generalization tuberculosis process increased the chance of unfavorable outcome by 8.13 times (95% CI: 2.252 – 29.354, $p < 0.001$), treatment with chemotherapy regimens without the inclusion of the new highly effective antituberculosis drugs – 5.333 times (95% CI: 0.059 – 0.597, $p = 0.002$), undesirable adverse drug reactions – 4.263 times (95% CI: 0.938 to 19.370, $p = 0.044$), severe adverse drug reactions – 6.429 times (95% CI: 1.889 – 21.878, $p = 0.001$), level of CD4-lymphocyte count less than 50 cells/ μ L – 7 times (95% CI: 2.180 – 22.482, $p < 0.001$), stage 4B HIV infection – 4.1 times (95% CI: 1.527 – 11.007, $p = 0.003$).

Conclusion. The results obtained indicate the need to further study the problem of HIV-associated MDR-TB in combination with HCV in order to develop evidence-based algorithms for the management of this category of patients, taking into account the identified predictors of unfavorable treatment outcomes.

Key words: predictors of unfavorable outcomes, multi-drug-resistant tuberculosis, HIV infection, viral hepatitis C.

Введение

Последнее десятилетие характеризуется стабилизацией эпидемической ситуации и значительным прорывом в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), однако доля неблагоприятных исходов у пациентов данной категории остается высокой [1]. Ключевые предикторы неблагоприятных исходов по данным литературы включают демографические характеристики (возраст и пол), социальные факторы (курение, злоупотребление алкоголем и наркоманию), а также клинические факторы (коморбидные состояния, клинические осложнения туберкулеза, плохую переносимость лечения) [2–4].

Особое место в структуре коморбидности среди лиц с МЛУ-ТБ занимают ВИЧ-инфекция и хронический вирусный гепатит С (ВГС). ВИЧ-инфекция способствует искажению классических клинических проявлений туберкулеза, прогрессированию и генерализации туберкулезного процесса, вирусный гепатит С, в свою очередь усугубляет, течение МЛУ-ТБ, дополнительно приводя к прогрессированию ТБ, вовлечению в туберкулезный процесс других органов вследствие выраженного иммунодефицита, способствует гепатотоксическому действию на фоне лечения противотуберкулезными препаратами (ПТП) [5].

Несмотря на то, что эпидемический процесс туберкулезной инфекции в последнее время отягощен ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С, общих принципов лечения для данной категории пациентов не разработано, а в литературных данных имеется ограниченная информация. Изучение факторов риска неблагоприятных исходов лечения среди больных МЛУ-ТБ, ВИЧ, ВГС необходимо для дальнейшего научного обоснования алгоритмов оказания медицинской помощи.

Цель исследования – выявление предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с сочетанной патологией МЛУ-ТБ/ВИЧ/ХВГ для оптимизации оказания медицинской помощи.

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Проведено открытое нерандомизированное наблюдательное смешанное когортное исследование. Критериями включения являлись микробиологически подтвержденная МЛУ возбудителя, лабораторно верифицированный диагноз ВИЧ и ВГС, возраст пациентов более 18 лет, прием противотуберкулезной и антиретровирусной терапии (АРТ). Критерии невключения: наличие других иммуносупрессивных заболеваний (сахарный диабет, коллагенозы, паранеопластические процессы), неполнота данных в медицинской документации, потеря пациента для наблюдения.

Характеристики и группировка пациентов

Для исследования отобраны 132 пациента с сочетанной инфекцией МЛУ-ТБ/ВИЧ/ХГС, находившихся на лечении в противотуберкулезном стационаре в период 2018–2023 гг. Все пациенты принимали режимы химиотерапии согласно актуальным клиническим рекомендациям и назначенную врачами-инфекционистами АРТ. Лечение вирусного гепатита С противовирусными препаратами во время комплексного лечения не проводилось.

Пациенты разделены на группы сравнения в зависимости от исходов лечения: в 1 группу включены 112 лиц с благоприятными исходами, во 2 группу – 20 пациентов с неблагоприятными исходами. Под благоприятными исходами подразумевали эффективный курс и завершенное лечение, под неблагоприятными – неэффективный курс и смерть.

Общие характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по гендерно-возрастным критериям. Можно сделать вывод, что у пациентов 2 группы отмечалось более неблагоприятное течение тройной инфекции МЛУ-ТБ, ВИЧ и ВГС. Несмотря на то, что статистически значимые различия выявлены в отношении распространенности туберкулезного процесса, количества CD4-лимфоцитов, частоте развития нежелательных побочных реакций ($p \leq 0,05$), среди пациентов 2 группы чаще регистрировались алкоголизм, наркомания, сопутствующие заболевания, бактериовыделение методом микроскопии, пре-широкая лекарственная устойчивость (пре-ШЛУ) и оппортунистические инфекции ($p \geq 0,05$),

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel и пакета программ IBM SPSS Statistics 26.0. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности проводилось с помощью критерия хи-квадрата Пирсона. Для построения прогностической модели вероятности определенного исхода применялся метод логистической регрессии. Оценка диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании определенного исхода проведена посредством применения метода анализа ROC-кривых.

Результаты исследования

Предикторы неблагоприятных исходов

Выявлена зависимость клинической формы МЛУ-ТБ и исхода лечения ($p < 0,001$). Шансы неблагоприятного исхода у пациентов с генерализованным специфическим процессом были выше в 8,13 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,252 – 29,354) (рис. 1).

Характеристики пациентов

Показатели	Категории	1 группа (n = 112)	2 группа (n = 20)	p
		n, абс. (%)	n, абс. (%)	
Пол	Мужской пол	90 (80,4%)	14 (70,0%)	0,297
	Женский пол	22 (19,6%)	6 (30,0%)	
Возраст	До 30 лет	5 (4,5%)	2 (10,0%)	0,287
	31 – 40 лет	41 (36,6%)	8 (40,0%)	0,772
	41 – 50 лет	54 (48,2%)	8 (40,0%)	0,498
	Более 50 лет	12 (10,7%)	2 (10,0%)	0,924
Социальный статус	Безработный	101 (90,2%)	19 (95,0%)	0,490
	Без образования	53 (47,3%)	12 (60,0%)	0,296
Сопутствующая патология	Курение	98 (88,3%)	14 (70,0%)	0,033*
	Злоупотребление алкоголем	52 (46,4%)	11 (55,0%)	0,480
	Зависимость от ПАВ	65 (58,0%)	14 (70,0%)	0,315
	Выявлены сопутствующие	87 (77,7%)	18 (90,0%)	0,208
Тип случая МЛУ-ТБ	Впервые выявлен	56 (50,0%)	10 (50,0%)	1,000
	Рецидив	56 (50,0%)	10 (50,0%)	
	Ранее неэффективный	9 (8,0%)	3 (15,0%)	0,318
	Ранее отрыв	5 (4,5%)	3 (15,0%)	0,101
Распространенность туберкулезного процесса	Изолированный легочный ТБ	66 (58,9%)	3 (15,0%)	< 0,001*
	Генерализованный	46 (41,1%)	17 (85,0%)	
	Двустороннее поражение обоих легких	5 (4,5%)	7 (35,0%)	
Бактериовыделение микроскопически	КУБ +	53 (47,3%)	12 (60,0%)	0,296
Бактериовыделение культурально	Рост МБТ	112 (100%)	20 (100%)	1,000
Пре-ШЛУ-ТБ	HRFq	10 (8,9%)	4 (20,0%)	0,139
CD4 (кл/мкл)	Me [IQR]	238,50 [111,50; 438,50]	74,00 [30,00; 188,75]	< 0,001*
Оппортунистические инфекции	Частота	68 (60,7%)	15 (75,0%)	0,223
НПР	Частота	76 (67,9%)	18 (90,0%)	0,044*

* – статистическая достоверность различий; ПАВ – психоактивные вещества; КУБ – кислотоустойчивые бактерии; МБТ – микобактерии туберкулеза; НПР – нежелательные побочные реакции; пре-ШЛУ-ТБ – туберкулез с пре-широкой лекарственной устойчивостью; HRFq – изониазид, рифампицин, фторхинолоны; Me – медиана.

Была проанализирована связь получаемого пациентами режима химиотерапии и исхода лечения, установлены статистически значимые различия ($p = 0,002$). Шансы на неблагоприятный исход у пациентов, принимающих новые режимы химиотерапии (с включением бедаквилина и линезолида), были ниже в 5,333 раза по сравнению с группой пациентов без включения данных препаратов, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,188; 95% ДИ: 0,059 – 0,597) (рис. 2).

Также установлена связь развития нежелательных побочных реакций (НПР) с неблагоприятными исходами ($p = 0,044$). Шансы развития НПР в группе пациентов с неблагоприятными исходами были выше в 4,263 раза, по сравнению

с группой благоприятных исходов, различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,938 – 19,370) (рис. 3), причем шансы развития НПР тяжелой степени (3–4 степени тяжести) в группе неблагоприятных исходов выше в 6,429 раза (95% ДИ: 1,889 – 21,878, $p = 0,001$) (рис. 4).

Проанализирована связь иммунного статуса и исходов у пациентов с тройной инфекцией МЛУ-ТБ, ВИЧ, ВГС. Были выявлены существенные различия ($p < 0,001$): шансы неблагоприятных исходов у пациентов с уровнем CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл были выше в 7 раз, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 2,180 – 22,482) (рис. 5).

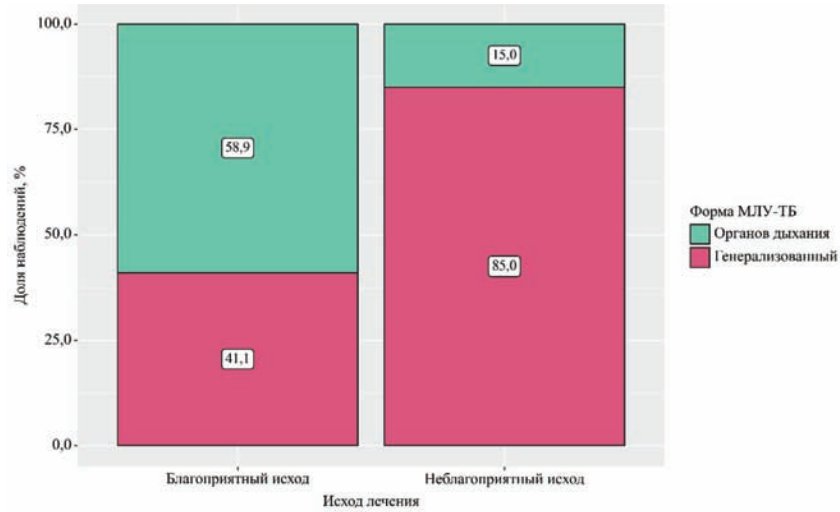


Рис. 1. Влияние формы МЛУ-ТБ на развитие неблагоприятных исходов лечения

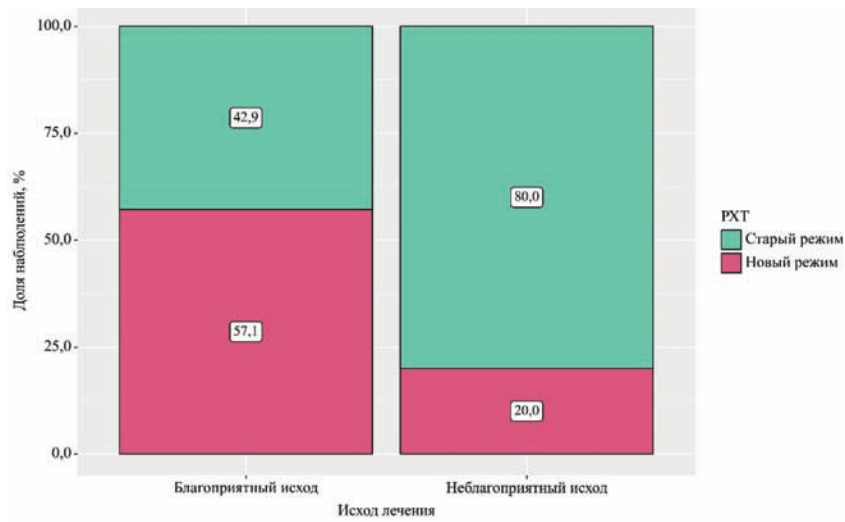


Рис. 2. Влияние получаемого РХТ на развитие неблагоприятных исходов лечения

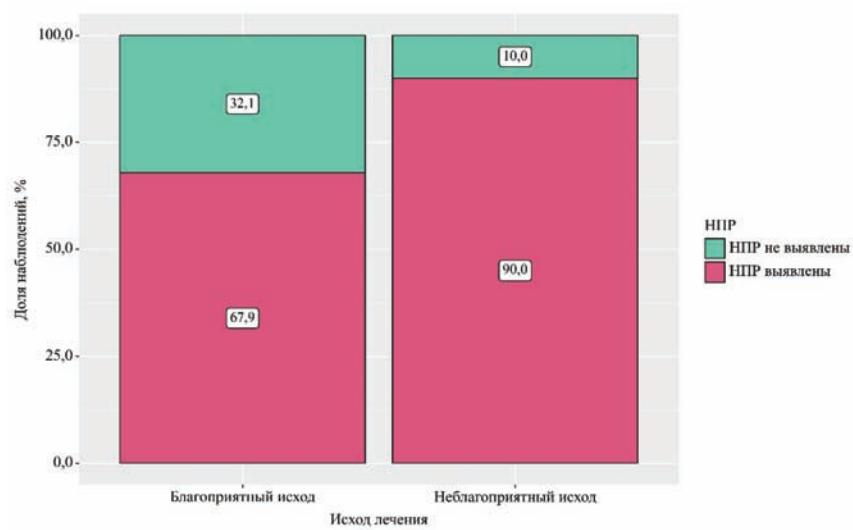


Рис. 3. Влияние НПР на развитие неблагоприятных исходов лечения

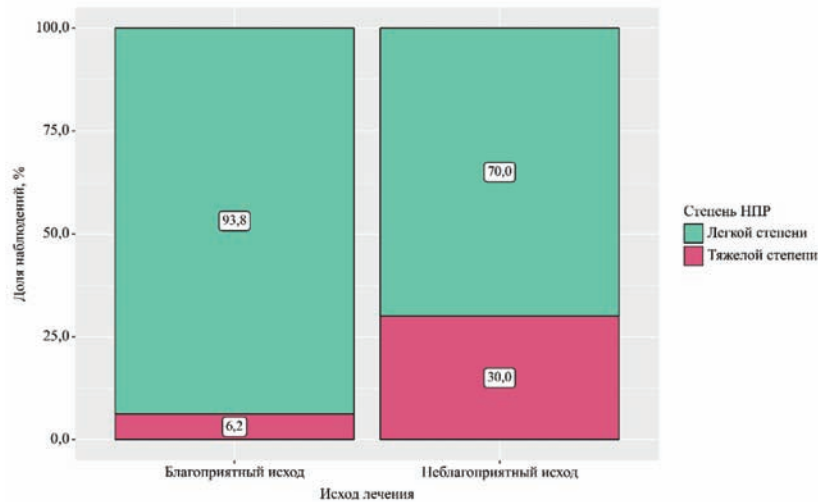


Рис. 4. Влияние НПР тяжелой степени тяжести на развитие неблагоприятных исходов лечения

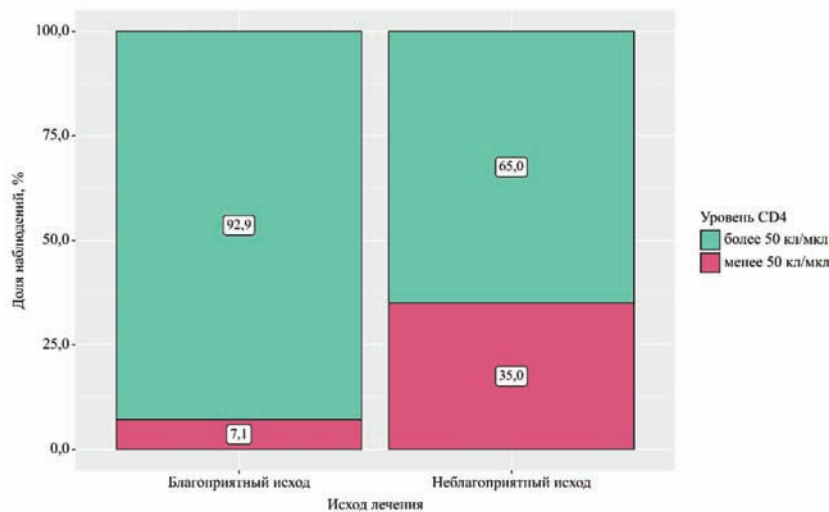


Рис. 5. Влияние уровня CD4-лимфоцитов на развитие неблагоприятных исходов лечения

Исходя из полученных данных при анализе исходов лечения от стадии ВИЧ-инфекции, были установлены статистически значимые различия ($p = 0,003$). Шансы неблагоприятных исходов у пациентов со стадией ВИЧ-инфекции 4В были выше в 4,100 раза, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,527 – 11,007) (рис. 6).

Прогностическая модель

Далее с учетом выявленных предикторов была разработана прогностическая модель для определения вероятности неблагоприятных исходов методом бинарной логистической регрессии. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

где $z = -3,954 + 1,706X$ генерализованный ТБ + $1,504X$ НПР тяжелой степени + $1,403X$ старые РХТ;

P – вероятность неблагоприятных исходов.

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 30,0% наблюдаемой дисперсии неблагоприятных исходов.

Шансы летального исхода увеличивались при генерализации специфического процесса в 5,507 раза, при развитии НПР тяжелой степени тяжести – в 4,501 раза, при лечении старыми РХТ – в 4,067 раза.

При оценке зависимости вероятности неблагоприятного исхода от значения логистической функции P с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 7).

Площадь под ROC-кривой составила $0,821 \pm 0,060$ с 95% ДИ: 0,704 – 0,937. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off, которому соответствовало наивысшее зна-

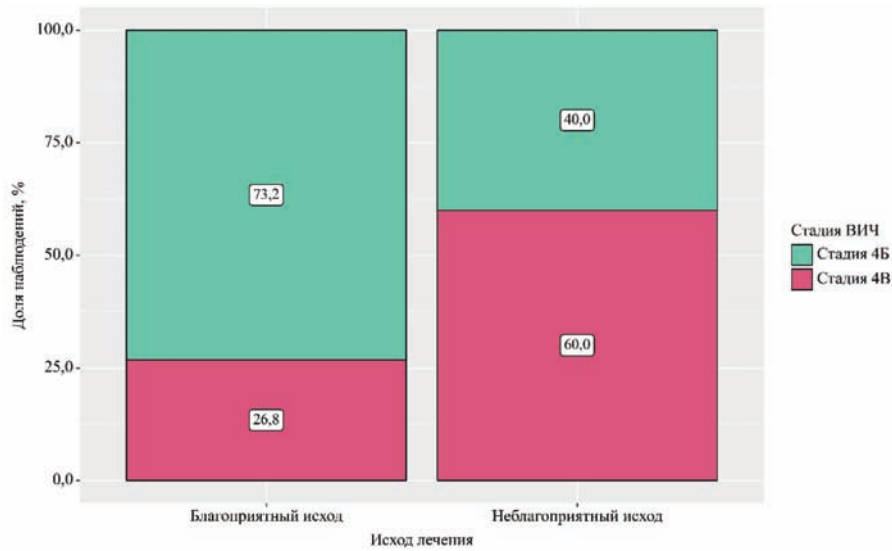


Рис. 6. Влияние стадии ВИЧ-инфекции на развитие неблагоприятных исходов лечения

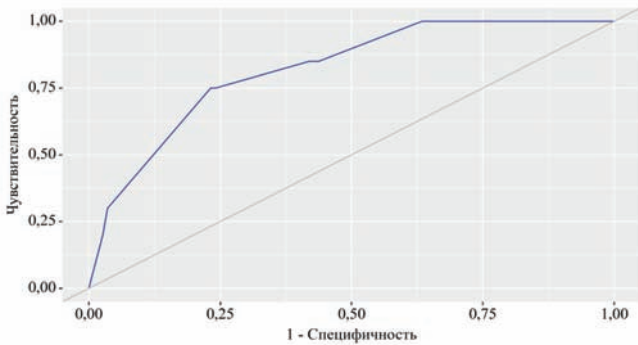


Рис. 7. ROC-кривая, характеризующая зависимость неблагоприятных исходов от значения логистической функции P

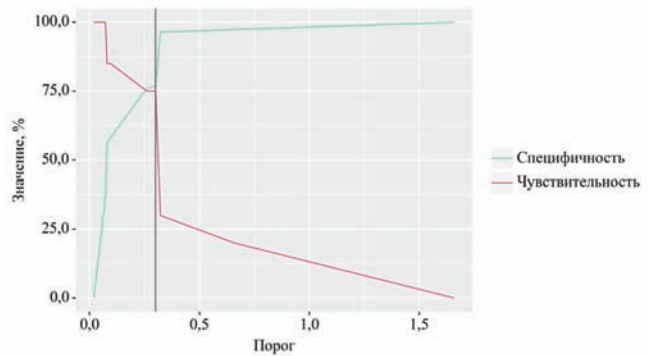


Рис. 8. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P

чение индекса Юдена, составило 0,301. Неблагоприятный исход прогнозировался при значении логистической функции P выше данной величины или равной ей. Чувствительность и специфичность модели составили 75,0% и 76,8% соответственно (рис. 8).

Таблица 2

Предикторы неблагоприятных исходов лечения согласно построенной прогностической модели

Предикторы	Отношение шансов	
	AOR; 95% ДИ	p
Генерализованный ТБ	5,507; 1,455 – 20,843	0,012*
НПР тяжелой степени	4,501; 1,145 – 17,690	0,031*
Старые РХТ	4,067; 1,189 – 13,915	0,025*

* p<0,05

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что неблагоприятные исходы у пациентов с ВИЧ-ассоциированным МЛУ-ТБ и ВГС регистрировались среди контингента с генерализованным туберкулезом, которые получали лечение схемами химиотерапии без включения новых высокоэффективных противотуберкулезных препаратов, имели в анамнезе НПР, в том числе тяжелой степени тяжести на фоне поздних стадий ВИЧ-инфекции и глубокой иммуносупрессии. Несмотря на то, что предикторы неблагоприятных исходов у исследуемой сложной категории пациентов с тройной инфекцией ранее детально не изучались, данные литературы свидетельствуют, что ВИЧ-позитивные пациенты с МЛУ-ТБ в целом имеют большую частоту неблагоприятных исходов

по сравнению с ВИЧ-негативными лицами [6,7], а среди лиц с туберкулезом и вирусными гепатитами отмечается более высокий риск смертности от различных причин, в особенности в отсутствие противовирусного лечения [8,9].

Полученные данные согласуются с ранее проведенными исследованиями, где генерализация туберкулезного процесса вследствие выраженной иммуносупрессии была ключевым фактором неэффективного лечения [10]. Однако по результатам других исследований была установлена достоверная связь неблагоприятных исходов с мужским полом, пожилым возрастом (более 50 лет), расой (темнокожие пациенты), недостаточным питанием, коморбидностью, социальной уязвимостью (алкоголизм, наркомания), положительным результатом микроскопического исследования мокроты на исходном этапе, нарушением режима лечения, рецидивирующим течением и клиническими осложнениями туберкулеза [11–14]. Некоторые исследователи отмечают отсутствие достоверного влияния иммунодефицита на эффективность лечения специфического процесса и шансы благоприятных исходов при генерализованных формах туберкулеза при своевременном назначении АРТ [15].

Данное исследование имело ряд ограничений: поскольку были включены пациенты с изначально положительным результатом бактериологического метода диагностики, не были включены пациенты, потерянные из-под наблюдения, никто из исследуемой когорты не принимал этиотропное лечение вирусного гепатита С противовирусными препаратами прямого действия, полученный ряд предикторов неблагоприятных исходов лечения отличается от такового в предыдущих исследованиях. Также, согласно результатам ранее опубликованных научных трудов, среди оцениваемых факторов не учитывались характеристики ВИЧ-инфекции, влияние комплексной терапии сочетанной патологии на безопасность лечения и исход заболевания.

Следовательно, научная новизна текущего исследования состояла в выявлении факторов риска неблагоприятных исходов среди ранее не изученного контингента лиц с тройной инфекцией МЛУ-ТБ, ВИЧ и ВГС, часть из которых принимали режимы химиотерапии с включением новых лекарственных средств с противотуберкулезной активностью. Для дальнейшего суждения о предикторах неблагоприятных исходов следует отслеживать результаты предшествующих исследований при оценке не только гендерно-социальных и клинических характеристик сочетанной инфекции, но и с учетом детализации анамнестических данных, полипрагмазии, фармакологических взаимодействий и мониторинга комплексного лечения.

Заключение

Таким образом, ведущими факторами риска неблагоприятных исходов у пациентов МЛУ-ТБ/ВИЧ/ВГС являются генерализация специфического процесса, развитие нежелательных побочных реакций, реакций тяжелой степени тяжести, лечение режимами химиотерапии без включения высокоэффективных препаратов с противотуберкулезной активностью, поздняя 4В стадия ВИЧ-инфекции, уровень CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл. Согласно построенной прогностической модели, наиболее значимыми факторами неблагоприятных исходов были генерализация туберкулезной инфекции, старые режимы химиотерапии и тяжелые нежелательные побочные реакции.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения проблемы ВИЧ-ассоциированного МЛУ-ТБ в сочетании с ВГС с целью разработки научно обоснованных алгоритмов ведения лиц данной категории с учетом выявленных предикторов неблагоприятных исходов лечения.

Литература

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.
2. Foster J, Mendez D, Marais BJ, Peniyamina D, McBryde ES. Predictors of unfavourable treatment outcome in patients diagnosed with drug-resistant tuberculosis in the Torres Strait / Papua New Guinea border region. *PLoS One*. 2022 Dec 9;17(12):e0266436. doi: 10.1371/journal.pone.0266436.
3. Kizito E, Musaazi J, Mutesasira K, Twinomugisha F, Namwanje H, Kiyemba T, Freitas Lopez DB, Nicholas NS, Nkolo A, Birabwa E, Dejene S, Zawedde-Muyanja S. Risk factors for mortality among patients diagnosed with multi-drug resistant tuberculosis in Uganda- a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2021 Mar 22;21(1):292. doi: 10.1186/s12879-021-05967-2.
4. Montes K, Atluri H, Silvestre Tuch H, Ramirez L, Paiz J, Hesse Lopez A, Bailey TC, Spec A, Mejia-Chew C. Risk factors for mortality and multidrug resistance in pulmonary tuberculosis in Guatemala: A retrospective analysis of mandatory reporting. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis*. 2021 Nov 15;25:100287. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100287.
5. Азовцева, О.В. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита / О.В. Азовцева [и др.] // Инфекция и иммунитет. — 2019. — Т. 9, № 5–6. — С. 787–799. — doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799
6. Salindri AD, Kipiani M, Lomtadze N, Tukvadze N, Avaliani Z, Blumberg HM, Masyn KE, Rothenberg RB, Kempker RR, Magee MJ. HIV co-infection increases the risk of post-tuberculosis mortality among patients treated for drug resistant tuberculosis. *medRxiv [Preprint]*. 2023 May 24:2023.05.19.23290190. doi: 10.1101/2023.05.19.23290190.
7. Chem ED, Van Hout MC, Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019 Aug 16;19(1):723. doi: 10.1186/s12879-019-4317-4.
8. Gedefie A, Seid A, Molla Fenta G, Tilahun M, Shibabaw A, Ali A. Hepatitis B and C virus infections and associated fac-

tors among HIV-positive and HIV-negative tuberculosis patients in public health facilities, Northeast Ethiopia: A comparative cross-sectional study. *SAGE Open Med.* 2023 Apr 25;11:20503121231166642. doi: 10.1177/20503121231166642.

9. Оськин, Д.Н. Роль вирусных гепатитов В и С в развитии неблагоприятных исходов у пациентов, перенесших туберкулез / Д.Н. Оськин, Е.В. Филиппов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — № 206 (10). — С. 25–31. — DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-25-31

10. Сергеевнин, В.И. Многолетняя динамика смертности ВИЧ-инфицированных и факторы риска летального исхода при наличии и отсутствии сопутствующего туберкулеза / В.И. Сергеевнин [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. — 2022. — № 21 (6). — С. 48–58. — <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-48-58>

11. Bhering M, Duarte R, Kritski A. Treatment outcomes and predictive factors for multidrug-resistant TB and HIV coinfection in Rio de Janeiro State, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021 Apr 1;25(4):292-298. doi: 10.5588/ijtld.20.0887.

12. Suhairi MH, Mohamad M, Isa MR, Mohd Yusoff MAS, Ismail N. Risk factors for tuberculosis-related death among adults with drug-sensitive pulmonary tuberculosis in Selangor, Malaysia from 2013 to 2019: a retrospective cohort study using surveillance data. *BMJ Open.* 2024 Feb 26;14(2):e080144. doi: 10.1136/bmjopen-2023-080144.

13. Prado TN, Rajan JV, Miranda AE, Dias ED, Cosme LB, Possuelo LG, Sanchez MN, Golub JE, Riley LW, Maciel EL. Clinical and epidemiological characteristics associated with unfavorable tuberculosis treatment outcomes in TB-HIV co-infected patients in Brazil: a hierarchical polytomous analysis. *Braz J Infect Dis.* 2017 Mar-Apr;21(2):162-170. doi: 10.1016/j.bjid.2016.11.006. Epub 2016 Dec 6.

14. Alemu A, Bitew ZW, Worku T, Gamtesa DF, Alebel A. Predictors of mortality in patients with drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Jun 28;16(6):e0253848. doi: 10.1371/journal.pone.0253848.

15. Мордык, А.В. Влияние иммунного статуса, стадии и терапии ВИЧ-инфекции на исход стационарного этапа лечения у пациентов с сочетанной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция / А.В. Мордык, С.В. Ситникова, Л.В. Пузырева // Инфекция и иммунитет. — 2016. — Т. 6, № 1. — С. 81–86. — doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-81-86

References

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization; 2023.

2. Foster J, Mendez D, Marais BJ, Peniyamina D, McBryde ES. Predictors of unfavourable treatment outcome in patients diagnosed with drug-resistant tuberculosis in the Torres Strait / Papua New Guinea border region. *PLoS One.* 2022 Dec 9;17(12):e0266436. doi: 10.1371/journal.pone.0266436.

3. Kizito E, Musaazi J, Mutesasira K, Twinomugisha F, Nwanje H, Kiyemba T, Freitas Lopez DB, Nicholas NS, Nkolo A, Birabwa E, Dejene S, Zawedde-Muyanja S. Risk factors for mortality among patients diagnosed with multi-drug resistant tuberculosis in Uganda- a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2021 Mar 22;21(1):292. doi: 10.1186/s12879-021-05967-2.

4. Montes K, Atluri H, Silvestre Tuch H, Ramirez L, Paiz J, Hesse Lopez A, Bailey TC, Spec A, Mejia-Chew C. Risk factors for mortality and multidrug resistance in pulmonary tuberculosis in Guatemala: A retrospective analysis of mandatory report-

ing. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis.* 2021 Nov 15;25:100287. doi: 10.1016/j.jctube.2021.100287.

5. Azovtzeva O.V., Panteleev A.M., Karpov A.V., Arkhipov G.S., Weber V.R., Belyakov N.A., Arkhipov E.I. Analysis of medical and social factors affecting the formation and course of co-infection HIV, tuberculosis and viral hepatitis // *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2019, vol. 9, no. 5–6, pp. 787–799. doi: 10.15789/2220-7619-2019-5-6-787-799

6. Salindri AD, Kipiani M, Lomtadze N, Tukvadze N, Avaliani Z, Blumberg HM, Masyn KE, Rothenberg RB, Kempker RR, Magee MJ. HIV co-infection increases the risk of post-tuberculosis mortality among patients treated for drug resistant tuberculosis. *medRxiv [Preprint]*. 2023 May 24:2023.05.19.23290190. doi: 10.1101/2023.05.19.23290190.

7. Chem ED, Van Hout MC, Hope V. Treatment outcomes and antiretroviral uptake in multidrug-resistant tuberculosis and HIV co-infected patients in Sub Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019 Aug 16;19(1):723. doi: 10.1186/s12879-019-4317-4.

8. Gedefie A, Seid A, Molla Fenta G, Tilahun M, Shibabaw A, Ali A. Hepatitis B and C virus infections and associated factors among HIV-positive and HIV-negative tuberculosis patients in public health facilities, Northeast Ethiopia: A comparative cross-sectional study. *SAGE Open Med.* 2023 Apr 25;11:20503121231166642. doi: 10.1177/20503121231166642.

9. Oskin D. N., Filippov E. V. The role of viral hepatitis B and C in the development of adverse outcomes in patients after tuberculosis. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2022;206(10): 25–31. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-206-10-25-31

10. Sergevnin V.I., Tukacheva O.V., Mikova O.E., Rozhkova M.V. Long-Term Dynamics of HIV-Infected Mortality and Risk Factors of the Lethal Outcome in the Presence and Absence of Concomitant Tuberculosis. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2022;21(6):48-58. (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-6-48-58>

11. Bhering M, Duarte R, Kritski A. Treatment outcomes and predictive factors for multidrug-resistant TB and HIV coinfection in Rio de Janeiro State, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021 Apr 1;25(4):292-298. doi: 10.5588/ijtld.20.0887.

12. Suhairi MH, Mohamad M, Isa MR, Mohd Yusoff MAS, Ismail N. Risk factors for tuberculosis-related death among adults with drug-sensitive pulmonary tuberculosis in Selangor, Malaysia from 2013 to 2019: a retrospective cohort study using surveillance data. *BMJ Open.* 2024 Feb 26;14(2):e080144. doi: 10.1136/bmjopen-2023-080144.

13. Prado TN, Rajan JV, Miranda AE, Dias ED, Cosme LB, Possuelo LG, Sanchez MN, Golub JE, Riley LW, Maciel EL. Clinical and epidemiological characteristics associated with unfavorable tuberculosis treatment outcomes in TB-HIV co-infected patients in Brazil: a hierarchical polytomous analysis. *Braz J Infect Dis.* 2017 Mar-Apr;21(2):162-170. doi: 10.1016/j.bjid.2016.11.006. Epub 2016 Dec 6.

14. Alemu A, Bitew ZW, Worku T, Gamtesa DF, Alebel A. Predictors of mortality in patients with drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Jun 28;16(6):e0253848. doi: 10.1371/journal.pone.0253848.

15. Morдык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В. HIV infection stage, antiretroviral therapy scheme and patient immune status Influence on HIV/TB co-infection outcome // *Russian Journal of Infection and Immunity*, 2016, vol. 6, no. 1, pp. 81–86. doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-81-86

Автор:

Кукурика Анастасия Владимировна — аспирант Научного медицинского исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний; врач-фтизиатр Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом; e-mail: nastya_kukurika@mail.ru



ХИРУРГИЧЕСКИЕ ГЕМОМРАГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ У БОЛЬНЫХ COVID-19: ФАКТОРЫ РИСКА И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

К.В. Медведев^{1,2}, Д.А. Гусев^{1,3}, В.А. Цинзерлинг^{1,3}, М.А. Протченков^{2,4},
Н.Ю. Семенова^{1,3}, В.С. Евструпов⁵

¹ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Научный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Городская больница № 26, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Городская больница № 33, Санкт-Петербург, Россия

Surgical hemorrhagic complications in COVID-19 patients: risk factors and development mechanisms

K.V. Medvedev^{1,2}, D.A. Gusev^{1,3}, V.A. Zinserling^{1,3}, M.A. Protchenkov^{2,4}, N.Yu. Semenova^{1,3}, V.S. Evstropov⁵

¹ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³ National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

⁴ City Hospital No.26, Saint-Petersburg, Russia

⁵ City Hospital No.33, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В патогенезе геморрагического синдрома при COVID-19 ведущую роль играет триггерный механизм. С одной стороны, не исключается развитие гепарин-индуцированной коагулопатии, с другой — развитие критических состояний, сопровождающихся выбросом в кровеносное русло провоспалительных факторов. В качестве дополнительного звена патологического процесса рассматривается SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиопатия.

Цель: на основании комплексного клинико-лабораторного и инструментального, включая патоморфологического и иммуногистохимического, обследования определить основные факторы риска и механизмы развития хирургических геморрагических осложнений у больных COVID-19.

Материалы и методы. В исследование включены 115 больных с развившимся желудочно-кишечным кровотечением и 24 пациента со спонтанными геморрагиями в мягкие ткани.

Результаты. Установлено, что с высокой достоверностью ($p < 0,05$) развитие хирургических геморрагических осложнений COVID-19 коррелировало с повышением МНО, снижением ПТИ, наличием хронической обструктивной болезни легких, а также развитием газового синдрома и сепсиса. При иммуногистохимическом исследовании с использованием моноклональных антител к CD31 и CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелия, выявлена альтерация монослоя эндотелия, способствующая возникновению геморрагического события.

Заключение. Таким образом, можно предположить, что увеличение частоты развития желудочно-кишеч-

Abstract

A trigger mechanism plays a leading role in the pathogenesis of hemorrhagic syndrome in COVID-19. On one hand, the development of heparin-induced coagulopathy is not excluded, on the other hand, the development of critical conditions is accompanied by the release of proinflammatory factors into the bloodstream. SARS-CoV-2 – associated endotheliopathy is considered as an additional link in the pathological process.

The aim of the study is to determine main risk factors and mechanisms of development of surgical hemorrhagic complications in COVID-19 patients on the basis of a comprehensive clinical, laboratory and instrumental examination, including pathomorphological and immunohistochemical studies.

The study included 115 patients with recurrent gastrointestinal bleeding and 24 patients with spontaneous hemorrhages in soft tissues.

It was found that with high reliability ($p < 0.05$), the development of surgical hemorrhagic complications of COVID-19 correlated with an increase in INR, a decrease in PTI, the presence of COPD, as well as the development of gas syndrome and sepsis. An immunohistochemical study using monoclonal antibodies to CD31 and CD34 receptors expressed on the surface of the endothelium revealed an alteration of the endothelial monolayer, contributing to the occurrence of a hemorrhagic event.

Thus, it can be assumed that an increase in the frequency of gastrointestinal bleeding and spontaneous hemorrhages in soft tissues of various anatomical locations in COVID-19 patients may be associated with the direct cytopathic effect of the SARS-CoV-2 virus on endotheliocytes (destruction of the vascular wall due to degradation of the endothelial layer), which determines the formation of a single pathogenetic

ных кровотечений и спонтанных геморрагий в мягкие ткани различных анатомических локализаций у больных COVID-19 может быть связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты (деструкция сосудистой стенки вследствие деградации эндотелиального слоя), что определяет формирование единого патогенетического механизма развития геморрагий при COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, желудочно-кишечное кровотечение, спонтанные кровотечения в мягкие ткани, факторы риска, эндотелиопатия.

Введение

COVID-19 остаётся глобальной проблемой мирового здравоохранения. Заболевание сопряжено с высокой летальностью, особенно у пожилых пациентов, имеющих различную сопутствующую патологию. Патогенез COVID-19 достаточно хорошо изучен. На начальном этапе заражения происходит проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2), эпителия верхних дыхательных путей, эпителиоциты желудка и кишечника [1, 2]. Основным звеном развития патологического процесса является панваскулит капилляров лёгких и желудочно-кишечного тракта с развитием системного капиллярно-альвеолита и/или гастроэнтероколита [3, 4]. Вирус SARS-CoV-2 способен вызывать повреждение эндотелия сосудов с развитием эндотелиита [3, 5]. По сути эндотелиит — это механизм альтерации кровеносных сосудов с развитием васкулопатии вследствие прямого цитопатического воздействия вируса на эндотелиоциты и иммуноопосредованного повреждения эндотелия [6, 7].

Вместе с тем, остаётся неопределённым, действительно ли при COVID-19 происходит вовлечение эндотелиальных клеток в патологический процесс, что вызывает сосудистые нарушения. Предположительно эндотелиит, вызванный SARS-CoV-2, приводит к повреждению сосудистой стенки и способствует развитию кровотечения [8], особенно у пациентов с исходно скомпрометированным эндотелием вследствие других заболеваний. Так, сердечно-сосудистые заболевания приводят к эндотелиальной дисфункции, которая сопровождается нарушением целостности гликокаликса, повышению проницаемости эндотелия и апоптозу эндотелиоцитов с формированием дефектов в монослое [9–12]. Патогенез формирования дисфункции эндотелия на молекулярном уровне происходит путем взаимодействия рецептор/лиганд в зависимости от типа рецептора. Специфичность антигенов рецептора определяют уникальность клеточных изменений. CD31 рецепторы, экспрессируемые на поверхности эндотелиоцитов, не

mechanism of development hemorrhages in COVID-19.

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, gastrointestinal bleeding, spontaneous bleeding into soft tissues, risk factors, endotheliopathy.

только способствуют ролингу лимфоцитов по поверхности эндотелия и проникновению его в межэндотелиальные щели, но и инициируют каскад внутриклеточных процессов, при помощи которых выделяются цитокины, повышается содержание внутриклеточного кальция и запускается процесс апоптоза эндотелиоцитов, что приводит к раневому дефекту сосудистой стенки [12].

Прогноз COVID-19 нередко связан именно с внелёгочными осложнениями. В структуре геморрагических осложнений COVID-19 желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК) занимают первое место [13, 14]. Частота их возникновения колеблется, по данным различных исследователей, от 3,0% до 31,1% [15, 16]. Значимым осложнением COVID-19 также является развитие спонтанных гематом (СГ) мягких тканей различных локализаций с частотой возникновения от 2,7% до 3,9% [17, 18].

Цель исследования — на основании комплексного клиничко-лабораторного и инструментального, включая патоморфологического и иммуногистохимического, обследования определить основные факторы риска и механизмы развития хирургических геморрагических осложнений у больных COVID-19.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базе Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина. В исследование включены случаи лечения больных COVID-19, осложнённой ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и спонтанными кровотечениями (СК) в мягкие ткани различных анатомических локализаций.

На первом этапе исследования проведен анализ данных клиничко-лабораторных и инструментальных методов исследований для определения факторов риска развития хирургических геморрагических осложнений у больных COVID-19. При сборе анамнеза наиболее значимыми были сроки от появления первых симптомов COVID-19 до госпитализации в стационар, а также наличие сопутствующих заболеваний. Степень тяжести состоя-

ния пациентов определялась по шкале NEWS, оценивалась выраженность дыхательной недостаточности (ДН), способ обеспечения функции внешнего дыхания. Из лабораторных методов оценивались показатели, которые могли свидетельствовать о коагуляционных расстройствах: уровень тромбоцитов, МНО, АЧТВ, фибриноген, D-димер. Всем больным выполнялась спиральная компьютерная томография органов грудной клетки (СКТ ОГК) как наиболее информативный метод определения объёма вирусного поражения лёгочной паренхимы. Визуализация и способы воздействия на источник кровотечения из верхних отделов ЖКТ осуществлялся при помощи эндоскопических методов. При определении тактики лечения спонтанных кровотечений в мягкие ткани учитывались данные СКТ в ангиорежиме. Предпочтение отдавали консервативным способам остановки кровотечения, но в случае признаков экстравазации, выявленной при СКТ в ангиорежиме, наличия напряженной гематомы с прорывом в брюшную полость прибегали к хирургическим методам остановки кровотечения. Микроскопические препараты из аутопсийного материала окрашивались гематоксилином-эозином и по Маллори. При иммуногистохимическом исследовании с использованием моноклональных антител к CD31 и CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелия, оценивались признаки эндотелиопатии.

Анализ факторов, оказывающих возможное влияние на развитие ЖКК и СГ в мягкие ткани различных анатомических локализаций, проводился путем построения прогностической модели методом логистической регрессии, прямым способом включения факторов с расчётом критерия Вальда при помощи программы IBM SPSS 21.0.

Результаты исследования

В период с апреля 2020 г. по декабрь 2022 г. в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина проходили лечение 115 больных с COVID-19, у которых развилось ЖКК из верхних отделов ЖКТ (0,24% от всех больных COVID-19). Эти пациенты составили I группу. В I группе было 58 мужчин (50,5%) и 57 женщин (49,5%). Во II группу включены 24 пациента (0,05% от всех больных COVID-19), у которых возникли СК в мягкие ткани различных локализаций. Из них было 4 мужчины (16,7%) и 20 женщин (83,3%).

У всех пациентов диагноз COVID-19 был подтвержден молекулярно-биологическим методом — полимеразной цепной реакцией (ПЦР) путем обнаружения РНК SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки, а также у всех больных были выявлены соответствующие признаки вирусного повреждения лёгких при лучевых методах диагностики.

Согласно международной классификации возрастов ВОЗ от 2022 г., больные распределились следующим образом: в I группе в возрасте до 59 лет (зрелый и средний возраст) находились 40 (34,8%) пациентов; в старшей возрастной группе от 60 до 89 лет — 67 (58,3%) больных, в возрасте 90 и более лет (долгожители) были 8 (6,9%) пациентов. Во II группе в возрасте до 59 лет было 9 (37,5%) больных, от 60 до 89 лет — 14 (58,3%) пациентов, в возрасте 90 и более лет — 1 (4,2%). Средний возраст больных в I группе составил $65,22 \pm 1,59$ года, во II группе — $61,6 \pm 22$ года. В обеих группах в основном преобладали пациенты старшего возраста.

Пациенты обеих исследуемых групп поступали в стационар преимущественно в первую неделю болезни (табл. 1).

Таблица 1

Сроки госпитализации пациентов с COVID-19 и геморрагическими осложнениями от начала заболевания

Начало заболевания	I группа, n = 115 (ЖКК)	II группа, n = 24 (СК)
До 7 сут	75 (65,2%)	13 (54,2%)
7 – 14 сут	29 (25,2%)	10 (41,7%)
15 – 22 сут	7 (6%)	1 (25%)
Более 23 сут	4 (3,5%)	–

У всех больных обеих групп наблюдались сопутствующие заболевания. При этом у большинства имело место сочетание 2 и более заболеваний. Особенно следует отметить, что во II группу вошли 25% родильниц с наиболее тяжёлым течением заболевания (табл. 2).

Таблица 2

Структура сопутствующих заболеваний у больных с геморрагическими осложнениями COVID-19

Сопутствующие заболевания	I группа (ЖКК), n = 115	II группа (СК), n = 24
ИБС: атеросклеротический кардиосклероз	64 (55,7%)	11 (48,5%)
ИБС: постинфарктный кардиосклероз	12 (10,4%)	–
Артериальная гипертензия	65 (56,5%)	9 (37,5%)
Фибрилляция предсердий и другие формы аритмий	22 (19,1%)	1 (4,2%)
Хроническая сердечная недостаточность	25 (21,7%)	5 (20,8%)
Сосудистая патология головного мозга	32 (27,8%)	6 (25%)
Диффузно-узловое поражение щитовидной железы	17 (14,8%)	2 (8,3%)

Окончание таблицы 2

Таблица 3

Сопутствующие заболевания	I группа (ЖКК), n = 115	II группа (СК), n = 24
Хроническая обструктивная болезнь лёгких	11 (9,6%)	3 (12,5%)
Бронхиальная астма	5 (4,3%)	3 (12,5%)
Туберкулёз лёгких в анамнезе (ремиссия)	1 (0,9%)	—
Перенесённые операции на желудке (в анамнезе)	8 (6,9%)	—
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	11 (9,6%)	1 (4,2%)
Жёлчнокаменная болезнь	19 (16,5%)	13 (14,6%)
Мочекаменная болезнь	22 (19,1%)	2 (8,3%)
Сахарный диабет 1 типа	2 (1,7%)	—
Сахарный диабет 2 типа	24 (20,9%)	4 (16,7%)
Хроническая почечная недостаточность 3–4 степени	3 (2,6%)	—
Хроническая почечная недостаточность 5 степени	23 (20%)	2 (8,3%)
ХВГ В	3 (2,6%)	—
ХВГ С	3 (2,6%)	—
Цирроз печени	9 (7,8%)	—
ВИЧ-инфекция	5 (4,3%)	—
Ожирение	16 (13,9%)	—
Беременность	3 (2,6%)	6 (25%)

При поступлении в стационар в соответствии с клиническими рекомендациями всем пациентам проводилась оценка тяжести состояния по балльной шкале NEWS. В I группе от 1 до 4 баллов набрали 47 (40,9%) больных, 4–6 баллов – 14 (12,2%) и более 7 баллов – 44 (38,3%). Во II группе от 1 до 4 баллов набрали 11 (45,8%) пациентов, 4–6 баллов – 6 (25%) и более 7 баллов – 7 (29,2%) больных. В обеих группах, в основном, наблюдались пациенты, набравшие более 4 баллов, что свидетельствовало о нестабильности состояния. Степень дыхательной недостаточности (ДН) была сопоставима с тяжестью состояния пациентов по шкале NEWS. В I группе ДН 0–I была выявлена у 49 (42,6%) больных, ДН II – у 34 (29,5%) и ДН III – у 32 (27,8%) пациентов. Во II группе степень дыхательной недостаточности соответствовала: ДН 0–I – у 7 (29,2%) больных, ДН II – 7 (29,2%) и ДН III была отмечена у 10 пациентов (41,7%). Следует отметить, что в основном наблюдалась дыхательная недостаточность III–IV степени, которая, в свою очередь, коррелировала с объёмом поражения лёгочной паренхимы, выявленным при спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов грудной клетки (табл. 3).

Степень поражения лёгочной паренхимы по данным СКТ органов грудной клетки пациентов с COVID-19 и геморрагическими осложнениями

Степень поражения лёгких	I группа (ЖКК), n = 115	II группа (СК), n = 24
КТ 0–1	30 (26%)	6 (25%)
КТ 2	24 (20%)	2 (8,3%)
КТ 3	20 (17,3%)	7 (29,2%)
КТ 4	41 (35,6%)	9 (37,5%)

В зависимости от способа обеспечения функции внешнего дыхания больные распределились следующим образом: в I группе ИВЛ проводилась 43 пациентам, неинвазивная ИВЛ – 17, в экстракорпоральной мембранной оксигенации нуждались 7 больных. Во II группе дыхательная функция в основном обеспечивалась высокопоточной кислородной поддержкой (рис. 1).

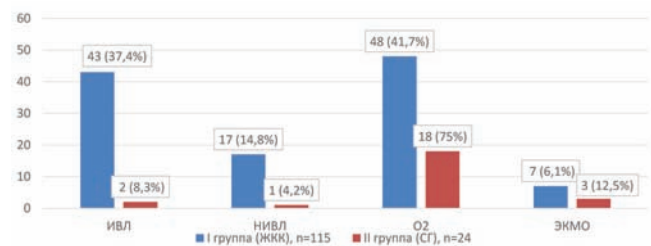


Рис. 1. Способ обеспечения функции внешнего дыхания у пациентов с COVID-19 и геморрагическими осложнениями

В клиническом анализе крови у пациентов I группы в подавляющем числе случаев была выявлена тромбоцитопения – у 66 (57,4%) больных, а у 6 (5,2%) больных наблюдался тромбоцитоз. Во II группе также у большинства пациентов установлено наличие тромбоцитопении – 13 (54,2%), тромбоцитоз встречался у 2 (8,3%). Наряду с этим, в коагулограмме преобладающего большинства больных в обеих группах была отмечена нормокоагуляция: в I группе – у 98, что составило (83%), во II группе у 18 пациентов (75%). По интенсивности гипокоагуляции в I группе распределилась следующим образом: МНО (1,6–2,0) низкий уровень – у 5 (4%), МНО (2,0–3,0) средний уровень – у 7 (6%), МНО (более 3,0) высокий уровень – 5 (4%) больных. Во II группе МНО (1,6–2,0) – у 2 (8,3%), МНО (2,0–3,0) – у 2 (8,3%), МНО (более 3,0) выявлено у 2 пациентов (8,3%). По уровню АЧТВ в большинстве случаев наблюдалось увеличение: в I группе у 60 (52,2%), во второй группе у 10 (41,7%). Вариант нормы в I группе – у 47 (40,9%), во II группе – у 10 (41,7%).

Снижение АЧТВ в I группе – у 8 (6,9%), во II группе – у 4 (16,7%) больных. По уровню фибриногена отмечалась разнонаправленная динамика, свидетельствующая о воспалительных процессах, статистически значимой гипофибриногемии не выявлено. Повышение уровня фибриногена в I группе выявлено у 46 (40%) пациентов, во II группе – у 4 (16,7%), в норме в I группе – у 42 (36,5%), во II группе – у 7 (29,2%). Фибриноген был снижен: в I группе – у 13 (11,3%), во II группе – у 2 (8,3%). Наряду с лабораторными признаками, свидетельствующими о склонности к геморрагическим событиям, выявлены лабораторные маркеры, характерные для тромбообразования. В преобладающем большинстве случаев установлено повышение уровня D-димера у пациентов с геморрагическими осложнениями COVID-19: в I группе – у 86 (74,8%), во II группе – у 16 (66,7%). По септическим протоколам проходили лечение в I группе 43 (37,4%) пациента. Во II группе сепсис был выявлен у 9 (37,5%) больных.

Источником кровотечения в I группе в преобладающем проценте случаев были острые или хронические язвы желудка и/или 12-перстной кишки (рис. 2).



Рис. 2. Источник ЖКК у пациентов COVID-19 (I группа)

По интенсивности кровотечения у пациентов I группы, в основном, наблюдалось неактивное кровотечение (рис. 3).

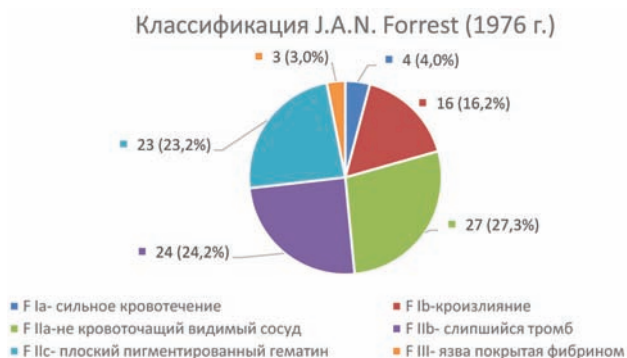


Рис. 3. Распределение больных в зависимости от интенсивности ЖКК из язвенных дефектов верхних отделов ЖКТ при COVID-19

Степень тяжести кровопотери определялась согласно классификации А.И. Горбашко (1974 г.). У пациентов I группы в основном проценте случаев наблюдалась кровопотеря средней степени тяжести – у 51 (44,3%), лёгкая кровопотеря была отмечена у 36 (31,3%), тяжёлая кровопотеря была выявлена у 28 (24,4%) больных.

У пациентов II группы спонтанные гематомы мягких тканей в основном локализовались в пределах передней брюшной стенки – у 11 (45,8%), нижних конечностей – у 4 (16,7%), забрюшинного пространства – у 3 (12,5%), верхних конечностей – у 3 (12,5%), грудной стенки – у 2 (8,3%), в области шеи – у 1 (4,2%) больного. По объёму спонтанные гематомы мягких тканей распределялись следующим образом: от 200 до 500 мл – у 12 (50%), от 500 до 1500 мл – у 4 (16,7%), более 1500 мл – у 8 (33,3%) пациентов. Спонтанные кровотечения в мягкие ткани являются грозным осложнением COVID-19, нередко с неблагоприятным исходом по совокупности факторов. Следует отметить, что спонтанные кровотечения в мягкие ткани, приводящие к образованию объёмных гематом до пандемии новой коронавирусной инфекции встречались крайне редко.

Эндоскопический гемостаз у пациентов I группы был достигнут в 81% случаев, у 19% возник рецидив кровотечения. Повторный эндоскопический гемостаз был успешным у всех пациентов. Во II группе в половине случаев гемостаз обеспечен при помощи консервативных мероприятий – 12 (50%) больных. Открытые операции проведены у 9 (37,5%), эндоваскулярные способы остановки кровотечения – у 3 (12,5%) больных.

Летальность в I группе составила 66,9%, во II группе – 70,8%. Причиной летальных исходов была нарастающая полиорганная недостаточность, респираторный дистресс-синдром, септический шок. Летальных исходов, связанных с острой кровопотерей, не было.

Для определения факторов риска развития хирургических геморрагических осложнений COVID-19 был проведен корреляционный анализ между основными клинико-лабораторными и инструментальными показателями пациентов в I и II группах и развитием ЖКК и СГ. В матрицу параметров, которые могли влиять на риск геморрагических осложнений, было включено 27 факторов в случайном порядке. Установлено, что с высокой достоверностью ($p < 0,05$) развитие хирургических геморрагических осложнений COVID-19 коррелировало с повышением МНО, снижением ПТИ, наличием ХОБЛ, а также развитием газового синдрома и сепсиса.

На следующем этапе работы проведено иммуногистохимическое и иммуноцитохимическое исследование блоков тканей из устья источников

геморрагий с окрашиванием моноклональными антителами к CD31 и CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелия. CD31 представляет собой гликопротеин из семейства иммуноглобулинов, который относится к молекулам межклеточной адгезии и экспрессируется эндотелиальными клетками сосудов. Молекула рецептора CD31 играет роль механосенсора, стабилизируя при этом структуру эндотелиальных клеток, принимает участие в трансмиграции лейкоцитов, моноцитов, ангиогенезе, активации интегринов [19]. В тканях из устья геморрагий выявлен множественный десквамированный эндотелий, представленный в виде эндотелиальных тромбов в просвете сосудов и за пределами сосудистой стенки. Местами у сосудистой стенки отсутствовал эндотелиальный слой, что могло привести к деструкции сосудистой стенки и развитию геморрагий при COVID-19 (рис. 4, 5). Данная гистологическая картина может свидетельствовать об апоптозе эндотелия вследствие непосредственного цитопатического воздействия SARS-CoV-2.

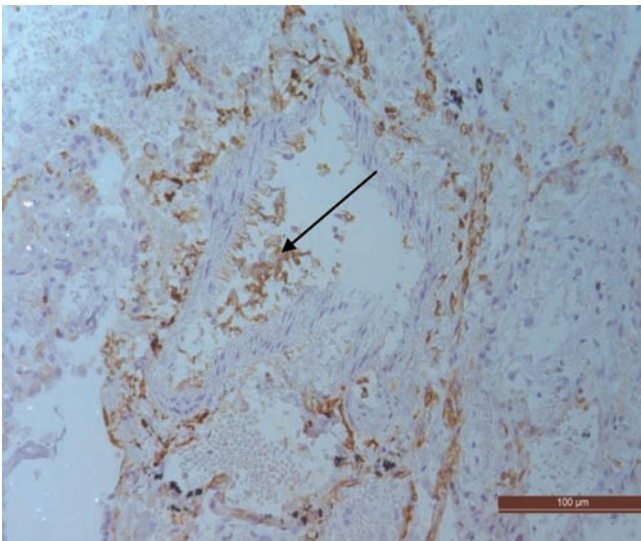


Рис. 4. Слущенный эндотелий в просвете сосудов. Увеличение числа периваскулярных (вероятно, гладкомышечных) клеток. Иммуногистохимическая реакция с CD34. Исходное ув.× 200. На иммуногистограммах окрашенный в коричневый цвет эндотелий указан стрелкой

Обсуждение

В структуре всех геморрагических осложнений COVID-19 желудочно-кишечные кровотечения занимают первое место. При этом отмечалось увеличение частоты развития кровотечений из эрозивно-язвенных дефектов слизистых ЖКТ именно во время пандемии COVID-19. По данным Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, ЖКК из верхних отделов желудочно-кишечного

тракта при COVID-19 возникло у 115 пациентов, что составило 0,24%. Пациенты поступили в первую неделю от начала заболевания НКВИ, преобладали больные старшей возрастной группы с множественной сопутствующей патологией, включающей сочетание 2 и более заболеваний. По гендерной принадлежности пациенты были сопоставимы. При поступлении в стационар в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению COVID-19 проводилась оценка состояния пациента по шкале NEWS. У подавляющего большинства пациентов при оценке общего состояния сумма баллов была более 4, что свидетельствовало о тенденции к дестабилизации состояния и требовало коррекции как дыхательной функции, так и всех звеньев гемостаза. В свою очередь, эти данные коррелировали со степенью ДН, объемом поражения лёгочной паренхимы (КТЗ и КТ4) и способами обеспечения функции внешнего дыхания, большая часть пациентов нуждались в протезировании функции дыхания (ИВЛ, НИВЛ или ЭКМО). Согласно клиническим рекомендациям по лечению COVID-19, всем больным проводилась антикоагулянтная терапия. При лабораторном исследовании выявлены отклонения, свидетельствовавшие, с одной стороны, о риске геморрагических событий, с другой стороны, зафиксированы характерные маркеры тромбообразования (повышенный уровень D-димера, ускорение АЧТВ и снижение ПТИ). Дисбаланс в потреблении и производстве тромбоцитов, установленный в нашем исследовании, оказался сопоставим с данными других работ [8, 14]. Предпочтительными способами остановки кровотечения явились эндоскопические комбинированные методики [20]. По данным исследования, комбинированные способы гемостаза подтвердили свою эффективность у больных COVID-19. Эндоскопический гемостаз был достигнут в 81% случаев, у 19% больных возник рецидив кровотечения. Повторный эндоскопический гемостаз был эффективным у всех, ни один пациент не требовал оперативного лечения.

Спонтанные геморрагии в мягкие ткани до пандемии SARS-CoV-2 были достаточно редким явлением [21], в основном, связанным с травмами, в результате хирургических вмешательств, нарушения свертывания крови, гематологических заболеваний. Многие авторы отмечают увеличение частоты развития СГ при COVID-19, указывают на триггерный механизм в их развитии и связывают с гепарин-индуцированной коагулопатией, критическими состояниями (сепсис, цитокиновый шторм). В качестве дополнительного звена патологического процесса рассматривается непосредственное цитопатическое воздействие SARS-CoV-2 на эндотелий с развитием его повреждения.

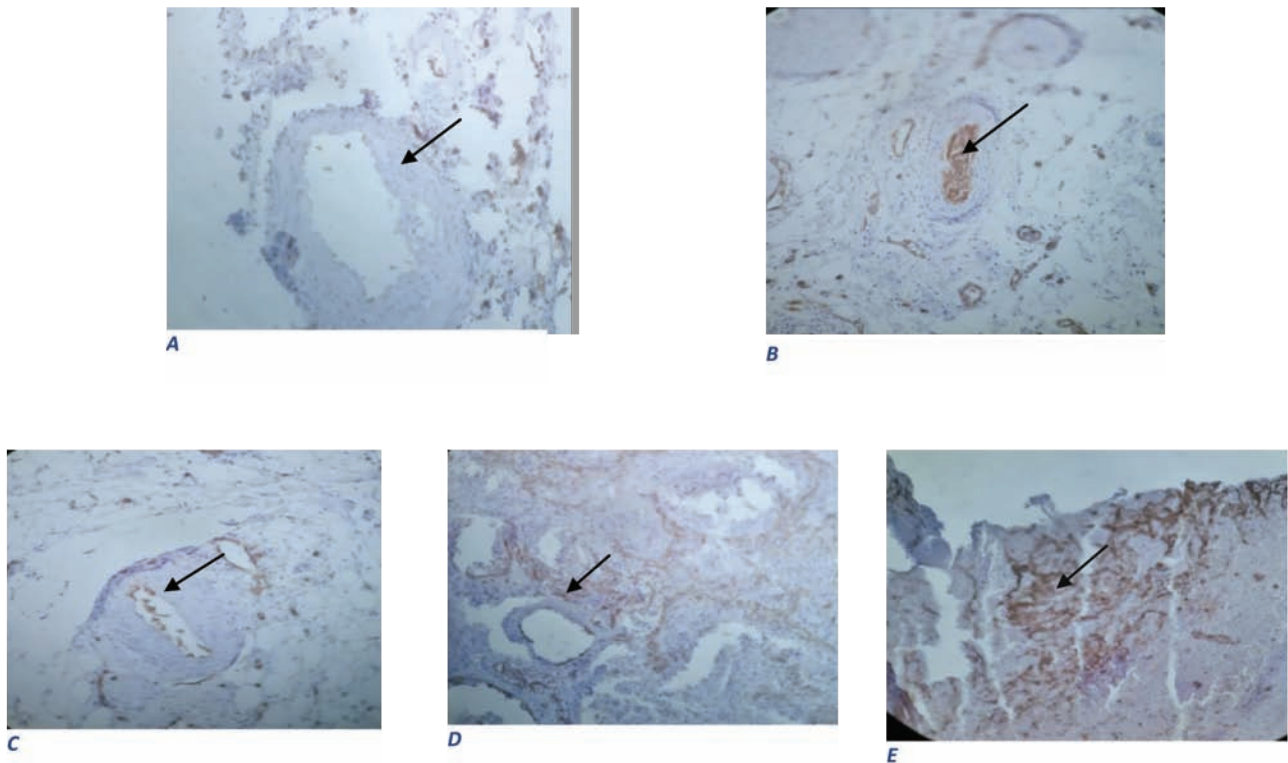


Рис. 5. Иммуногистохимическое исследование с окрашиванием моноклональными антителами к CD 31 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелиоцитов. На иммуногистограммах окрашенный в коричневый цвет эндотелий указан стрелками: А — стенка сосуда, полностью лишённая эндотелия; В — в просвете сосуда эндотелиальный тромб; С — множественный десквамированный эндотелий в просвете сосуда; D — внутренняя выстилка сосуда, частично лишённая эндотелия; E — множественные десквамированные эндотелиальные клетки за пределами сосудистой стенки, находятся в межклеточном пространстве

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что с высокой достоверностью ($p < 0,05$) развитие хирургических геморрагических осложнений COVID-19 коррелировало с повышением МНО, снижением ПТИ, наличием ХОБЛ, а также развитием газового синдрома и сепсиса. При иммуногистохимическом исследовании с использованием моноклональных антител к CD31 и CD34 рецепторам, экспрессируемым на поверхности эндотелия, выявлена альтерация монослоя эндотелия, способствующая возникновению геморрагического события. Таким образом, можно предположить, что увеличение частоты развития желудочно-кишечных кровотечений и спонтанных геморрагий в мягкие ткани различных анатомических локализаций у больных COVID-19 может быть связано с прямым цитопатическим действием вируса SARS-CoV-2 на эндотелиоциты (деструкция сосудистой стенки вследствие деградации эндотелиального слоя), что определяет формирование единого патогенетического механизма развития геморрагий при COVID-19.

Литература

1. Патология пищеварительной системы, ассоциированная с инфекцией SARS-CoV-2 / Е.В. Мороз [и др.] // Медицинский вестник ГВКГ им. Н.Н. Бурденко. — 2021. — № 1(3). — С. 26–36.
2. Согласованная экспертная позиция по диагностике и лечению фульминантного миокардита в условиях пандемии COVID-19 / О.Ш. Ойноткинова [и др.] // Вестник российской академии медицинских наук. — 2020. — № 75(5). — С. 414–425. — DOI:10.15690/vramn1433.
3. Патологическая анатомия COVID-19: опыт 2000 аутопсий / О.В. Зайратьянц [и др.] // Сугебная медицина. 2020. — № 6(4). — С. 10–23. — DOI: 10.19048/fm340.
4. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a metaanalysis / M.C. Wong [et al.] // J. Infect. 2020. — Vol. 81. — P. 31–38.
5. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng [et al.] // Cell MollImmunol. 2020. — Vol. 17. — N5. — P. 533–535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2.
6. Патоморфологические и молекулярно-биологические аспекты повреждения кровеносных сосудов при COVID-19 / И.Э. Есауленко [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. — 2020. — Т. 9, № 4. — С. 9–18. — DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-9-18.
7. Wichmann, D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19 // Journal of Anatomy and Histopathology. 2020. — Vol. 9. — Is. 18. — P. 1030. DOI: 10.7326/120-1206.

8. Спонтанные гематомы при COVID-19: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение / М.В. Нагибина [и др.] // Клиническая медицина. 2021. — № 99 (9-10). — С. 540–547. — DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547.

9. Сергеенко, И.В. Дислипидемия, атеросклероз и ишемическая болезнь сердца / И.В. Сергеенко, А.А. Аншелес, В.В. Кухарчук // ПатиСС. — 2020. — С. 302. — DOI: 978-5-90363-366-1.

10. Взаимосвязь уровней д-димера и фактора Виллебранда с развитием желудочно-кишечных кровотечений у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (по данным регистра длительной антитромботической терапии REGATA-1) / О.О. Шахматова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2021. — Т. 20, № 7. — С. 67–76. — DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3022.

11. Роль эндотелиопатии в геморрагических осложнениях при COVID-19 / Д.А. Гусев [и др.] // Журнал инфектологии. — 2023. — Т. 15, № 2. — С. 46–49.

12. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции различного генеза / А.И. Инжутова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — Т. 96, № 5. — С. 85–88.

13. Частота эрозивно-язвенных дефектов и язвенных кровотечений гастродуоденальной зоны у больных с инфекцией COVID-19 / Н.Н. Буторин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2022. — № 201(5). — С. 5–11. — DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-5-11.

14. Analysis of Digestive Endoscopic Results During COVID-19 / K. Huang [et al.] // J. Transl. Int Med. 2021. — Vol.9. — P. 38–42. DOI: 10.2478/jtim-2021–0006.

15. Тромботические и геморрагические осложнения у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 / М.В. Бычинин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. — 2022. — № 2. — С. 24–32.

16. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19 / R. Patell [et al.] // J. Thromb. Haemost. 2020. — Vol. 18. — Is. 9. — P. 2349–2357. DOI: 10/1111/jth.15018.

17. Спонтанная забрюшинная гематома у пациентов с COVID-19: первый клинический опыт / В.В. Стрижелецкий [и др.] // Эндоскопическая хирургия. — 2021. — № 27 (5). — С. 42–47.

18. Spontaneous giant rectus sheath hematoma in patients with COVID-19: two case reports and literature review / B. Nematihonar [et al.] // Int. J. Emerg. Med. 2021. — Vol. 14. — Is. 1. — P. 40. DOI: 10.1186/s12245-021-00366-5.

19. Иммуногистохимическая оценка фактора Виллебранда и CD31 в интима коронарных артерий в ранние сроки после стентирования / С.С. Тодоров [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2024. — № 1. — С. 23.

20. Липницкий, Е.М. Причины рецидива язвенного гастродуоденального кровотечения / Е.М. Липницкий, А.В. Алекберзаде, М.Р. Гасанов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. — 2017. — № 3. — С. 4–10. — DOI: 10.17116/hirurgia201734-10.

21. Эндоваскулярный гемостаз при спонтанном забрюшинном кровотечении / М.Н. Каминский [и др.] // Сибирский медицинский журнал. — 2019. — Т. 157, № 2. — С. 57–60. — DOI: 10.34673/ismu.2019.156.1.013.

References

1. Patologiya pishchevaritel'noj sistemy, associirovannaya s infekciej SARS-CoV-2 / E.V. Moroz [i dr.] // Medicinskij vestnik GVKG im. N.N. Burdenko. 2021. — № 1(3). — S. 26-36.

2. Soglasovannaya ekspertnaya poziciya po diagnostike i lecheniyu ful'minantnogo miokardita v usloviyah pandemii COVID-19 / O.Sh. Ojnotkinova [i dr.] // Vestnik rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2020. — 75(5). — S. 414 – 425. DOI:10.15690/vramn1433.

3. Patologicheskaya anatomiya COVID-19: opyt 2000 autopsij / O.V. Zajrat'yanc [i dr.] // Sudebnaya medicina. 2020. — 6(4). — S. 10–23. DOI: 10.19048/fm340.

4. Detection of SARS-CoV-2 RNA in fecal specimens of patients with confirmed COVID-19: a metaanalysis / M.C. Wong [et al.] // J. Infect. 2020. — Vol. 81. — P. 31 – 38.

5. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients / M. Zheng [et al.] // Cell Mollmmunol. 2020. — Vol. 17. — N5. — R. 533–535. DOI: 10.1038/s41423-020-0402-2.

6. Patomorfologicheskie i molekulyarno-biologicheskie aspekty povrezhdeniya krovenosnyh sudov pri COVID-19 / I.E. Esaulenko [i dr.] // Zhurnal anatomii i gistopatologii. 2020. — Т. 9. — № 4. — С. 9-18. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-4-9-18.

7. Wichmann, D. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19 // Journal of Anatomy and Histopathology. 2020. — Vol. 9. — Is. 18. — P. 1030. DOI: 10.7326/120-1206.

8. Spontannye gematomy pri COVID-19: prichiny vozniknoveniya, klinika, diagnostika i lechenie / M.V. Nagibina [i dr.] // Klinicheskaya medicina. 2021. — № 99 (9-10). — С. 540-547. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-9-10-540-547.

9. Sergeenko, I.V. Dislipidemiya, ateroskleroz i ishemicheskaya bolezn' serdca / I.V. Sergeenko, A.A. Ansheles, V.V. Kухарчук // PatiSS. 2020. — С. 302. DOI: 978-5-90363-366-1.

10. Vzaimosvyaz' urovnej d-dimera i faktora Villebrandta s razvitiem zheludochno-kishechnykh krvotochenij u pacientov so stabil'noj ishemicheskoy bolezn'yu serdca (po dannym registra dlitel'noj antitromboticheskoy terapii REGATA-1) / O.O. Shahmatova [i dr.] // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2021. — Т. 20. — № 7. — С. 67-76. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-3022.

11. Rol' endoteliopatii v gemorragicheskikh oslozhneniyah pri COVID-19 / Gusev D.A. [i dr.] // Zhurnal infektologii. 2023. — Т. 15. — № 2. — С. 46-49.

12. Molekulyarno-kletochnye mekhanizmy endotelial'noj disfunkcii razlichnogo geneza / A.I. Inzhutova [i dr.] // Sibirskij medicinskij zhurnal. 2010. — Т. 96. — № 5. — С. 85-88.

13. Chastota erozivno-yazvennykh defektov i yazvennykh krvotochenij gastroduodenal'noj zony u bol'nykh s infekciej COVID-19 / N.N. Butorin [i dr.] // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2022. — 201(5). — С. 5–11. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-201-5-5-11.

14. Analysis of Digestive Endoscopic Results During COVID-19 / K. Huang [et al.] // J. Transl. Int Med. 2021. — Vol.9. — P. 38–42. DOI: 10.2478/jtim-2021–0006.

15. Tromboticheskie i gemorragicheskie oslozhneniya u pacientov s tyazhelym i krajne tyazhelym techeniem COVID-19 / M.V. Bychinin [i dr.] // Anesteziologya i reanimatologiya. 2022. — № 2. — С. 24–32.

16. Incidence of thrombosis and hemorrhage in hospitalized cancer patients with COVID-19 / R. Patell [et al.] // J. Thromb. Haemost. 2020. — Vol. 18. — Is. 9. — P. 2349–2357. DOI: 10/1111/jth.15018.

17. Spontannaya zabryushinnaya gematoma u pacientov s COVID-19: pervyj klinicheskij opyt / V.V. Strizheleckij [i dr.] // Endoskopicheskaya hirurgiya. 2021. — № 27 (5). — С. 42–47.

18. Spontaneous giant rectus sheath hematoma in patients with COVID-19: two case reports and literature review / B. Nematihonar [et al.] // Int. J. Emerg. Med. 2021. — Vol. 14. — Is. 1. — P. 40. DOI: 10.1186/s12245-021-00366-5.

19. Immunogistohimicheskaya ocenka faktora Villebranda i CD31 v intime koronarnyh arterij v rannie sroki posle stentirovaniya / S.S. Todorov [i dr.] // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2024. — № 1. — S. 23.

20. Lipnickij, E.M. Prichiny recidiva yazvennogo gastroduodenal'nogo krvotечeniya / E.M. Lipnickij, A.V. Ale-

kberzade, M.R. Gasanov // *Hirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2017. — № 3. — S. 4-10. DOI: 10.17116/hirurgia201734-10.

21. Endovaskulyarnyj gemostaz pri spontannom zabryushinno krovotечenii / M.N. Kaminskij [i dr.] // *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2019. — Т. 157. — № 2. — S. 57-60. DOI: 10.34673/ismu.2019.156.1.013.

Авторский коллектив:

Мегведев Константин Валерьевич — главный хирург Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; доцент кафедры факультетской хирургии имени профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, к.м.н.; тел.: +7-921-641-88-62, e-mail: meddoc76@yandex.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий кафедрой инфекционных болезней Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-950-80-25, e-mail: gusevden-70@mail.ru

Цинзерлинг Всеволод Александрович — руководитель городского центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; заведующий НИО патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-320-34-42, e-mail: zinserling@yandex.ru

Протченков Михаил Александрович — профессор кафедры факультетской хирургии имени профессора А.А. Русанова Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета; заместитель главного врача по хирургии Городской больницы № 26, д.м.н., доцент; тел.: +7-911-913-67-98, e-mail: cooperit@mail.ru

Семенова Наталья Юрьевна — биолог городского центра инфекционной патологии Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина; старший научный сотрудник отдела патоморфологии Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, к.б.н.; тел.: +7-904-607-14-48, e-mail: natyciel87@gmail.com

Евстропов Виталий Сергеевич — врач-хирург Городской больницы № 33; тел.: +7-921-347-21-80, e-mail: evstrop98@mail.ru



TRAVELER-RELATED MOBILE APPLICATION FOR INFECTIOUS DISEASE SELF-MONITORING

Farindira Vesti Rahmasari¹, Cahya Damarjati², Dita Ria Selvyana³, Mallika Imwong⁴, Andhika Sahadewa⁵

¹Department of Parasitology, School of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Indonesia

²Department of Information Technology, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Indonesia

³Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Universitas Muhammadiyah Yogyakarta, Indonesia

⁴Department of Molecular Tropical Medicine and Genetics, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, 420/6 Ratchawithi Road, Ratchathewi, Bangkok 10400. Thailand

⁵Civil engineering, faculty of civil and environmental engineering, Institut Teknologi Bandung, Indonesia

Мобильное приложение путешественников для самоконтроля инфекционных заболеваний

Фарира Вести Рахмасари¹, Кахья Дамарджати², Дита Риа Сельвяна³, Малика Имвонг⁴, Андхика Сахадева⁵

¹Кафедра паразитологии, Медицинская школа, Факультет медицины и медицинских наук, Университет Мухаммадии Джокьякарта, Индонезия

²Кафедра информационных технологий, Университет Мухаммадии Джокьякарта, Индонезия

³Кафедра внутренней медицины, Факультет медицины и медицинских наук, Университет Мухаммадии Джокьякарта, Индонезия

⁴Кафедра молекулярной тропической медицины и генетики, Факультет тропической медицины, Университет Махидол, Бангкок, Таиланд

⁵Кафедра гражданского строительства, Факультет гражданского и экологического строительства, Технологический институт Бандунга, Индонезия

Abstract

Traveler apps for mobile devices such as smartphones are becoming more widely available. This study aimed to identify traveler infectious disease self-monitoring implementation strategies on a mobile application. It analyzed 73 journals from the PubMed database using the descriptive-analytic method. The records used in this exploration study were those released between 2018 and 2023 that were collected based on the keywords "travelers' application," or "infectious disease". Data analysis was conducted using the VOS viewer software analytical tools.

According to the findings, studies on traveler application domination with pandemic COVID-19 travel apps used. The study on mobile applications for traveler applications on infectious disease revealed four clusters of dominant themes: information about the COVID-19 outbreak, application related to diagnosis for travelers, measurement community mortality and risk, and respondent risk assessment. This study also looked at research patterns throughout time. Current research themes concern travel risk applications that can raise people's knowledge of endemic areas, health risk avoidance, and early identification of infectious illness signs to recommend beginning management. Through bibliometric analysis and network visualization, the researchers summarized current developments in infectious disease for traveler's research to shed light on their research frontier, trends, and hot themes. These findings could be useful for future research and views in this quickly evolving subject.

Резюме

Приложения для мобильных устройств, предназначенные для использования во время выезда в различные географические зоны, становятся все более доступными. Целью данного исследования было определение основных стратегий, используемых в мобильных приложениях, разработанных с целью снижения риска заражения инфекционными заболеваниями среди путешественников. Для этого был проведен анализ 73 журналов из базы данных PubMed с применением описательно-аналитического метода. В исследование включены записи, опубликованные в период с 2018 по 2023 г., собранные по ключевым словам «Приложение для путешественников» или «Инфекционные заболевания». Анализ данных проводился с помощью аналитических инструментов программы VOS viewer.

Учитывая события анализируемого в нашем исследовании периода, приложения, вошедшие в исследование, в основном были связаны с контролем распространения SARS-CoV-2-инфекции. Было выделено 4 основных тематических кластера приложений: получение и распространение информации о вспышке COVID-19, приложения для самодиагностики заболевания среди пользователей, оценка смертности и риска в конкретных сообществах, а также оценка индивидуального риска. Также была рассмотрена динамика паттерна существующих исследований с течением времени. Актуальные темы исследований включают приложения для оценки рисков

Key words: *developments in infectious disease; mobile devices; traveler apps; VOS viewer.*

Introduction

Thus, the present work provides a bibliometric analysis of the progress made in traveller infectious disease self-monitoring research. It aims to evaluate the strength and prominence of scientific research issues on this new phenomenon, explicitly focusing on traveller infectious disease self-monitoring. To support advanced prospective research ideas and offer recommendations for creating traveller infectious disease self-monitoring applications, this article intends to provide primary data, identify traveller infectious disease self-monitoring strategies on a mobile application, and so forth.

The practice of travel medicine is crucial in the prevention and management of diseases that are associated with travel. Travel medicine in Europe encompasses a broad range of recommendations at both national and municipal levels. It is overseen by a varied group of healthcare professionals, such as nurses, general practitioners, travel clinics, and chemists [1]. Ensuring travelers health relies on preventative measures such as immunizations, prophylaxis, travel safety information, insect bite prevention, and other strategies. Equally important is the guardians against illness and in monitoring imported diseases linked to travel. Travel medicine must adapt to the evolving environment of travel, which includes a growth in both the quantity and variety of travelers, as well as the expansion of locations [2].

According to this analysis, privacy emerges as the foremost ethical concern for travel medical applications. This can be partially attributed to the worries of researchers and developers on adherence to privacy and security rules. These worries are valid, as there is a lack of explicit ethical norms and data governance on a global scale. With the exception of the General Data Protection Regulation in Europe, there are currently no universally established minimum worldwide criteria for the keeping and sharing of personal data for secondary purposes how the general data [3]. Medical

при путешествиях, которые могут повысить осведомленность людей о эндемичных районах, предотвращение рисков для здоровья и раннее выявление признаков инфекционных заболеваний для раннего начала лечения. С помощью библиометрического анализа и методики визуализации сетей мы обобщили текущие достижения в сфере выявления и контроля инфекционных заболеваний у путешественников, чтобы выделить текущие тренды, тенденции и актуальные задачи данного направления. Полученные результаты могут быть полезны для грядущих исследований в рассмотренной предметной области.

Ключевые слова: *разработки в области инфекционных болезней, мобильные устройства, приложения для путешественников, VOS viewer.*

travel applications, like any health apps, are required to adhere to the privacy laws of each specific nation [4]. It shown that placing trust in the organizations responsible for creating and executing health applications helps alleviate user concerns regarding the security and confidentiality of their data [5]. Another factors influence the utilization of these apps such as age, language proficiency, health literacy, and residing in a lower-middle-income nation [6][7]. The presence of selection bias, caused by the diversity in mobile phone ownership or user proficiency with mobile technology, has a direct impact on the quality of data. This might lead to inaccurate or deceptive feedback for users, which is especially troublesome for travel medical applications, as it involves the health of the users [8].

In recent years, there has been a significant increase in the quantity and variety of health apps. These advancements include applications designed for leprosy screening [3], TB treatment [4], HIV prophylaxis adherence [5], as well as a range of apps for COVID tracking and reporting [6,7]. Additionally, there exist applications specifically designed for monitoring and tracking outbreaks. However, the majority of these applications concentrate solely on one particular illness, such as influenza, or exclusively serve the needs of healthcare professionals [8]. The smartphone application was created in the prevention of influenza-like diseases (3) to implement lifestyle improvements during Hajj. This feature ensures compliance and provides a user-friendly interface with the program. The program was specifically built to operate offline, enabling convenient usage. The application is now undergoing copyright and patent procedures [8]. Some applications prioritize addressing the risks and behaviors of travelers related to diseases that are not caused by infections [9] [10].

The development of questionnaire to assist travellers in mitigating the risk of developing COVID-19 by methodical preparation. This questionnaire aims to

precisely characterise the hazards involved and suggest optimal strategies to minimise them. This questionnaire as a baseline to develop a tool for reviewing local and national COVID-19 guidelines. Additionally, it is unlikely to require regular updates in order to accurately estimate the danger of travel. Providing the detailed for users, the participants were presented with a brochure detailing the mobile app. The brochure included information on the app's objectives, key features and functions, benefits, screenshots of the app interfaces, supported platforms, and the app's name for downloading from the Google Play or App Store [18].

As a result, this study provides a bibliometric overview of the developments in infectious disease self-monitoring mobile application. With a clear focus on traveller self-monitoring. It aims to evaluate the strength and prominence of research subjects around this new phenomenon in the scientific community. This paper aims to present primary data, identify techniques for implementing traveller self-monitoring on a mobile application to use advanced research ideas, and offer suggestions for creating applications for traveller infectious disease self-monitoring.

Method

This research approach applied a qualitative literature review study. Research data were collected by searching the PubMed database (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), an internationally recognized database of peer-reviewed journals. The keywords were "traveller application," or "infectious disease" ap-

plied to the Pubmed database with publication dates from 2018 until 2023.

All data were taken during the same period, November 2023, to eliminate the bias caused by the increase in the database. The steps taken in this investigation are depicted in Figure 1 to give a clear picture of the study conducted. The step of collecting data was based on Nobanee et al. study [24]. Data was exported to RIS file format to distribute research map information. Then, the bibliometric leadership map was determined using two types of analysis: Pubmed menu search results analysis and VOS viewer software analysis (Figure 1).

Pubmed search results were analysed using the descriptive method based on the year of publication, co-occurrence of research theme, and research topic. The collected data was refined several times to obtain the best information related to traveller mobile app. The VOS viewer software was also used to map the most prevalent terms when examining traveller related mobile app for infectious disease—the title or author keyword used as the basis for the traveller self-monitoring context.

The researchers employed mixed citations for the bibliometric investigation and sorted the dimensions of analysis and units using bibliometric searches. Co-authorships, which aided in analyzing the social structure of the study field, co-occurrences to understand the document set patterns that support the research, and a bibliographic coupling that employed multiple references shared by two documents as a comparative measure were among the citations.

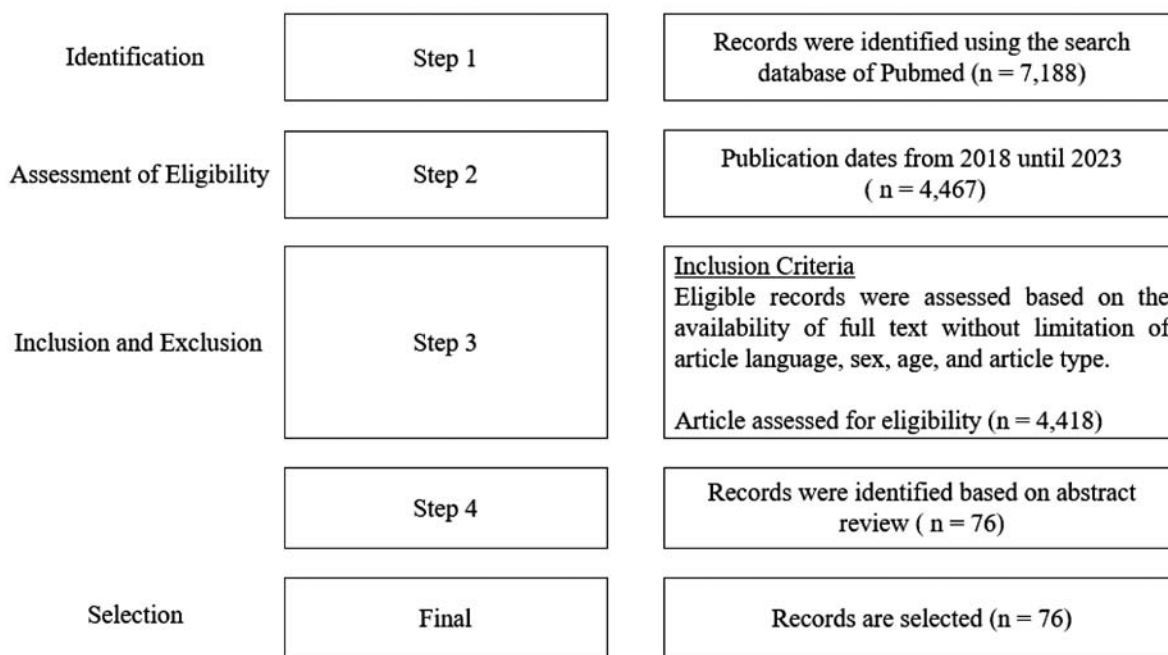


Fig. 1. The steps of searching selecting articles

Result and Discussion

3.1. Publication by Year

In Figure 2, complete bibliometric research was led using the VOS viewer software and PubMed. The analysis of this study contained 73 documents from the year 2018 to 2023. Figure 2 also illustrates the annual trend in publications related to traveller application. Data for this study were collected from 2018 to 2023. In the previous years, research studies on traveller application have shown an increase in trend of the number of articles, especially in 2022.

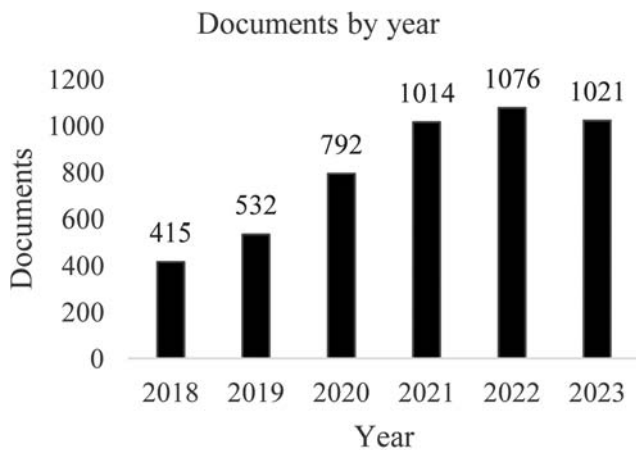


Fig. 2. Publication by year

Besides the number of publications each year, this study also analyses the trends of research topics in this area. The most significant trends occurred from 2020 until 2022. In 2020, the trends were about measurement of covid-19 mortality, measurement related application, traveller diagnosis, SARS COV pandemic diagnosis, diagnosis technology and measurement detection technology. Traveller risk application, detection application for community and COVID -19 application detection were examined in 2021. Moreover, in 2022, travel pandemic application and travel application were explained. Trends in 2022 until now have been developing the travel pandemic application and travel application. This shows that study is improving each year (Figure 3 and Figure 4).

3.2 Keyword Analysis

The author's keywords were diagrammed with VOS viewer, a software tool for constructing and visualizing bibliometric networks. Figure 3 presents a network visualization and overlay visualization. The figure applies color coding to show how each cluster's network is visualized. The hues employed in this instance are navy, green, yellow, blue, and purple. The network visualization depicted in Figure 3 represents all publications with underlying themes that frequently appeared in this study. The VOS viewer software found a total of 2949 keywords, 73 of which met the

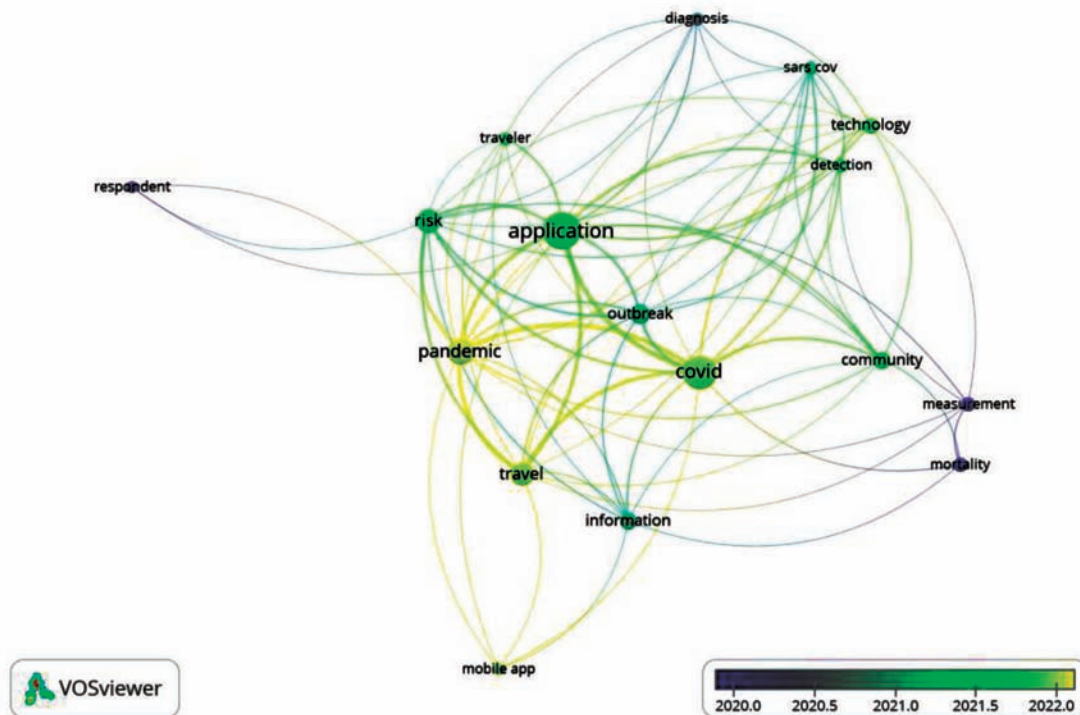


Fig. 3. Network Visualization

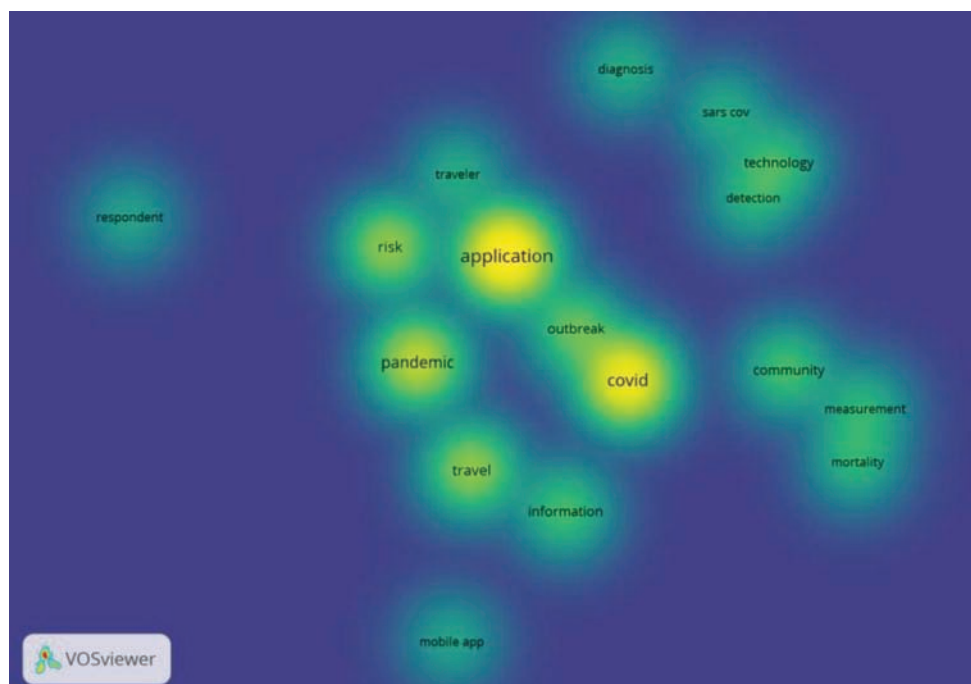


Fig. 4. Density visualization

data analysis criteria from 76 Pubmed-indexed documents published between 2018 and 2023. VOS viewer was used for bibliometric mapping of traveller application, divided into 4 clusters, as shown in Table 1.

Cluster 1 is expected to contain the documents related to topics of interest in covid, information, mobile app, outbreak, pandemic and travel. Meanwhile, application, detection, diagnosis, SARS COV, technology, traveler are located in Cluster 2. Cluster 3 deals with community, measurement, mortality while Cluster 4 relates to respondent, risk. Table 1 can be the key to the theme of each cluster.

The researchers chose two themes that are related to the present study: application related to diagnosis for travelers and respondent risk assessment (Table 2). These two themes are the most similar to this research topic. A reported study by K. Y.-L.Yap et.al., 2020 and J.Wu et.al., 2020 were develop the CoV-SCR web-app as a bottom-up, proactive approach by allowing individuals to maintain a personal log of their close contacts and symptoms on a daily basis. This enables them to provide precise and pertinent information to

healthcare professionals and during the contact tracing process. It offers them a structured method to observe themselves and their families, evaluate their daily routines, and promptly seek medical assistance, if needed. Moreover, this recording technique not only minimizes the healthcare resources required, but also enhances the dependability of contact tracing and can serve as an early detection method for suspected cases. This enables individuals or health authorities to promptly implement interventions such as isolation and medical treatment. Healthcare experts and health authorities will have the ability to access the user's symptoms and close connections through the emails sent by the web-app, with the user's agreement. The CoV-SCR web-app serves as a valuable supplementary public utility tool to augment existing contact tracing applications. It improves the monitoring of community transmission of COVID-19 by enabling users to manually document their close contact details in a tailored manner [11]. In addition to offering contact tracking and symptom monitoring, the CoV-SCR web app combats the infodemic by compiling data on the

Table 1

The clusters of keyword analysis

Cluster	Items	Total	Percentage (%)
Cluster 1	covid, information, mobile app, outbreak, pandemic and travel	6	35.29
Cluster 2	application, detection, diagnosis, SARS COV, technology, traveller	6	35.29
Cluster 3	community, measurement, mortality	3	17.64
Cluster 4	respondent, risk	2	11.7

coronavirus pandemic from reputable sources such as the WHO, national health agencies, and PubMed literature [12].

Research from [13] measured the travel distance of vaccinated individuals using GPS data. The concept of this study using an interrupted time series research design to examine the data from the same person before and after vaccination, which helps reduce the impact of non-time-varying confounders. This study showcases the practicability of gathering large quantities of geolocation data for research purposes and the usefulness of such data in comprehending public health concerns. Another study during pandemic shows the development of a compulsory self-quarantine system that utilizes wearable devices, contact tracking technologies, and AI face recognition. The suggested wearable device may also identify post-vaccination symptoms and collect health data, including heart rate and blood oxygen saturation, from the vaccinated individual. This data can then be used for additional medical interventions and home healthcare monitoring [14]. WhatsApp effectively facilitated the remote management of several patients, thereby eliminating the need for needless hospital visits. Future research necessitates gathering data on patient satisfaction during teleconsultations and promoting the utilization of widely-used social networking programs as alternate means for consultations in a pandemic scenario [15].

Teleorthodontics has proven advantageous for both patients and orthodontists. It has several benefits, such as a decreased likelihood of transmitting infections. In conventional dentistry clinics, ensuring infection control is consistently a priority as it is an exceptional method to increase patient care and boost the availability of dental treatments [16]. Multiple studies in the literature have examined the correlation between the transmission of COVID-19 and the mobility and travel patterns of inhabitants. Beck and Hensher discovered that as individuals get older, their perception of travel danger tends to rise, but this impression diminishes when travel frequency increases [17].

During a situation such as a pandemic, there is a quandary about the gathering of data to align with activity-based travel demand models for emerging behaviors, while also considering the potential hazards of conducting extensive travel surveys within an unpredictable period. Hence, the suggested modeling framework provides a viable approach by adjusting a pre-existing model utilizing a limited-scale benchmarking survey conducted during the epidemic. Furthermore, the agent-based simulation step incorporates behavioral guidelines. This method enables the microstimulator to produce activity-travel patterns that are associated with rules established during the epidemic, such as mandatory student telecommuting. The developing of Contact Tracing Apps (CTA)

enables the country that uses it to recover from the pandemic faster [18], and therefore many countries utilized different technological approaches to design CTA that adapts to their own nations' conditions [19] [20][21][22]. Most existing research on such issues focuses on privacy and security in use, visitors' willingness to use, and public value in use [23, 24].

The findings demonstrated that foreign travel increased steadily between 1999 and 2004, with high-risk travel accounting for 53.4% of all travel and low-risk travel accounting for 46.6% with the highest destination to sub-Saharan Africa (14.9%) [25].

The mobile application prototype that was presented, along with COVID-19 data visualizations, serves as a foundation for developing a practical solution that could be marketed to assist individuals in locating straightforward, organized information regarding current travel restrictions and statistics. Finding a single, well-organized source of information about travel restrictions worldwide is currently challenging [26]

A big data mobile health application, built on a design science framework to preventing and treating health issues related to the Hajj pilgrimage. The most advanced method for tackling health concerns associated to Hajj in the future will be found in our proposed plan for developing and implementing a mobile health application based on big data [27].

In infectious disease model individuals who did not indicate their immunization status, were not up to date with their vaccinations, or were not vaccinated against HPV, 23% (8/35) used the mHealth tool to be vaccinated. The tool's (1) instructional elements and (2) capacity to support tangible vaccination action plans were the main uses by the participants [28]. The collaboration with the healthcare professionals and Ministry of Health officials

The development of the App involved collaboration with healthcare professionals and Ministry of Health officials enabling its usage on both mobile phones and tablet computers. Its user-friendly interface, capacity to automate reports, and its open-source nature, ensuring long-term sustainability. The platform enables offline data capturing in the App, with the option to connect to the internet just for data uploading [29].

Recently, a mobile software application for providing pharmacy information called "Non-Prescription Medicine Mobile Health Application (NMMHA)" was designed and developed [30]. The first version of the software contains two main functions: searching for medicine information and setting time to take medicine. The user satisfaction result shows the proven evidence of the software acceptance; however, some functions were recommended by users during the software testing process. In this second version of the NMMHA, we focused on function adding and improving the mobile software application corresponding to user feedback [31].

Conclusion

Many people have become aware of their health. Mobile applications can also significantly improve environments with limited resources since they make data collecting more simple and thorough [33]. Based on the analysis that was carried out using VOS viewer, the results of clusters and trending topics from the study were obtained. This traveler's mobile app will collect current information from travelers regarding various travel-related illnesses, focusing on symptom monitoring. Ensuring data confidentiality, privacy, and public health are the high concern. The researchers chose two cluster themes related to the present study: application related to diagnosis for travelers and respondent risk assessment. These two themes are the most similar to this research topic. Most of the research related to these themes aims to identify travel risk applications that can raise people's knowledge of endemic areas, health risk avoidance, and early identification of infectious illness signs to recommend beginning management. Through bibliometric analysis and network visualization, the researchers summarized current developments in infectious disease for traveler's research to shed light on their research frontier, trends, and hot themes. These findings could be useful for future research and views in this quickly evolving subject. Based on the results of this research, the authors recommend, for future research, the development of an infectious disease travelers' mobile application that helps people self-monitor and report their traveler behavior.

References

1. Department of Health Policy and Administration, Faculty of Public Health, Universitas Indonesia, H. Sudirman, A. Bachtiar, and Department of Health Policy and Administration, Faculty of Public Health, Universitas Indonesia, "A Systematic Review on Travel Medicine Practice to Control Transmission of Communicable Diseases," in *Promoting Population Mental Health and Well-Being*, Masters Program in Public Health, Universitas Sebelas Maret, Feb. 2019, pp. 101 – 109. doi: 10.26911/theicph.2019.01.26.
2. S. Wendt, D. Beier, D. Paquet, H. Trawinski, A. Fuchs, and C. Lübbert, "Medical Advice for Travelers," *Deutsches Ärzteblatt international*, May 2021, doi: 10.3238/arztebl.m2021.0127.
3. J. Kaye et al., "Including all voices in international data-sharing governance," *Hum Genomics*, vol. 12, no. 1, p. 13, Mar. 2018, doi: 10.1186/s40246-018-0143-9.
4. A. Farnham, M. Rösli, U. Blanke, E. Stone, C. Hatz, and M. A. Puhon, "Streaming data from a smartphone application: A new approach to mapping health during travel," *Travel Med Infect Dis*, vol. 21, pp. 36–42, 2018, doi: 10.1016/j.tmaid.2017.11.005.
5. I. D. G. Satrya, T. S. Kaihatu, and L. P. Budidharmanto, "The Development Ideas for Travel Applications Featuring Three Tourism Objects in Indonesia," *ijss*, vol. 4, no. 3, pp. 455–465, Aug. 2023, doi: 10.52728/ijss.v4i3.867.
6. S. Lai, A. Farnham, N. W. Ruktanonchai, and A. J. Tatem, "Measuring mobility, disease connectivity and individual risk: a review of using mobile phone data and mHealth for travel medicine," *J Travel Med*, vol. 26, no. 3, p. taz019, May 2019, doi: 10.1093/jtm/taz019.
7. D. Sethia, D. Gupta, and H. Saran, "Smart health record management with secure NFC-enabled mobile devices," *Smart Health*, vol. 13, p. 100063, Aug. 2019, doi: 10.1016/j.smhl.2018.11.001.
8. S. M. Wood et al., "The application of spatial measures to analyse health service accessibility in Australia: a systematic review and recommendations for future practice," *BMC Health Serv Res*, vol. 23, no. 1, p. 330, Apr. 2023, doi: 10.1186/s12913-023-09342-6.
9. M. D. Goni et al., "Impact of a Health Education Intervention on the Incidence of Influenza-Like Illnesses (ILI) During Hajj via Smartphone Application," *J Immigrant Minority Health*, vol. 25, no. 4, pp. 870–881, Aug. 2023, doi: 10.1007/s10903-022-01443-4.
10. J. L. Mothershead et al., "A Universal Travel Risk Assessment Questionnaire: Travel Assessment During COVID-19 Pandemic and Endemicity," *Military Medicine*, vol. 188, no. 7–8, pp. e2606 – e2614, Jul. 2023, doi: 10.1093/milmed/usac261.
11. K. Y.-L. Yap and Q. Xie, "Personalizing symptom monitoring and contact tracing efforts through a COVID-19 web-app," *Infect Dis Poverty*, vol. 9, no. 1, p. 93, Dec. 2020, doi: 10.1186/s40249-020-00711-5.
12. J. Wu, J. Wang, S. Nicholas, E. Maitland, and Q. Fan, "Application of Big Data Technology for COVID-19 Prevention and Control in China: Lessons and Recommendations," *J Med Internet Res*, vol. 22, no. 10, p. e21980, Oct. 2020, doi: 10.2196/21980.
13. V. Nguyen et al., "Tracking Changes in Mobility Before and After the First SARS-CoV-2 Vaccination Using Global Positioning System Data in England and Wales (Virus Watch): Prospective Observational Community Cohort Study," *JMIR Public Health Surveill*, vol. 9, p. e38072, Mar. 2023, doi: 10.2196/38072.
14. W. J. Lim and N. M. Abdul Ghani, "COVID-19 Mandatory self-quarantine wearable device for authority monitoring with edge AI reporting & flagging system," *Health Technol.*, vol. 12, no. 1, pp. 215 – 226, Jan. 2022, doi: 10.1007/s12553-021-00631-w.
15. S. Malwade et al., "Telemedicine in Your Pocket: An Alternative Teleconsultation Tool in a Pandemic and in Resource-Poor Settings," *Telemedicine and e-Health*, vol. 28, no. 8, pp. 1215 – 1219, Aug. 2022, doi: 10.1089/tmj.2021.0443.
16. K. Homsy et al., "The use of teleorthodontics during the COVID-19 pandemic and beyond – perspectives of patients and providers," *BMC Oral Health*, vol. 23, no. 1, p. 490, Jul. 2023, doi: 10.1186/s12903-023-03215-4.
17. M. J. Beck and D. A. Hensher, "Insights into the impact of COVID-19 on household travel and activities in Australia – The early days under restrictions," *Transport Policy*, vol. 96, pp. 76–93, Sep. 2020, doi: 10.1016/j.tranpol.2020.07.001.
18. X. Jiang and A. E. Mohamed, "The insufficiency of the Malaysian contact tracing app from the perspective of Chinese tourists: preparing for international tourism in the post-COVID-19 world," *Heliyon*, vol. 8, no. 12, p. e12154, Dec. 2022, doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e12154.
19. B. Howell and P. H. Potgieter, "A tale of two contact-tracing apps – comparing Australia's CovidSafe and New Zealand's NZ Covid Tracer," *DPRG*, vol. 23, no. 5, pp. 509–528, Nov. 2021, doi: 10.1108/DPRG-06-2020-0075.
20. A. Urbaczewski and Y. J. Lee, "Information Technology and the pandemic: a preliminary multinational analysis of the impact of mobile tracking technology on the COVID-19 contagion control," *European Journal of Information Systems*, vol. 29, no. 4, pp. 405–414, Jul. 2020, doi: 10.1080/0960085X.2020.1802358.
21. S. Altmann et al., "Acceptability of App-Based Contact Tracing for COVID-19: Cross-Country Survey Study," *JMIR Mhealth Uhealth*, vol. 8, no. 8, p. e19857, Aug. 2020, doi: 10.2196/19857.

22. T. M. Yasaka, B. M. Lehrich, and R. Sahyouni, "Peer-to-Peer Contact Tracing: Development of a Privacy-Preserving Smartphone App," *JMIR Mhealth Uhealth*, vol. 8, no. 4, p. e18936, Apr. 2020, doi: 10.2196/18936.
23. P. Gerli, "Beyond contact-tracing: The public value of eHealth application in a pandemic," *Government Information Quarterly*, 2021.
24. S. Park, G. J. Choi, and H. Ko, "Privacy in the Time of COVID-19: Divergent Paths for Contact Tracing and Route-Disclosure Mechanisms in South Korea," *IEEE Secur. Privacy*, vol. 19, no. 3, pp. 51–56, May 2021, doi: 10.1109/MSEC.2021.3066024.
25. L. Valerio, O. Martínez, M. Sabrià, M. Esteve, L. Urbiztondo, and C. Roca, "High-Risk Travel Abroad Overtook Low-Risk Travel from 1999 to 2004: Characterization and Trends in 2,622 Spanish Travelers," *Journal of Travel Medicine*, vol. 12, no. 6, pp. 327–331, Mar. 2006, doi: 10.2310/7060.2005.12605.
26. B. Sawik and J. Plonka, "Project and Prototype of Mobile Application for Monitoring the Global COVID-19 Epidemiological Situation," *IJERPH*, vol. 19, no. 3, p. 1416, Jan. 2022, doi: 10.3390/ijerph19031416.
27. I. Alharbi, B. Alyoubi, Md. R. Hoque, and N. Almazmomi, "Big Data Based m-Health Application to Prevent Health Hazards: A Design Science Framework," *Telemedicine and e-Health*, vol. 25, no. 4, pp. 326–331, Apr. 2019, doi: 10.1089/tmj.2018.0063.
28. H. B. Fontenot et al., "Mobile App Strategy to Facilitate Human Papillomavirus Vaccination Among Young Men Who Have Sex With Men: Pilot Intervention Study," *J Med Internet Res*, vol. 22, no. 11, p. e22878, Nov. 2020, doi: 10.2196/22878.
29. L. Mugenyi, R. N. Nsubuga, I. Wanyana, W. Muttamba, N. M. Tumwesigye, and S. H. Nsubuga, "Feasibility of using a mobile App to monitor and report COVID-19 related symptoms and people's movements in Uganda," *PLoS ONE*, vol. 16, no. 11, p. e0260269, Nov. 2021, doi: 10.1371/journal.pone.0260269.
30. O. Thinnukool, P. Khuwuthyakorn, and P. Wientong, "Non-Prescription Medicine Mobile Healthcare Application: Smartphone-Based Software Design and Development Review," *Int. J. Interact. Mob. Technol.*, vol. 11, no. 5, p. 130, Jul. 2017, doi: 10.3991/ijim.v11i5.7123.
31. O. Thinnukool, P. Khuwuthyakorn, and P. Wientong, "Non-Prescription Medicine Mobile Healthcare Application: Smartphone-Based Software Design and Development Review," *Int. J. Interact. Mob. Technol.*, vol. 11, no. 5, p. 130, Jul. 2017, doi: 10.3991/ijim.v11i5.7123.
32. S. R. Stoyanov, L. Hides, D. J. Kavanagh, O. Zelenko, D. Tjondronegoro, and M. Mani, "Mobile App Rating Scale: A New Tool for Assessing the Quality of Health Mobile Apps," *JMIR mHealth uHealth*, vol. 3, no. 1, p. e27, Mar. 2015, doi: 10.2196/mhealth.3422.
33. P. Schlagenhauf et al., "Travel-associated infection presenting in Europe (2008–12): an analysis of EuroTravNet longitudinal, surveillance data, and evaluation of the effect of the pre-travel consultation," *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 15, no. 1, pp. 55–64, Jan. 2015, doi: 10.1016/S1473-3099(14)71000-X.
34. Z. El-Khatib et al., "SMS-based smartphone application for disease surveillance has doubled completeness and timeliness in a limited-resource setting – evaluation of a 15-week pilot program in Central African Republic (CAR)," *Confl Health*, vol. 12, no. 1, p. 42, Dec. 2018, doi: 10.1186/s13031-018-0177-6.
35. N. Hedrich, T. Lovey, E. Kuenzli, G. Epéron, U. Blanke, and P. Schlagenhauf, "Infection tracking in travellers using a mobile app (ITIT): The pilot study," *Travel Medicine and Infectious Disease*, vol. 52, p. 102526, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102526.

Авторский коллектив:

Фаридира Вести Рахмасари — кафедра паразитологии, Медицинская школа, Факультет медицины и медицинских наук, Университет Мухаммадии Джокьякарта, Индонезия; e-mail: farindira.rahmasari@gmail.com

Кахья Дамарджати — кафедра информационных технологий, Университет Мухаммадии Джокьякарта, Индонезия; e-mail: cahya.damarjati@umy.ac.id

Дита Риа Сельвьяна — кафедра внутренней медицины, Факультет медицины и медицинских наук, Университет Мухаммадии Джокьякарта, Индонезия; e-mail: dita.ria@fkik.umy.ac.id

Маллика Имвонг — кафедра молекулярной тропической медицины и генетики, Факультет тропической медицины, Университет Махидол, Бангкок, Таиланд; e-mail: mallika.imw@mahidol.ac.th

Анджика Сахадева — кафедра гражданского строительства, Факультет гражданского и экологического строительства, Технологический институт Бандунга, Индонезия; e-mail: sahadewa_kbe@yahoo.co.uk



КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РЕДКОГО ОСЛОЖНЕНИЯ ИНФЕКЦИОННОГО МОНОНУКЛЕОЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР

И.А. Отмахова¹, О.Л. Соболевская¹, А.С. Белоусова¹, Т.М. Харитоновна¹, В.Д. Шпилевский²

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Россия

² 422-й военный госпиталь, Нижний Новгород, Россия

A clinical case of a rare complication of infectious mononucleosis associated with the Epstein-Barr virus

I.A. Otmakhova¹, O.L. Sobolevskaya¹, A.S. Belousova¹, T.M. Kharitonova¹, V.D. Shpilevsky²

¹ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

² 422 military hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Резюме

Данный клинический случай описывает редкое клиническое осложнение инфекционного мононуклеоза, ассоциированного с вирусом Эпштейна – Барр, у пациента 19 лет. Проанализированы актуальные литературные источники, история болезни, данные обследований и выписной эпикриз пациента. Разрыв селезенки – крайне редкое осложнение, развивающееся у 1% пациентов на фоне инфекции. При этом диагностика осложнения не составляет больших трудностей – необходимо проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости в динамике в случае появления клиники разрыва (особенно важны критические дни болезни – 10–20-й день). Но из-за редкости многие клиницисты забывают о возможности развития данного осложнения. Основной целью работы является привлечение внимания и настороженности к потенциально летальному осложнению инфекционного мононуклеоза.

Ключевые слова: инфекционный мононуклеоз, разрыв селезенки, летальное осложнение.

Введение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – острое инфекционное заболевание, характеризующееся интоксикацией с лихорадкой, поражением печени, селезенки, лимфопролиферативным синдромом: острый тонзиллофарингит, полилимфаденопатия, характерные изменения гемограммы (появление в крови больших атипичных лимфоцитов, являющихся активированными CD8-клетками). ИМ регистрируется преимущественно у детей и лиц молодого возраста [1]. Заболевание встречается повсеместно в виде спорадических случаев, эпидемические вспышки встречаются очень редко. ИМ чаще протекает благоприятно, однако возможно развитие осложнений: миокардит, интерстициальная пневмония, энцефалит, разрыв селезенки, асфиксия (вследствие фаринготонзиллярного отека), паралич черепных нервов, в том числе паралич Белла, менин-

Abstract

This clinical case describes a rare clinical complication of infectious mononucleosis associated with Epstein-Barr virus in a 19-year-old patient. The current literature sources, medical history, examination data and discharge epicrisis of the patient are analyzed. Rupture of the spleen is an extremely rare complication that develops in 1% of patients against the background of infection. At the same time, the diagnosis of the complication is not very difficult – it is necessary to conduct ultrasound of the abdominal organs in dynamics in the event of a rupture clinic (critical days of the disease are especially important – 10-20 days). But due to its rarity, many clinicians forget about the possibility of developing this complication. The main purpose of the work is to attract attention and alertness to the potentially fatal complication of infectious mononucleosis.

Key words: Infectious mononucleosis, rupture of the spleen, fatal complication.

гоэнцефалит, полиневрит, синдром Гийена – Барре, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, синдром мальабсорбции [1, 2]. Спонтанный разрыв селезенки является редким, но потенциально смертельным осложнением ИМ, развивающимся у 1% пациентов на 10–20-й день болезни [3]. По данным систематического обзора Johannes M.A. Totiat et al. (2023), за последние 50 лет была найдена 171 статья по инфекционному мононуклеозу, вызванному вирусом Эпштейна – Барр, документирующие 186 случаев разрыва селезенки и 29 случаев инфаркта селезенки в европейских странах [4]. Авторы статьи показали, что у 84% пациентов с тяжелой степенью тяжести болезни и у 58% пациентов со средней и легкой степенью тяжести болезни была проведена спленэктомия. Безусловно, эти показатели неполные, поскольку далеко не все случаи спонтанного разрыва селезенки

фиксируются в научных публикациях. Но, несмотря на редкую встречаемость этого осложнения, частота летальных исходов в результате разрыва селезенки высокая — от 4,8% до 30% [5–7]. Диагностика разрыва не составляет больших трудностей, и в большинстве случаев диагноз может быть поставлен с помощью ультразвукового исследования. Однако редкая встречаемость, недостаточное количество описанных клинических случаев в литературе снижают настороженность врачей, что приводит к запоздалой диагностике данного осложнения.

Цель исследования — демонстрация клинического случая редкого осложнения инфекционного мононуклеоза — спонтанного разрыва селезенки.

Материалы и методы исследования

Проанализированы данные анамнеза, истории болезни, данные исследований, консультаций и выписной эпикриз пациента.

Клинический случай

Пациент М. 19 лет, заболел остро. На третий день болезни поступил в инфекционное отделение с жалобами на повышение температуры до 39,0°C, боль в горле, сухой кашель, насморк, общую слабость, головную боль. Данные объективного осмотра: состояние средней тяжести, температура 37,8°C, пульс 98 ударов в минуту, ритмичный. АД 110/70 мм рт.ст. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Носовое дыхание затруднено, гнусавый оттенок голоса, слизистая задней стенки глотки, передней небной дужки слева, небных миндалин гиперемирована. Миндалины гипертрофированы с гнойным налетом в лакунах. Углочелюстные лимфоузлы увеличены до 2,0 см, эластичные, болезненные при пальпации. Пальпируются шейные, подмышечные и паховые лимфоузлы до 1,0 см, при пальпации безболезненные. Язык влажный, обложен белым налетом. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется на 1,0 см ниже края реберной дуги по средне-ключичной линии, верхняя перкуторная граница с 5-го ребра. Селезенка пальпируется на 1,0 см ниже реберной дуги, перкуторно верхняя граница с 8-го ребра. Осмотр ЛОР-врача: данных за паратонзиллярный абсцесс нет. Предварительный диагноз: «Лакунарная ангина средней степени тяжести. Инфекционный мононуклеоз?»

По результатам общего анализа крови при поступлении (4-й день болезни): выявляется относительный и абсолютный лимфоцитоз, лейкоцитоз. В биохимическом анализе крови: умеренное повышение активности печеночных трансаминаз, содержания общего билирубина за счет прямой и непрямой фракций.

На 4-й день болезни было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости. Селезенка: увеличена в размерах (12,1×6,8 см), однородной структуры, средней эхогенности. Заключение: умеренная спленомегалия. С учетом результатов ОАК, БАК, данных УЗИ органов брюшной полости диагноз был изменен: инфекционный мононуклеоз, средней степени тяжести. Было назначено лечение: цефтриаксон, реамберин, глюконат кальция, ацикловир.

На 8-й день болезни состояние пациента без ухудшения — средней тяжести, температура оставалась повышенной до 38°C. По результатам объективного обследования по органам — без динамики.

По результатам общего анализа крови на 8-й день болезни выявляется выраженная тромбоцитопения, появление недифференцированных клеток до 30%, тени Боткина — Гумпрехта. Для исключения гематологического заболевания мазок крови был направлен на консультацию гематолога. Заключение гематолога по мазку крови: полиморфизм лимфоидных клеток с выраженной базофильной цитоплазмой; данные результаты указывают на вирусную этиологию заболевания.

На 10-й день болезни были получены положительные результаты серологического исследования на антитела к раннему антигену вируса Эпштейна — Барр IgG, к капсидному белку вируса Эпштейна — Барр IgM, к капсидному белку вируса Эпштейна — Барр IgG.

На 10-й день болезни по данным объективного исследования: состояние средней тяжести, температура 38,5°C. Печень при пальпации на 2,0 см ниже края реберной дуги по среднеключичной линии, перкуторно верхняя граница с 5-го ребра. Селезенка на 2,0 см ниже края реберной дуги, безболезненная, перкуторно с 7-го ребра. Отклонений со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной, мочеполовой систем выявлено не было.

Данные УЗИ органов брюшной полости в динамике на 10-й день болезни: селезенка увеличена в размерах (15,6×6,8×6,4 см), структура однородная, эхогенность средняя. В верхнем полюсе селезенки округлое образование, структура неоднородная с эхогенными включениями, контуры ровные 3,9×2,5 см (рис.). Заключение: спленомегалия; объемное образование селезенки (киста?). Больной был консультирован хирургом. Заключение хирурга: на момент осмотра в хирургическом вмешательстве не нуждается. УЗИ органов брюшной полости в динамике через 10 дней.

УЗИ органов брюшной полости на 21-й день болезни: селезенка 12,4×6,5 см, в верхнем полюсе селезенки округлое образование с эхогенными включениями (нити фибрина), размеры 3,9×3,1 см. Заключение: умеренная спленомегалия, объемное образование селезенки (киста? Организующая



Рис. УЗИ селезенки на 10-й день болезни

яся гематома?). Заключение хирурга: на момент осмотра в хирургическом вмешательстве не нуждается. С учетом динамики УЗИ вышеуказанные изменения в паренхиме селезенки были расценены как спонтанный разрыв селезенки. В схему лечения был добавлен транексам.

На фоне проводимой противовирусной, дезинтоксикационной терапии наблюдается положительная динамика: состояние больного улучшилось, температура нормализовалась, уровень печеночных трансаминаз снизился, в общем анализе крови нормализовалось общее количество лейкоцитов, однако сохранялся относительный лимфоцитоз (табл.). С учетом консультативного заключения хирурга хирургическое вмешательство по поводу разрыва селезенки пациенту не проводилось.

На 23-й день болезни по данным объективного исследования: состояние удовлетворительное, температура 36,6°C, пульс 70 ударов в минуту, ритмичный. АД 110/70 мм рт.ст. Кожные покровы, слизистые чистые, физиологической окраски, носовое дыхание свободное. Все группы лимфатических узлов не увеличены, при пальпации безболезненные. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД 18 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Размеры печени и селезенки по данным перкуссии несколько уменьшились. Пациент был выписан из стационара под наблюдение врача-инфекциониста и хирурга в поликлинику на 23-й день болезни.

Заключительный клинический диагноз: «Инфекционный мононуклеоз, ассоциированный с вирусом Эпштейна – Барр, тяжелой степени тяжести». Осложнения: «Спонтанный разрыв селезенки».

Заключение

Спонтанный разрыв селезенки при инфекционном мононуклеозе является редким осложнением. Вероятность его развития выше у коморбидных пациентов с хронической патологией, детей, спортсменов [8, 9]. При обнаружении гематомы в селезенке без разрыва капсулы и при условии отсутствия необходимости хирургического лечения за рассасыванием гематомы во время пребывания в больнице (при необходимости и амбулаторно после выписки из стационара) следует установить ультразвуковой мониторинг.

Приведенное клиническое наблюдение спонтанного разрыва селезенки подтверждает необходимость повысить внимание врачей-инфекционистов,

Таблица

Результаты общеклинического и биохимического анализа крови пациента в динамике

Лабораторный показатель, единицы измерения	При поступлении пациента	На 8-й день болезни	При выписке пациента
<i>Результаты, общеклинический анализ крови</i>			
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	15,5	12,7	4,7
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	119	80	208
Эритроциты, 10 ¹² /л	4,4	4,5	4,5
Лимфоциты, %	53	53	68
Моноциты, %	12	2	4
Палочкоядерные нейтрофилы, %	9	7	2
Сегментоядерные нейтрофилы, %	26	26	24
<i>Результаты, биохимический анализ крови</i>			
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	459	318	77
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	269	177	42
Билирубин общий, мкмоль/л	37,6	19	15
Билирубин прямой, мкмоль/л	10	5	3
Билирубин не прямой, мкмоль/л	27	14	12

участковых педиатров и терапевтов, врачей общей практики и скорой медицинской помощи в отношении возможных осложнений инфекционного мононуклеоза, особенно при сохраняющейся лихорадке. От своевременной диагностики осложнения зависит правильность врачебной тактики и последующая диспансеризация больного, что может оказывать определяющим в прогнозе заболевания.

Литература

1. Инфекционные болезни: национальное руководство / под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. — (Серия «Национальные руководства»). — DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104. -Библиогр.: 795-803с.- ISBN 978-5-9704-6122-8.
2. Разгуляева, А.В. Современные представления об этиологии, патогенезе, клинике и лечении инфекционного мононуклеоза у детей / А.В. Разгуляев, О.П. Уханова, С.М. Безроднова // Наука. Инновации. Технологии. — 2016. — № 15 (1). — С. 30–34.
3. Charlotte Ruth Baker and sid Kona, «spontaneous splenic rupture in a patient with infectious mononucleosis», *BmJ Case Rep.* 2019; 12(9): e230259.
4. Toti JMA, Gatti B, Hunjan I, Kottanattu L, Faré PB, Renzi S, Bianchetti MG, Milani GP, Lava SAC, Camozzi P. Splenic rupture or infarction associated with Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: a systematic literature review. *Swiss Med Wkly.* 2023 May 17;153:40081. doi: 10.57187/smw.2023.40081. PMID: 37245117.
5. Gatica C, Soffia P, Charles R, Vicentela A. Rotura esplénica espontánea secundaria a mononucleosis infecciosa [Spontaneous splenic rupture secondary to infectious mononucleosis]. *Rev Chilena Infectol.* 2021 Apr;38(2):292-296. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182021000200292. PMID: 34184721. *BMJ Case Rep.* 2017 Jan 24;2017:bcr2016218405. doi: 10.1136/bcr-2016-218405. PMID: 28119438; PMCID: PMC5278331.
6. Kwok AMF. Atraumatic splenic rupture acute Epstein-Barr virus infection: A case report and review of literature. *World J Gastrointest Surg.* 2019 Dec 27;11(12):433-442. doi: 10.4240/wjgs.v11.i12.433. PMID: 31879535; PMCID: PMC6912070.
7. Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2015;390(Pt 1):211-40. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_9. PMID: 26424648; PMCID: PMC4670567.
8. Goltzman G, Nagornov S, Horwitz M, Rapoport MJ. [Epstein-Barr virus infections in adults: a diagnostic challenge]. *Harefuah.* 2000 Apr 16;138(8):640-3, 711. Hebrew. PMID: 10883203.
9. Sylvester JE, Buchanan BK, Paradise SL, Yaeger JJ, Beutler AI. Association of Splenic Rupture and Infectious Mononu-

cleosis: A Retrospective Analysis and Review of Return-to-Play Recommendations. *Sports Health.* 2019 Nov/Dec;11(6):543-549. doi: 10.1177/1941738119873665. Epub 2019 Sep 24. PMID: 31550435; PMCID: PMC6822211.

References

1. Infectious diseases: national guidelines / edited by N. D. Yushchuk, Yu. Ya. Vengerov. — 3rd ed., reprint. and add. — Moscow: GEOTAR-Media, 2021. — (Series "National Guides"). — DOI: 10.33029/9704-6122-8-INB-2021-1-1104 -Bibliogr.: 795-803 p.- ISBN 978-5-9704-6122-8.
2. Razgulyaeva A.V., Ukhanova O. P., Bezrodnova S.M. — Modern ideas about the etiology, pathogenesis, clinic and treatment of infectious mononucleosis in children // *Nauka. Innovation. Technologies.* 2016;15(1):30-34
3. Charlotte Ruth Baker and Sid Kona, "Instantaneous incision of the spleen in a penguin with injectable mononucleosis", *BmJ Clinical Journal*, 2019; 12(9): e230259.
4. Toti Y.M., Gatti B, Hunyan I, Kottanattu L, Fare P.B., Renzi S, Bianchetti M.G., Milani G.P., Lava S.G., Camozzi P. Rupture of the spleen or infarction associated with infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus: a systematic review of the literature. *Swiss Medical Journal Wkly.* 2023, May 17;153:40081. doi: 10.57187/smw.2023.40081. Identification number: 37245117.
5. Gatica S., Soffia P., Charles R., Vicentela A. Spontaneous rupture of the spleen secondary to infectious mononucleosis. An overview of the Chilean infection. 2021, April; 38(2):292-296. Spanish. doi: 10.4067/S0716-10182021000200292. Identification number: 34184721. *BMJ representative on the case*, January 24, 2017;2017:bcr2016218405. doi: 10.1136/bcr-2016-218405. PMID: 28119438; PMCID: PMC5278331.
6. Kwok A.F. Acute infection caused by the Epstein-Barr virus in atraumatic rupture of the spleen: a clinical case and a literature review. *The World Health Organization.* December 27, 2019;11(12):433-442. doi: 10.4240/wjgs.v11.i12.433. PMID: 31879535; PMCID: PMC6912070.
7. Dunmire S.K., Hogquist K.A., Balfour H.H. Infectious mononucleosis. The current issue of the journal *Microbiol Immunol.* 2015;390(Part 1):211-40. doi: 10.1007/978-3-319-22822-8_9. PMID: 26424648; PMCID: PMC4670567.
8. Goltzman G., Nagornov S., Horvitz M., Rapoport M.Y. Infections caused by the Epstein-Barr virus in adults: the problem of diagnosis. *Garefois.* April 2000 16;138(8):640-3, 711. A Jew. Identification number: 10883203.
9. Sylvester J.E., Buchanan B.K., Paradise S.L., Jaeger J. J., Boitler A.I.. The relationship of spleen rupture and infectious mononucleosis: a retrospective analysis and review of recommendations for returning to the game. *Sports health.* November/December 2019;11(6):543-549. doi: 1177/1941738119873665. Epub, September

Авторский коллектив:

Отмахова Ирина Андреевна — доцент кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, к.м.н.; тел.: 8 (906) 360-49-48, e-mail: inf.bol@pimunn.net

Соболевская Оксана Львовна — профессор кафедры инфекционных болезней Приволжского исследовательского медицинского университета, д.м.н.; тел.: 8 (831) 421-50-69, e-mail: Sol5584@yandex.ru

Белюсова Алина Сергеевна — студент V курса лечебного факультета Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: +7-951-909-22-86, e-mail: inf.bol@pimunn.net

Харитонова Татьяна Максимовна — студент V курса лечебного факультета Приволжского исследовательского медицинского университета; тел.: +7-930-695-20-48, e-mail: inf.bol@pimunn.net

Шпилевский Виктор Дмитриевич — врач-инфекционист 422-го военного госпиталя; тел: 8(831)428-76-69, e-mail: inf.bol@pimunn.net



СЛУЧАЙ ТУЛЯРЕМИИ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ

М.И. Груша, С.Б. Худояров, А.А. Аржановская, Д.Р. Косоротов, Р.В. Зонова

Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Симферополь, Россия

A case of tularemia in the Republic of Crimea

M.I. Grusha, S.B. Hudoyarov, A.A. Arzhanovskaya, D.R. Kosorotov, R.V. Zonova

Crimea Federal University named after V.I. Vernadskiy, Simferopol', Russia

Резюме

Туляремия — бактериальное заболевание человека, диких и домашних животных. Возбудителем туляремии является *Francisella tularensis*, которая представляет собой грамотрицательную бактерию в форме коккобациллы. Это заболевание имеет множественные клинические проявления в зависимости от пути заражения, вирулентности инфицирующего бактериального штамма и основного состояния здоровья инфицированных лиц. Системные инфекции (например, легочная и брюшнотифозная формы) и осложнения встречаются редко, но могут представлять угрозу для жизни. Большинство людей страдают от местной инфекции (например, кожной язвы, конъюнктивита или фарингита) с регионарной лимфаденопатией, которая развивается до нагноения примерно у 30 % пациентов и хронического течения инфекции. Болезнь распространяется через переносчиков, таких как комары, слепни, оленьи мухи и клещи. Люди могут заразиться этим заболеванием при непосредственном контакте с больными животными, употреблении в пищу инфицированных животных, питье или непосредственном контакте с загрязненной водой и вдыхании аэрозолей, содержащих бактерии. На территории Республики Крым существуют природные очаги туляремии, что в совокупности с низкой информированностью населения создает предпосылки для формирования неблагоприятной эпидемической обстановки на полуострове. Целью данного исследования является изучение особенностей клинического течения туляремии. Был проведен ретроспективный анализ истории болезни пациента с окончательным диагнозом: туляремия, бубонная форма, средней тяжести. Для поиска литературных источников использовались следующие ключевые слова: «Туляремия», «Природные очаги туляремии в Крыму». Для поиска литературы использовалась поисковая система «elibrary.ru — научная электронная библиотека», для поиска англоязычной литературы использовалась поисковая система PubMed.

Ключевые слова: туляремия, природные очаги туляремии в Крыму, эпидемиология, бубонная форма.

Введение

Туляремия — это особо опасное инфекционное заболевание, вызываемое бактериями *Francisella tularensis*. На сегодняшний день встречается ред-

Abstract

Tularemia is a bacterial disease of humans, wild and domestic animals. The causative agent of tularemia is *Francisella tularensis*, which is a gram-negative bacterium in the form of a coccobacillus. This disease has multiple clinical manifestations depending on the path of infection, the virulence of the infecting bacterial strain and the underlying health status of infected individuals. Systemic infections (for example, pulmonary and typhoid forms) and complications are rare, but can be life-threatening. Most people suffer from a local infection (for example, skin ulcers, conjunctivitis or pharyngitis) with regional lymphadenopathy, which develops to suppuration in about 30 % of patients and a chronic course of infection. The disease is spread through vectors such as mosquitoes, horseflies, deer flies and ticks. People can become infected with this disease through direct contact with sick animals, eating infected animals, drinking or direct contact with contaminated water and inhaling aerosols containing bacteria. There are natural foci of tularemia on the territory of the Republic of Crimea, which, combined with low awareness of the population, creates prerequisites for the formation of an unfavorable epidemic situation on the peninsula. The purpose of this study is to study the features of the clinical course of tularemia. A retrospective analysis of the patient's medical history with the final diagnosis was carried out: tularemia, glandular form, moderate severity. The following keywords were used to search for literary sources: "tularemia", "natural foci of tularemia in the Crimea". The eLibrary search engine was used to search for literature.ru — scientific electronic library", the PubMed search engine was used to search for English-language literature.

Key words: Tularemia, natural foci of tularemia in Crimea, epidemiology, glandular (bubonic) form.

ко и в тех странах, где происходит добыча дикого мяса людьми без предварительной обработки.

Природным резервуаром для данного возбудителя являются 150 видов животных, из которых 105 видов млекопитающих, 25 видов птиц,

несколько видов рыб, лягушек и др. [1, 2]. В Крыму основными источниками инфекции являются зайцы (10,4%), иксодовые клещи (1,1%), хищные птицы (0,2%). Чаще всего охота на мелких млекопитающих — основное условие контакта с возбудителем [3]. Собственно заражение происходит при прямом контакте при разделке животного, неправильной термической обработке мяса, бытовом хранении охотничьих трофеев. В 2019 г. были проведены исследования природных очагов туляремии на территории полуострова, в результате чего сделаны выводы о циркуляции возбудителя в 14 из 26 административных муниципалитетов Крыма [4]. Среди заболевших 56% составляют лица трудоспособного возраста. Бубонная форма выявляется у 42% пациентов, легочная форма — у 19%, язвенно-бубонная — у 22%, конъюнктивально-бубонная — у 12%, абдоминальная — у 4%, генерализованная — у 1% [5, 6]. Рисунок отражает многолетнюю статистику заболеваемости туляремией в Крыму.



Рис. Число случаев заболевания туляремией в Крыму в период с 1951 по 2017 г. (абс.)

Кроме законодательных изменений, влияние на распространение туляремии оказали активность и длительность эпизоотий в природных очагах [7–10].

Статья представляет клинический случай туляремии бубонной формы, которая была диагностирована у пациента, контактировавшего с природным источником инфекции, — зайцем-русаком (при разделке дикого мяса ранила себя, порезав III палец левой руки).

В дебюте заболевания — повышенная температура 38,2°C с увеличением лимфатических узлов в области левого локтевого сустава, подмышечной области слева, шеи, головная боль диффузного характера, миалгия, артралгия на высоте лихорадки. Перед поступлением в инфекционное отделение больная самостоятельно принимала парацетамол и клиндамицин, на фоне чего отмечалось понижение температуры и симптомов интоксикации, на среднем пальце левой верхней конечности был

найден деформированный рубец, который в частном порядке удалили.

Клинический случай

Пациентка Г. 44 лет обратилась в городскую больницу № 7 с жалобами на повышение температуры тела до 38,2°C, увеличение лимфоузлов в области левого локтевого сустава, подмышечной области слева, шеи, головную боль диффузного характера, миалгии, артралгии на высоте лихорадки, выраженную общую слабость, чувство разбитости.

Анамнез заболевания: ухудшение самочувствия в течении последних 2–3 недель, когда появились слабость, с нарастанием в динамике, чувство разбитости, периодически субфебрильная температура до 37,5–37,8°C. Ориентировочно 28.11.2022 повышение температуры тела до 38,2°C, отметила появление озноба, ломоту в теле, миалгию, дискомфорт в области левого локтевого сустава, связывала с физической нагрузкой. Самостоятельно принимала парацетамол, на фоне чего температура снижалась до 37,0°C 02.12.2022. Учитывая наличие деформированного рубца на среднем пальце левой кисти, с чем связывали увеличение лимфоузлов, со слов, в частном порядке проведено УЗИ лимфатических узлов в области локтевого сустава (медицинская документация не предоставлена), а также проведено иссечение рубца, самостоятельно начат прием клиндамицина 600 мг 2 раза в день, на фоне чего отмечает снижение температуры, но местно характер без изменений, 07.12.2022 вновь повышение температуры тела до 38°C, отмечает появление заложенности носа, покашливания, першения в горле. 09.12.2022 обратилась на приемный покой инфекционного отделения. Госпитализирована в инфекционное отделение №2.

Эпиданамнез: ориентировочно в октябре, точно дату указать затрудняется, занималась разделкой мяса диких зайцев, кабана (муж — охотник), во время чего был порез среднего пальца. Проживает в частном доме, благоустроен, наличие грызунов отрицает. Воду пьет бутилированную. В июле текущего года был снят клещ, установлен диагноз клещевого боррелиоза, пройдено лечение амбулаторно со слов (медицинская документация не предоставлена). Употребление сырого молока, контакт с инфекционными больными, животными отрицает, укусы других насекомых отрицает. За пределы Крыма за последние 3 месяца не выезжала. От коронавирусной инфекции привита в мае текущего года. От гриппа, пневмококковой инфекции не привита.

Анамнез жизни: вирусный гепатит А (в 1985 г.). Гепатиты В, С, туберкулез, травмы, операции, гемотрансфузии отрицает. Оперативное лечение по поводу кисты яичника —

дату затрудняется уточнить. Медикаментозную аллергию отрицает. Диспансерный учет у узких специалистов отрицает. Препаратов постоянно приема нет.

Состояние при поступлении: состояние больной средней степени тяжести. Сознание ясное, ориентирована в месте, времени, собственной личности. Менингеальных знаков не выявлено. Лицо симметрично. Оскал симметричен. Язык в ротовой полости, по центру, глотание, фонация не нарушены. Кожные покровы обычной окраски, чистые. В зеве слизистая спокойная. Носовое дыхание свободное. На среднем пальце левой кисти ладонной поверхности дистальной фаланги имеется дефект кожных покровов после иссечения рубца (иссечен в частном порядке). Имеются явления регионарного лимфаденита, пальпируются увеличенные лимфоузлы в области локтевого сустава, подмышечной области, заднешейные, затылочные, максимально до 2,5 см, подвижные, кожа над ними не изменена, чувствительные при пальпации, мягко-эластичной консистенции. Другие периферические и регионарные лимфоузлы, доступные пальпации, безболезненны, не спаянные с окружающими тканями и между собой, до 1,0 см в диаметре, без явлений гиперемии, эластичные. Тоны сердца ритмичные, шумов не слышно. В легких дыхание проводится по всем полям, везикулярное, хрипов не слышно. Живот не напряжен, мягкий, при пальпации безболезненный. Печень не выступает из-под реберной дуги, край эластичный, при пальпации безболезненна, селезенка достоверно не пальпируется. Симптом Щеткина отрицательный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание, со слов, не нарушено, безболезненное. Периферических отеков не выявлено. Стул, со слов, оформленный, окрашен. В клиническом и биохимическом анализе крови выявлены признаки активного воспаления: лейкоцитоз ($12,8 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерные нейтрофилы (6%), повышенная СОЭ (52 мм/ч), СРБ (50,3 мг/л). Биохимические показатели крови — без особенностей.

Были проведены следующие лабораторные и инструментальные тесты:

Общий анализ крови от 09.12.2022: гемоглобин — 140 г/л, эритроциты — $4,2 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты — $12,8 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы — 1%, палочкоядерные нейтрофилы — 2%, сегментоядерные нейтрофилы — 61%, лимфоциты — 28%, моноциты — 4%, тромбоциты — $275 \times 10^{12}/\text{л}$.

Общий анализ крови от 12.12.2022: гемоглобин — 116 г/л, эритроциты — $4,1 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоциты — $9,2 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы — 2%, палочкоядерные нейтрофилы — 3%, сегментоядерные нейтрофилы — 60%, лимфоциты — 25%, моноциты — 4%, тромбоциты — $235 \times 10^{12}/\text{л}$.

Коагулограмма от 09.12.2022: ПТИ — 91%, фибриноген — 2,6 г/л, АЧТВ — 42,4 с, Д-димер — 512 мкг/л.

Коагулограмма от 12.12.2022: ПТИ — 62,2%, фибриноген — 2,6 г/л, АЧТВ — 36,8 с, Д-димер — 156 мкг/л.

ОАМ от 12.12.2022: лейкоциты — 0 кл/мкл; кетоны — 0 ммоль/л; билирубин — 0 мкмоль/л; белок — 0 г/л; глюкоза — 0 ммоль/л; эритроциты — 0 ммоль/л; удельный вес — 1,015; pH — 6,5.

ПЦР-исследование на SARS-COV-2 от 09.12.22 — РНК коронавируса COVID-19 не обнаружен.

ИФА антител HCV, HBsAg от 10.12.2022 — отрицательно. Ат к ВИЧ в работе.

АТ к ВИЧ и анализ крови на RW от 09.12.2022 — отрицательные.

Рентгенография органов грудной клетки от 09.12.2022: патологические изменения не выявлены.

УЗИ органов брюшной полости от 09.12.2022: экстроструктурной патологии органов брюшной полости и почек не выявлено

УЗИ лимфатических узлов от 09.12.2022: увеличение и диффузные изменения лимфатических узлов по заднебоковой поверхности шеи слева, в подмышечной области слева, в области локтевого сустава слева без эхопризнаков гнойного воспаления на момент осмотра.

На основании клинико-anamnestических данных (выраженный интоксикационный синдром с лихорадкой, наличие входных ворот в виде резанной раны на пальце, лимфаденит в области локтевого сустава, подмышечной области, заднешейный, затылочный), а также эпидемиологического анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных тестов (лейкоцитоз, повышение уровня СОЭ, изменения лимфатических узлов по результатам УЗИ) предположен диагноз «Бубонная форма туляремии». Для подтверждения проведено серологическое исследование, реакция агглютинации (РА) сыворотки крови 09.12.2022 — антитела к возбудителю туляремии — положительно, титр 1:320.

Клинический диагноз: туляремия, бубонная форма, средней тяжести.

Пациентка получала комплексную дезинтоксикационную и десенсибилизирующую терапию, нестероидные противовоспалительные средства, патогенетическую и этиотропную терапию, включающую среднесуточные дозы антибиотиков в течение 10 дней — доксицилин 100 мг 2 раза в день.

Выписана в связи с отказом от дальнейшего стационарного лечения с улучшением. На момент 15.12.2022 продолжает болеть. В эпидемиологическом плане не опасна. Рекомендовано: 1. Наблюдение инфекциониста (участкового терапевта) по месту жительства. 2. Диспансерное наблюдение в течение 6 месяцев. Продолжить прием доксици-

клина до 14 дней. 3. ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, ЭКГ через 7 дней в поликлинике по месту жительства.

Заключение

Данный клинический пример демонстрирует важность дальнейшего изучения методов эффективного лечения и быстрой диагностики такого заболевания, как туляремия. Неспецифичность клинической картины создает сложности в первичной диагностике заболевания. Большую значимость в данном клиническом случае имеет анамнез пациента. Определение пути заражения, а также знания об эпидемиологической обстановке в регионе позволяют сузить диагностический круг, добиться постановки диагноза и своевременного начала лечения. Неспособность вовремя распознать туляремию может привести к нежелательным последствиям, таким как ошибочное назначение неэффективных антибиотиков, лабораторных исследований. Опасность развития эпидемии туляремии в первую очередь связана с распространенностью переносчиков в Республике Крым, а также случаями браконьерства, употребления в пищу зараженного мяса.

Литература

1. Kudryavceva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Mazepa A.V., Okunev L.P., Holin A.V., Kulikalova E.S., Hramov M.V., Dyatlov I.A., Trankvilevskij D.V. Epidemiological and epizootological analysis of the situation on tularemia in the Russian Federation in 2016, the forecast for 2017. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsiy*. 2017; 2:13–18.
2. Kumar R., Mansour M., Brunetto J. et al. Difficulty in the Clinical Diagnosis of Tularemia: Highlighting the Importance of a Physical Exam. *Case Reports in Pediatrics*. 2018, Article ID 9682815, 4 pages doi.org/10.1155/2018/9682815
3. Алексеев, А.Ф. Особенности эпизоотий туляремии в Крыму / А.Ф. Алексеев [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. — 1996. — № 6. — С. 28–32.
4. Евстафьев, И.Л. Фауна мелких млекопитающих Крыма и структура их ареалов / И.Л. Евстафьев, Н.Н. Товпинец // Млекопитающие России: фаунистика и вопросы териогеографии. — Ростов-на-Дону, М.: Товарищество научных изданий КМК, 2019. — С. 68–71
5. A F Alekseev, V I Chirniĭ, L M Bogatyreva, N N Tovpinets et al. The epizootic characteristics of tularemia in the Crimea. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1996 Nov-Dec;(6):28-32.
6. Зинич Л.С. Результаты изучения природных очагов туляремии в Крыму / Л.С. Зинич [и др.] // ЗНиСО. — 2019. — № 7. — С. 50-55. — <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-316-7-50-55>
7. Кудрявцева, Т.Ю. Туляремия: актуальные вопросы и прогноз эпидемической ситуации на территории Российской Федерации в 2018 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2018. — № 1. — С. 22–29. — DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-1-22-29>
8. Кудрявцева, Т.Ю. Эпидемиологический и эпизоотологический анализ ситуации по туляремии в Российской Федерации в 2016 г., прогноз на 2017 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2017. — № 2. — С. 13–18. — DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2017-2-13-18>
9. Кудрявцева, Т.Ю. Эпидемическая активность природных очагов туляремии на территории Российской Федерации в 2018 г. и прогноз ситуации на 2019 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2019. — № 1. — С. 32–41. — DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-32-41>
10. Кудрявцева, Т.Ю. Эпизоотическая и эпидемическая ситуации по туляремии в Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016 г. / Т.Ю. Кудрявцева [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. — 2016. — № 1. — С. 28–32. — DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2016-1-28-32>

References

1. Kudryavceva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N., Mazepa A.V., Okunev L.P., Holin A.V., Kulikalova E.S., Hramov M.V., Dyatlov I.A., Trankvilevskij D.V. Epidemiological and epizootological analysis of the situation on tularemia in the Russian Federation in 2016, the forecast for 2017. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsiy*. 2017; 2:13–18.
2. Kumar R., Mansour M., Brunetto J. et al. Difficulty in the Clinical Diagnosis of Tularemia: Highlighting the Importance of a Physical Exam. *Case Reports in Pediatrics*. 2018, Article ID 9682815, 4 pages doi.org/10.1155/2018/9682815
3. Alekseev A.F., Chirniĭ V.I., Bogaty`reva L.M. i dr. Osobnosti e`pizootij tulyaremii v Kry`mu // Zhurnal mikrobiologii, e`pidemiologii i immunobiologii. 1996.№ 6. S. 28 – 32.
4. Evstaf`ev I.L., Tovpinec N.N. Fauna melkix mlekopitayushhix Kry`ma i struktura ix arealov // Mlekopitayushhie Rossii: faunistika i voprosy` teriogeografii», Rostov-na-Donu, 2019 g. M.: Tovarishestvo nauchny`x izdaniy KMK, 2019. S. 68 – 71
5. A F Alekseev, V I Chirniĭ, L M Bogatyreva, N N Tovpinets et al. The epizootic characteristics of tularemia in the Crimea. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1996 Nov-Dec;(6):28-32.
6. Zinich L.S., Kovalenko I.S., Pidchenko N.N., Tixonov S.N.. Rezul'taty izucheniya prirodny`x ochagov tulyaremii v kry`mu. *ZNiSO*. 2019. №7. S. 50-55. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2019-316-7-50-55>
7. Kudryavceva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N. i dr. Tulyaremiya: aktual'ny'e voprosy` i prognoz e`pidemicheskoy situacii na territorii Rossijskoj Federacii v 2018 g. // Problemy` osobo opasny`x infekcij. 2018. № 1. S. 22 – 29. DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2018-1-22-29>
8. Kudryavceva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N. i dr. E`pi- demicheskij i e`pizootologicheskij analiz situacii po tulyaremii v Rossijskoj Federacii v 2016 g., prognoz na 2017 g. // Problemy` osobo opasny`x infekcij. 2017. № 2. S. 13 – 18. DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2017-2-13-18>
9. Kudryavceva T.Yu., Popov V.P., Mokrievich A.N. i dr. E`pidemicheskaya aktivnost` prirodny`x ochagov tulyaremii na territorii Rossijskoj Federacii v 2018 g. i prognoz situacii na 2019 g. // Problemy` osobo opasny`x infekcij. 2019.№ 1. S. 32 – 41. DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2019-1-32-41>
10. Kudryavceva T.Yu., Trankvilevskij D.V., Mokrievich A.N. i dr. E`pizooticheskaya i e`pidemicheskaya situacii po tulyaremii v Rossijskoj Federacii v 2015 g. i prognoz na 2016 g. // Problemy` osobo opasny`x infekcij. 2016.№ 1. S. 28 – 32. DOI: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2016-1-28-32>

Авторский коллектив:

Груша Мария Ивановна – ассистент кафедры инфекционных болезней Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; тел.: +7-978-800-13-67, e-mail: grushami@mail.ru

Худояров Саид Бобосафарович – студент Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; тел.: +7-978-688-19-12, e-mail: khudoyarovsaid@mail.ru

Аржановская Алина Артемовна – студент Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; тел.: +7-978-687-94-04, e-mail: Alina.arzhanovskaya2000@gmail.com

Косоротов Даниил Романович – студент Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; тел.: +7-978-661-24-71, e-mail: D-kosorotov@bk.ru

Зонова Регина Витальевна – студент Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского; тел.: +7-978-725-00-09, e-mail: charminglf@yandex.ru



МУРАДУ КИЯСОВИЧУ МАМЕДОВУ – 70 ЛЕТ

14 мая 2024 г. исполнилось **70 лет** **Мураду Киясовичу Мамедову** — российско-азербайджанскому вирусологу, иммунологу и эпидемиологу, доктору медицинских наук, профессору, заслуженному деятелю науки и техники и заслуженному врачу Азербайджанской Республики, члену редакционного совета «Журнала инфектологии».

В 1976 г. М.К. Мамедов с отличием окончил лечебный факультет медицинского института в г. Баку и был направлен врачом на Азербайджанскую противочумную станцию. Прошел специализацию в противочумных институтах в г. Алма-Ате и в г. Ростове-на-Дону. В 1980 г. направлен в целевую аспирантуру по вирусологии в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР, где под руководством М.С. Балаяна подготовил и защитил кандидатскую диссертацию по проблеме лабораторной диагностики вирусного гепатита А.

С 1985 г. М.К. Мамедов работает в Национальном центре онкологии (НЦО) руководителем лаборатории, а с 1990 г. и до настоящего времени — заместителем генерального директора по научной работе. В 1987 г. приказом министра здравоохранения СССР был назначен ответственным за проведение работы по профилактике СПИД в Азербайджане. В 1991 г. во Всесоюзном онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина АМН СССР защитил докторскую диссертацию «Злокачественные опухоли и инфекции, вызванные ДНК-содержащими онкогенными вирусами».

За годы работы в НЦО М.К. Мамедов провел несколько многолетних циклов оригинальных клинико-лабораторных исследований, результаты которых впервые позволили объективно оценить клиническую и прогностическую значимость субклинических инфекций, вызванных вирусами гепатитов В и С у больных разными злокачественными опухолями. В исследованиях было показано, что в основе негативного влияния этих инфекций на эволюцию опухолевых заболеваний лежит их способность подавлять звено врожденного иммунитета, обеспечивающее противоопухолевую резистентность.

К этому надо добавить, что М.К. Мамедов провел наблюдения, позволившие оценить масштабы и особенности распространения в Азербайджане не только разных гепатотропных вирусных инфекций, но и герпетических, ретровирусных, респираторных и энтеровирусных инфекций.

За эти годы он был руководителем или консультантом 30 кандидатских и 5 докторских



диссертаций. М.К. Мамедов автор и соавтор 39 книг и монографий (изданных в Баку, Москве, Нижнем Новгороде, Минске, Ташкенте и Астане), более 700 статей в научных журналах издаваемых в разных странах, а также 30 методических рекомендаций по вопросам вирусологии, эпидемиологии и инфекционной патологии.

М.К. Мамедов член ряда авторитетных научных обществ: почетный член Российского общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Российского общества гастроэнтерологов, Российского и Европейского обществ по внутрибольничным инфекциям, Европейского общества по изучению печени и Европейского общества клинической онкологии. В 2001 г. избран вице-президентом Международной экоэнергетической академии (МЭА), а в 2004 г. — иностранным членом Российской академии естественных наук. М.К. Мамедов член редакционных советов нескольких журналов, издаваемых в России и других странах СНГ.

За свои исследования в разные годы М.К. Мамедов был удостоен нескольких дипломов и наград, в том числе присужденной по линии ЮНЕСКО медалью «За развитие науки», Золотой медалью МЭА, медалью М.С. Балаяна «За изучение гепатита Е», золотой медалью И.И. Мечникова и др.

Кроме того, много лет М.К. Мамедов главный редактор журналов «Биомедицина» и «Современные достижения азербайджанской медицины», издаваемых на русском языке. За эту деятельность Российская академия образования удостоила его медали В.Л. Пушкина.

Наконец, М.К. Мамедов занят научно-общественной работой: в 1999–2009 гг. был членом

экспертного совета ВАК Азербайджана, в 1999–2014 гг. был заместителем председателя Ученого медицинского совета Минздрава, в 2014–2019 гг. – руководителем Комиссии Минздрава Азербайджана по вирусным гепатитам. В 2004–2019 гг. читал лекции врачам по вирусным инфекциям врачам Азербайджанского института усовершенствования врачей им. А. Алиева.

Редакционная коллегия «Журнала инфектологии», ученики, соратники и друзья поздравляют юбиляра и желают ему дальнейших успехов в научной и педагогической деятельности, крепкого здоровья, душевной стойкости, оптимизма, многих лет жизни для успешной реализации всех творческих замыслов и новых свершений на благо науки!



ХРОНИКА

19–21 мая 2024 г. в Санкт-Петербурге прошел **X Юбилейный Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням**, посвященный 300-летию Российской академии наук.

Конгресс Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням — это междисциплинарная площадка для обмена научным и практическим опытом (амбулаторным и клиническим) между врачами различных специальностей, которые в повседневной практике сталкиваются с бактериальными, вирусными, паразитарными инфекциями и микозами.

Конгресс прошел при поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации, Правительства Санкт-Петербурга, Отделения медицинских наук РАН, Санкт-Петербургского отделения РАН, Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга, ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», СПб НОО «Центр изучения инфекций», ООО «Майс Партнер», ООО «Медицинские конференции».



Основная цель Конгресса: содействие координации деятельности национальных и региональных организаций, участвующих в борьбе с инфекционными болезнями, на евразийском пространстве.

Также Конгресс является важнейшим звеном в повышении квалификации врачей в рамках не-

прерывного медицинского образования. Научная программа Конгресса была сформирована как школа врачей-инфекционистов и педиатров «Новое в диагностике, лечении и профилактике инфекционных болезней». Трехдневная программа Конгресса охватила наиболее актуальные для практикующих врачей научные направления в области диагностики, профилактики и лечения инфекционных болезней — вирусных (корь, гепатиты, грипп и ОРВИ, ВИЧ и др.) и бактериальных инфекций, микозов и паразитарных болезней. На 3 секционных заседаниях обсуждались важнейшие вопросы по вакцинопрофилактике. Основные направления вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний в России обозначил Юрий Владимирович Лобзин, главный внештатный специалист по инфекционным болезням у детей Минздрава России, президент МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ (Санкт-Петербург). Особое внимание было уделено вирусным гепатитам, по данной теме прошло 4 симпозиума, один из которых провел Владимир Петрович Чуланов, главный внештатный специалист по инфекционным болезням Минздрава России, д.м.н., профессор (Москва).



Программа Конгресса получила высокую оценку экспертов и была аккредитована в Координационном совете по развитию непрерывного медицинского и фармацевтического образования при Минздраве России для повышения квалификации по 15 врачевым специальностям.

Академическая сессия. Участники конгресса получили уникальную возможность присутствовать на академической сессии, в рамках которой члены Отделения медицинских наук РАН представили в своих докладах новые тенденции в развитии отечественной науки и обобщенный опыт в области борьбы с инфекционными заболеваниями. Академическая сессия, посвященная 300-летию Российской академии наук, прошла при активной поддержке Правительства Санкт-Петербурга. С приветственным словом к участникам обратился вице-губернатор Санкт-Петербурга Олег Николаевич Эргашев. В программе приняли участие ведущие инфекционисты и эпидемиологи России – В.Г. Акимкин (академик РАН), Ю.В. Лобзин (академик РАН), В.В. Покровский (академик РАН), К.В. Жданов (член-корреспондент РАН); лидеры аллергологии и иммунологии – А.В. Караулов (академик РАН), А.А. Тотолян (академик РАН), А.С. Симбирцев (член-корреспондент РАН); вирусологи – В.В. Зверев (академик РАН), О.А. Свитич (член-корреспондент РАН); микробиологи и специалисты по клинической и лабораторной диагностике – С.В. Сидоренко (член-корреспондент РАН), А.М. Иванов (член-корреспондент РАН).



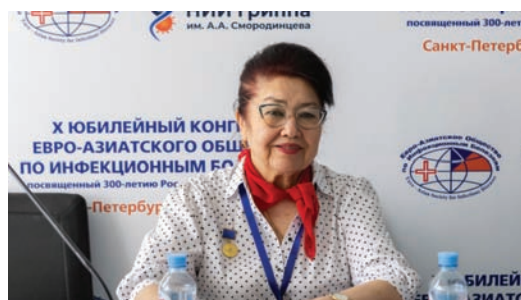
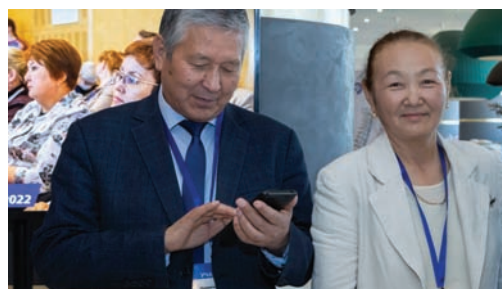
Награждения. Традиционно на открытии Конгресса прошла церемония награждения неправительственной профессиональной наградой, учрежденной в честь Почетного президента Международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» академика Российской академии наук Валентина Ивановича Покровского. Награда вручается за значительный вклад в дело борьбы с инфекционными болезнями. В 2024 г. были награждены: Елена Владимировна Эсауленко – заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпиде-

миологии ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия) и Владимир Александрович Петров – заведующий кафедрой инфекционных болезней, общественного здоровья и здравоохранения ИАТЭ НИЯУ МИФИ, д.м.н., профессор (Обнинск, Россия).



Статистика. Конгресс проходил в гибридном формате – аудиторном (очное участие) с организацией онлайн-трансляции в сети Интернет (заочное участие – онлайн). В рамках научной программы состоялись 32 симпозиума и одна академическая сессия. В научной программе приняли участие (выступили с докладами) 6 академиков РАН, 6 членов-корреспондентов РАН. С докладами выступили специалисты из Санкт-Петербурга, Москвы, Красноярска, Нижнего Новгорода, Ярославля, Екатеринбурга, Архангельска, Новосибирска, Минска, Гомеля, Витебска, Ташкента, Бишкека, Обнинска, Челябинска, Самары, Твери, Рязани, Омска, Владивостока. Для участия в Конгрессе зарегистрировались 2208 специалистов из 12 стран: Абхазия, Азербайджан, Армения, Беларусь, Вьетнам, Гвинея, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Таджикистан, Узбекистан. 35% зарегистрированных участников указали в качестве основной специальности «Инфекционные болезни», 13% – «Педиатрия», 11% – «Эпидемиология». 393 специалиста участвовали в конференции очно и 1815 специалистов – в онлайн-режиме. Количество одномоментных подключений к онлайн-трансляции – от 350 до 820.

В Конгрессе приняли участие представители 12 стран (очно и онлайн): Абхазия, Азербайджан, Армения, Беларусь, Вьетнам, Гвинея, Казахстан, Кыргызстан, Молдова, Россия, Таджикистан, Узбекистан.



Республика Беларусь — 83 (24 очно и 59 онлайн) специалиста здравоохранения из Витебска, Гомеля, Гродно и Минска. В научной программе были представлены 20 устных, 8 стендовых докладов и 6 работ в конкурсе молодых ученых.

Республика Узбекистан — 32 (10 очно и 22 онлайн) специалистов здравоохранения из Ташкента, Самарканда, Бухары, Андижана и других городов Узбекистана. В научной программе были представлены 8 устных докладов.



Стендовая сессия. Стендовые доклады были представлены в формате видеопрезентаций с комментариями докладчиков и демонстрировались на отдельном стенде в выставочной зоне. По результатам работы комиссии из 75 заявленных стендовых докладов были выбраны 3 победителя, которые были отмечены дипломами на церемонии закрытия Конгресса.



I место. Шпигун Н.В., Дмитраченко Т.И., Семенов В.М., Громова О.А. «Цитомегаловирусная инфекция у реципиентов почки в отдаленный послеоперационный период», Минск, Республика Беларусь.

II место. Мартышова М.Ю., Грешнякова В.А. «Острые гепатиты в детском стационаре: частота верификации и этиологическая структура», Санкт-Петербург, Россия.

III место. Лялина Л.В., Ришняк О.Ю., Ковеленов А.Ю. «Клинико-эпидемиологические особенности вирусного гепатита D в регионах Северо-Западного федерального округа», Санкт-Петербург, Россия.

Республика Казахстан — 60 специалистов здравоохранения Республики Казахстан приняли участие в Конгрессе в режиме онлайн. В научной программе представлены 3 стендовых доклада.

Республика Кыргызстан — 15 (6 очно и 9 онлайн) специалистов здравоохранения Республики Кыргызстан приняли участие в Конгрессе. В программе представлены 1 устный и 1 стендовый доклад.





Конкурс молодых ученых. Впервые в рамках Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням проведен конкурс молодых ученых (возраст конкурсантов до 35 лет). На конкурс было представлено 30 научных работ. По итогам работы конкурсной комиссии, а также в рамках открытого просмотра и обсуждения (ответы на вопросы экспертов) конкурсных работ были определены победители, которым на церемонии закрытия Конгресса были вручены сертификаты на выплату денежной премии и почетные дипломы.

Первая премия. Литвинова Виктория Руслановна, аспирант 2 курса, Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово, Россия «Получение и исследование иммуногенности экспериментальных ДНК- и мРНК-вакцин, кодирующих гемагглютинин вируса гриппа подтипа А (H5N8)».

Вторая премия. Никифорова Александра Олеговна, м.н.с., НИО вирусных гепатитов и заболеваний печени ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия «Метаболические нарушения у детей с хроническим гепатитом С».

Третья премия. Пулькина Анастасия Александровна, научный сотрудник лаборатории векторных вакцин НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия «Оптимизация гриппозного вектора с модифицированным белком NS1 для эффективной презентации антигенов респираторно-синцитиального вируса».

Специальная премия. Карпова Елена Васильевна, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии Гомельского государственного медицинского университета, Гомель, Республика Беларусь «Активность цефидерокола и других новых антибиотиков в отношении экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*»

За лучшую студенческую работу награжден Жданов Валерий Константинович, студент 4 курса ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург «Возможность использования технологий виртуальной реальности для реабилитации когнитивных функций у пациентов с ОРЗ».

В своих отзывах участники Конгресса отметили высокий уровень научной программы, готов-

ность к продуктивной дискуссии и теплую дружественную атмосферу. Особенную ценность для практикующих врачей представляет возможность в рамках одного мероприятия получить самую актуальную информацию о контроле над инфекционными заболеваниями, не только на территории Российской Федерации, но и у наших ближайших соседей на евразийском пространстве.



Подготовила О.В. Че

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Тематика «Журнала инфектологии» — актуальные вопросы и достижения в области инфекционных болезней, медицинской паразитологии и микологии, эпидемиологии, микробиологии и молекулярной биологии, гепатологии, хирургических и терапевтических инфекций, а также организации здравоохранения и фармакоэкономики.

Журнал публикует обзоры и лекции, экспериментальные и клинические оригинальные исследования, краткие сообщения, дискуссионные статьи, заметки из практики, письма в редакцию, хронику событий научной жизни, нормативные акты, анонсы и отчеты основных конференций и симпозиумов, проводимых в России и за рубежом.

«Журнал инфектологии» входит в перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, а также в международные информационные системы и базы данных. В связи с этим авторы должны строго соблюдать следующие правила оформления статей.

1. Статья должна иметь визу руководителя и сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа. В официальном направлении должны быть перечислены фамилии всех авторов и указано название работы. При необходимости представляется экспертное заключение. Статья должна быть подписана всеми авторами.

2. Не допускается направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или направленных в другие редакции. При обнаружении дублирования статей в нескольких изданиях они будут ретрагироваться (отзываться) решением редакционной коллегии.

3. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать представленные работы. Все статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование в соответствии с требованиями ВАК РФ.

4. Принятые статьи публикуются бесплатно. Рукописи статей авторам не возвращаются.

5. Рукописи, оформленные не в соответствии с правилами, к публикации не принимаются.

6. Объем обзорных статей не должен превышать 20 страниц машинописного текста, оригинальных исследований — 15, исторических и дискуссионных статей — 10, кратких сообщений и заметок из практики — 5.

7. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа размером А4, шрифтом Times New Roman, кеглем 12, межстрочный интервал — 1,5. Поля: верхнее и нижнее — 2,5 см, левое — 3,5 см, правое — 1,5 см, с нумерацией страниц (сверху в центре, первая страница без номера). Формат документа при отправке в редакцию — .doc или .docx.

8. Статьи следует высылать по электронной почте: gusevden-70@mail.ru или на сайт «Журнала инфектологии» <http://jofin.elpub.ru/> в формате MS Word с приложением сканированных копий направляющего письма и первой страницы статьи с подписью всех авторов статьи в формате Adobe Acrobat (.pdf). Печатный экземпляр рукописи, подписанной авторами, и оригинал направляющего письма высылаются по почте в адрес редакции.

9. Титульный лист должен содержать:

— название статьи (должно быть кратким и информативным, не допускается использование сокращений и аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов, медицинской аппаратуры, диагностического оборудования, диагностических тестов и т.п.);

— фамилию и инициалы авторов (рядом с фамилией автора и названием учреждения цифрами в верхнем регистре обозначается, в каком учреждении работает каждый из авторов. Если все авторы работают в одном учреждении, указывать место работы каждого авторы отдельно не нужно);

— наименование учреждений, в которых работают авторы, с указанием ведомственной принадлежности (Минздрав России, РАМН и т.п.), город, страна (префиксы учреждений, указывающие на форму собственности, статус организации (ГУ ВПО, ФГБУ и т.д.) не указываются);

— вся информация предоставляется на русском и английском языках. Фамилии авторов нужно транслитеровать по системе BGN (Board of Geographic Names), представленной на сайте www.translit.ru. Указывается официально принятый английский вариант наименования организаций!

10. На отдельном листе указываются сведения об авторах: фамилия, имя, отчество (полностью) на русском языке и в транслитерации, ученая степень, ученое звание, должность в учреждении/учреждениях, рабочий адрес с почтовым индексом, рабочий телефон и адрес электронной почты всех авторов. Сокращения не допускаются.

11. После титульного листа размещается резюме (аннотация) статьи на русском и английском

языках (объемом около 250 слов каждая). Резюме к оригинальной статье должно иметь следующую структуру: цель, материалы и методы, результаты, заключение. Все разделы выделяются по тексту. Для остальных статей (обзор, лекция, дискуссия) резюме должно включать краткое изложение основной концепции статьи. Резюме не должно содержать аббревиатур. Резюме является независимым от статьи источником информации для размещения в различных научных базах данных. Обращаем особое внимание на качество английской версии резюме! Оно будет опубликовано отдельно от основного текста статьи и должно быть понятным без ссылки на саму публикацию. В конце приводятся ключевые слова или словосочетания на русском и английском языках (не более 8) в порядке значимости.

12. Текст оригинального исследования должен состоять из выделяемых заголовками разделов: «Введение» «Цель исследования», «Задачи исследования», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение», «Выводы» или «Заключение», «Литература».

13. Если в статье имеется описание наблюдений на человеке, не используйте фамилии, инициалы больных или номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях. При изложении экспериментов на животных укажите, соответствовало ли содержание и использование лабораторных животных правилам, принятым в учреждении, рекомендациям национального совета по исследованиям, национальным законам.

14. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (однако не в заголовке статьи и не в резюме), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение, однако их применение должно быть сведено к минимуму. Сокращение проводится по ключевым буквам слов в русском написании, например: источник ионизирующего излучения (ИИИ) и т.д. Тип приборов, установок следует приводить на языке оригинала, в кавычках; с указанием (в скобках) страны-производителя. Например: использовали спектрофотометр «СФ-16» (Россия), спектрофлуориметр фирмы «Hitachi» (Япония). Единицы измерения даются в системе СИ. Малоупотребительные и узкоспециальные термины также должны быть расшифрованы. При описании лекарственных препаратов при первом их упоминании должны быть указаны активная субстанция (международное непатентованное название – МНН), коммерческое название, фирма-производитель, страна производства, все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные

и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком, нумеруется и вставляется в текст сразу после ссылки на нее. Иллюстрации должны быть четкие, контрастные. Цифровые версии иллюстраций должны быть сохранены в отдельных файлах в формате Tiff, с разрешением 300 dpi и последовательно пронумерованы. Подрисуночные подписи должны быть размещены в основном тексте. Перед каждым рисунком, диаграммой или таблицей в тексте обязательно должна быть ссылка. В подписях к микрофотографиям, электронным микрофотографиям обязательно следует указывать метод окраски и обозначать масштабный отрезок. Диаграммы должны быть представлены в исходных файлах. Рисунки (диаграммы, графики) должны иметь подпись всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.

10. Библиографические ссылки в тексте должны даваться цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком в конце статьи. Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте (не по алфавиту)! Для оригинальных статей – не более 30 источников, для лекций и обзоров – не более 60 источников, для других статей – не более 15 источников.

11. К статье прилагаются на отдельном листе два списка литературы.

12. В первом списке литературы (Литература) библиографическое описание литературных источников должно соответствовать требованиям ГОСТ 7.1-2003 «Библиографическая запись. Библиографическое описание документа. Общие требования и правила составления».

Примеры:

Книга с одним автором

Небылицин, В.Д. Избранные психологические труды / В.Д. Небылицин. – М.: Педагогика, 1990. – 144 с.

Книга с двумя авторами

Корнилов, Н.В. Травматологическая и ортопедическая помощь в поликлинике : руководство для врачей / Н.В. Корнилов, Э.Г. Грязнухин. – СПб.: Гиппократ, 1994. – 320 с.

Книга с тремя авторами

Иванов, В.В. Анализ научного потенциала / В.В. Иванов, А.С. Кузнецов, П.В. Павлов. – СПб.: Наука, 2005. – 254 с.

Книга с четырьмя авторами и более

Теория зарубежной судебной медицины: учеб. Пособие / В.Н. Алисиевич [и др.]. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 40 с.

Глава или раздел из книги

Зайчик, А.Ш. Основы общей патофизиологии / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов // Основы общей патологии : учеб. пособие для студентов медвузов. — СПб.: ЭЛБИ, 1999. — Ч. 1., гл. 2. — С. 124–169.

Книги на английском языке

Jenkins PF. Making sense of the chest x-ray: a hands-on guide. New York: Oxford University Press; c 2005. 194 p.

Iverson C, Flanagan A, Fontanarosa PB, et al. American Medical Association manual of style. 9th ed. Baltimore (MD): Williams & Wilkins; c1998. 660 p.

Глава или раздел из книги на английском языке

Riffenburgh RH. Statistics in medicine. 2nd ed. Amsterdam (Netherlands): Elsevier Academic Press; c2006. Chapter 24, Regression and correlation methods; p. 447-86.

Ettinger SJ, Feldman EC. Textbook of veterinary medicine: diseases of the dog and cat. 6th ed. St. Louis (MO): Elsevier Saunders; c2005. Section 7, Dietary considerations of systemic problems; p. 553-98.

Диссертация и автореферат диссертации

Жданов, К.В. Латентные формы вирусных гепатитов В и С у лиц молодого возраста: дис. ... д-ра мед. наук / К.В. Жданов. — СПб.: ВМедА, 2000. — 327 с.

Еременко, В.И. О Центральных и периферических механизмах сердечно-сосудистых нарушений при длительном эмоциональном стрессе : автореф. дис. ... д-ра мед. наук / В.И. Еременко. — СПб.: ВМедА, 1997. — 34 с.

Диссертация и автореферат диссертации на английском языке

Jones DL. The role of physical activity on the need for revision total knee arthroplasty in individuals with osteoarthritis of the knee [dissertation]. [Pittsburgh (PA)]: University of Pittsburgh; 2001. 436 p.

Roguskie JM. The role of Pseudomonas aeruginosa 1244 pilin glycan in virulence [master's thesis]. [Pittsburgh (PA)]: Duquesne University; 2005. 111 p.

Из сборника конференций (тезисы)

Михайленко, А.А. Хламидийные инфекции: гематозенцефалический и гистогематический барьеры / А.А. Михайленко, Л.С. Онищенко // Актуальные вопр. Клиники, диагностики и лечения: тезисы докл. науч. конф. — СПб.: ВМедА, 1999. — С. 284.

Жуковский, В.А. Разработка, производство и перспективы совершенствования сетчатых эндопротезов для пластической хирургии / В.А. Жуковский // Материалы 1-й междунар. конф. «Современные методы герниопластики и абдомино-

пластики с применением полимерных имплантатов». — М.: Наука, 2003. — С. 17–19.

Из сборника конференций (тезисы) на английском языке

Arendt, T. Alzheimer's disease as a disorder of dynamic brain self-organization. In: van Pelt J, Kamermans M, Levelt CN, van Ooyen A, Ramakers GJ, Roelfsema PR, editors. Development, dynamics, and pathology of neuronal networks: from molecules to functional circuits. Proceedings of the 23rd International Summer School of Brain Research; 2003 Aug 25-29; Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, Amsterdam, the Netherlands. Amsterdam (Netherlands): Elsevier; 2005. p.355-78.

Rice AS, Farquhar-Smith WP, Bridges D, Brooks JW. Canabinoids and pain. In: Dostorovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors. Proceedings of the 10th World Congress on Pain; 2002 Aug 17-22; San Diego, CA. Seattle (WA): IASP Press; c2003. p. 437-68.

Из журнала

Быков, И.Ю. Концепция подготовки врачебного состава и кадровой политики медицинской службы Вооруженных Сил Российской Федерации / И.Ю. Быков, В.В. Шапо, В.М. Давыдов // Воен.-мед. журн. — 2006. — Т. 327, № 8. — С. 4–14.

Из журнала на английском языке

Petitti DB, Crooks VC, Buckwalter JG, Chiu V. Blood pressure levels before dementia. Arch Neurol. 2005 Jan;62(1):112-6.

Rastan S, Hough T, Kierman A, et al. Towards a mutant map of the mouse--new models of neurological, behavioural, deafness, bone, renal and blood disorders. Genetica. 2004 Sep;122(1):47-9.

Из газеты

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — № 8 (1332). — С. 5.

Фомин, Н.Ф. Выдающийся ученый, педагог, воспитатель / Н.Ф. Фомин, Ф.А. Иванькович, Е.И. Веселов // Воен. врач. — 1996. — 5 сент.

Патент

Пат. № 2268031 Российская Федерация, МПК А61Н23.00. Способ коррекции отдаленных последствий радиационного воздействия в малых дозах / Карамуллин М.А., Шутко А.Н., Сосюкин А.Е. и др.; опубл. 20.01.2006, БИ № 02.

Патенты на английском языке

Cho ST, inventor; Hospira, Inc., assignee. Microneedles for minimally invasive drug delivery. United States patent US 6,980,855. 2005 Dec 27.

Poole I, Bissell AJ, inventors; Voxar Limited, assignee. Classifying voxels in a medical image. United Kingdom patent GB 2 416 944. 2006 Feb 8. 39 p.

Ссылки на интернет-источники

Complementary/Integrative Medicine [Internet]. Houston: University of Texas, M. D. Anderson Cancer Center; c2007 [cited 2007 Feb 21]. Available from: <http://www.mdanderson.org/departments/CIMER/>.

Hooper JF. Psychiatry & the Law: Forensic Psychiatric Resource Page [Internet]. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1 [updated 2006 Jul 8; cited 2007 Feb 23]. Available from: <http://bama.ua.edu/~jhooper/>.

Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, Wiblin RT, Chen YY, David S, Rasmus D, Gerds N, Ross A, Katz L, Herwaldt LA. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan [cited 2007 Jan 5];27(1):34-7. Available from: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>

Richardson ML. Approaches to differential diagnosis in musculoskeletal imaging [Internet]. Version 2.0. Seattle (WA): University of Washington School of Medicine; c2000 [revised 2001 Oct 1; cited 2006 Nov 1]. Available from: <http://www.rad.washington.edu/mskbook/index.html>

13. Второй список литературы (References) полностью соответствует первому списку литературы. При этом в библиографических источниках на русском языке фамилии и инициалы авторов, а также название журнала и издания должны быть транслитерированы. Название работы (если требуется) переводится на английский язык и/или транслитерируется. Иностранные библиографические источники из первого списка полностью повторяются во втором списке. Более подробно правила представления литературных источников во втором списке представлены ниже.

Примеры:

Книги (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название, место издания и название издательства переводится на английский язык)

Lobzin Yu.V., Uskov A.N., Yushchuk N.D. Ixodes tick-borne borreliosis (etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, treatment and prevention): Guidelines for Physicians. Moscow; 2007 (in Russian).

Из журналов (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название статьи не приводится, название журнала транслитерируется)

Kondrashin A.V. Meditsinskaya parazitologiya i parazitarnyye bolezni. 2012; 3: 61-3 (in Russian).

Диссертация (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название диссертации транслитерируется, дается перевод названия на

английский язык, выходные данные транслитерируются)

Popov A.F. Tropicheskaya malyariya u neimmunnykh lits (diagnostika, patogenez, lecheniye, profilaktika) [Tropical malaria in non-immune individuals (diagnosis, pathogenesis, treatment, prevention)] [dissertation]. Moscow (Russia): Sechenov Moscow Medical Academy; 2000. 236 p (in Russian).

Патенты (фамилия и инициалы авторов, название транслитерируются)

Bazhenov A.N., Ilyushina L.V., Plesovskaya I.V., inventors; Bazhenov AN, Ilyushina LV, Plesovskaya IV, assignee. Metodika lecheniia pri revmatoidnom artrite. Russian Federation patent RU 2268734; 2006 Jan 27 (in Russian).

Из сборника конференций (тезисы) (фамилия и инициалы автора транслитерируются, название тезисов транслитерируется и дается перевод названия на английский язык, выходные данные конференции транслитерируются и дается перевод названия на английский язык)

Kiryushenkova VV, Kiryushenkova SV, Khramov MM, et al. Mikrobiologicheskii monitoring vozбудiteley ostrykh kishhechnykh infektsiy u vzroslykh g. Smolenska [Microbiological monitoring of pathogens of acute intestinal infections in adults in Smolensk]. In: Materialy mezhdunarodnogo Yevro-aziatskogo kongressa po infektsionnym bolezniam [International Euro-Asian Congress on Infectious Diseases]. Vol.1. Vitebsk; 2008. p. 53. (in Russian).

Boetsch G. Le temps du malheur: les representations artistiques de l'epidemie. [Tragic times: artistic representations of the epidemic]. In: Guerci A, editor. La cura delle malattie: itinerari storici [Treating illnesses: historical routes]. 3rd Colloquio Europeo di Etnofarmacologia; 1st Conferenza Internazionale di Antropologia e Storia della Salute e delle Malattie [3rd European Colloquium on Ethnopharmacology; 1st International Conference on Anthropology and History of Health and Disease]; 1996 May 29-Jun 2; Genoa, Italy. Genoa (Italy): Erga Edizione; 1998. p. 22-32. (in French).

Ответственность за правильность изложения библиографических данных возлагается на автора.

Статьи направляются по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9, Редакция «Журнала инфектологии» и по e-mail: gusevden-70@mail.ru или на сайт журнала <http://http://journal.niidi.ru/>

Справки по телефону: +7-921-950-80-25 (ответственный секретарь «Журнала инфектологии» профессор Гусев Денис Александрович).