

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)

16+

ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 6
№ 6-2
2021



ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Tom 6
№ 6-2
2021

Главный редактор

Колесников С.И., академик РАН (РФ, Иркутск – Москва)

Зам. главного редактора

Рычкова Л.В., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)

Сорокиных В.А., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Щуко А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Ответственный секретарь

Жовкля Н.А. (РФ, Иркутск)

Редакционная коллегия

Балахонов С.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Григорьев Е.Г., член-корр. РАН (РФ, Иркутск)

Колесникова Л.И., академик РАН (РФ, Иркутск)

Мадаева И.М., д.м.н. (РФ, Иркутск)

Малов И.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Муамар Аль-Джефут, доктор медицины, профессор (Иордания, Карак)

Никитенко Л.Л., д.б.н. (Великобритания, Оксфорд)

Нямдаваа П., академик Монгольской академии медицинских наук (Монголия, Улан-Батор)

Савилов Е.Д., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио)

Шпрах В.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Юрьева Т.Н., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск)

Янагихара Р., доктор наук, профессор (США, Гавайи)

Редакционный совет

Агаджанян В.В., д.м.н., профессор (РФ, Ленинск-Кузнецкий); Айзман Р.И., д.б.н. (РФ, Новосибирск); Атшабар Б.Б., д.м.н., профессор (Казахстан, Алматы); Белов А.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Белокриницкая Т.Е., д.м.н., профессор (РФ, Чита); Бохан Н.А., академик РАН (РФ, Томск); Данчинова Г.А., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дзятковская Е.Н., д.б.н., профессор (РФ, Москва); Дубровина В.И., д.б.н. (РФ, Иркутск); Дыгай А.М., академик РАН (РФ, Томск); Колосов В.П., академик РАН (РФ, Благовещенск); Константинов Ю.М., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Кожевников В.В., д.м.н., профессор (РФ, Улан-Удэ); Кривошапкин А.Л., член-корр. РАН (РФ, Москва); Мазуцава Т., доктор наук, профессор (Япония, Чита); Макаров Л.М., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Малышев В.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Манчук В.Т., член-корр. РАН (РФ, Красноярск); Огарков О.Б., д.м.н. (РФ, Иркутск); Осипова Е.В., д.б.н., профессор (РФ, Иркутск); Петрова А.Г., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Плеханов А.Н., д.м.н. (РФ, Улан-Удэ); Погодина А.В., д.м.н. (РФ, Иркутск); Протопопова Н.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Прохоренко В.М., д.м.н., профессор (РФ, Новосибирск); Савченков М.Ф., академик РАН (РФ, Иркутск); Салаяев Р.К., член корр. РАН (РФ, Иркутск); Сутурина Л.В., д.м.н., профессор (РФ, Иркутск); Сэргэлэн О., д.м.н. профессор (Монголия, Улан-Батор); Такакура К., доктор наук, профессор (Япония, Токио); Уварова Е.В., д.м.н., профессор (РФ, Москва); Хохлов А.Л., член-корр. РАН (РФ, Ярославль); Эпштейн О.И., член-корр. РАН (РФ, Москва); Янг Йонхонг, иностранный член РАН (Китай, Пекин).

Авторы опубликованных материалов несут ответственность за подбор и точность приведённых фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также за то, что в материалах не содержится данных, не подлежащих открытой публикации.

Мнение автора может не совпадать с мнением редакции.

Адрес издателя и редакции: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Тел.: (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru>

E-mail: journalirk@gmail.com

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР). Свидетельство о регистрации СМИ – ПИ № ФС 77–69383 от 06 апреля 2017 г.

До апреля 2017 г. журнал имел название «Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук» (Бюллетень ВСНЦ СО РАМН). Основан в 1993 году.

Соучредители – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Тимирязева, д. 16), Федеральное государственное бюджетное учреждение «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» (ИНЦХТ) (664003, Иркутская обл., г. Иркутск, ул. Борцов Революции, д. 1), Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С. Н. Фёдорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С. Н. Фёдорова» Минздрава России) (127486, г. Москва, Бескудниковский б-р, д. 59А).

Журнал включён в Реферативный журнал и базу данных ВИНТИ. Сведения о журнале публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory». Журнал индексируется в таких базах данных, как РИНЦ, Scopus, DOAJ и др.

Журнал «Acta Biomedica Scientifica» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата и доктора наук».

Подписной индекс 243447. Свободная цена.

ISSN 2541–9420 (Print)

ISSN 2587–9596 (Online)

Ключевое название: Acta Biomedica Scientifica

ISSN 2541-9420 (Print)
ISSN 2587-9596 (Online)



ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA

Vol. 6
N 6-2
2021

Chief Editor

Kolesnikov S.I., Member of RAS (Russia, Irkutsk – Moscow)

Deputy Chief Editor

Rychkova L.V., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Sorokovikov V.A., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Shchuko A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Executive secretary

Zhovklaya N.A. (Russia, Irkutsk)

Editorial board

Balakhonov S.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Grigoryev E.G., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk)

Kolesnikova L.I., cof RAS (Russia, Irkutsk)

Madaeva I.M., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk)

Malov I.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Moamar Al-Jefout, MD, Professor (Jordan, Karak)

Nikitenko L.L., Dr. Sc. (Biol.) (UK, Oxford)

Nyamdavaa P., Member of Mongolian Academy of Sciences (Mongolia, Ulaanbaatar)

Savilov E.D., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo)

Shprakh V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Iureva T.N., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk)

Yanagihara R., MD, Professor (USA, Hawaii)

Editorial Council

Agadzhanian V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Leninsk-Kuznetskiy); Aizman R.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Novosibirsk); Atshabar B.B., Dr. Sc. (Med.), Professor (Kazakhstan, Almaty); Belov A.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Belokrinitskaya T.E., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Chita); Bokhan N.A., Member of RAS (Russia, Tomsk); Danchinova G.A., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dzyatkovskaya E.N., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Moscow); Dubrovina V.I., Dr. Sc. (Biol.) (Russia, Irkutsk); Dygai A.M., Member of RAS (Russia, Tomsk); Kolosov V.P., Member of RAS (Russia, Blagoveshchensk); Konstantinov Yu.M., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Kozhevnikov V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Ulan-Ude); Krivoshepin A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Mazutsava T., MD, Professor (Japan, Chiba); Makarov L.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Malyshev V.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Manchouk V.T., Corresponding Member of RAS (Russia, Krasnoyarsk); Ogarkov O.B., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Osipova E.V., Dr. Sc. (Biol.), Professor (Russia, Irkutsk); Petrova A.G., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Plekhanov A.N., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Ulan-Ude); Pogodina A.V., Dr. Sc. (Med.) (Russia, Irkutsk); Protopopova N.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Prokhorenko V.M., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Novosibirsk); Savchenkov M.F., Member of RAS (Russia, Irkutsk); Salyajev R.K., Corresponding Member of RAS (Russia, Irkutsk); Suturina L.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Irkutsk); Sergelen O., Dr. Sc. (Med.), Professor (Mongolia, Ulaanbaatar); Takakura K., MD, Professor (Japan, Tokyo); Uvarova E.V., Dr. Sc. (Med.), Professor (Russia, Moscow); Khokhlov A.L., Corresponding Member of RAS (Russia, Yaroslavl); Epshtein O.I., Corresponding Member of RAS (Russia, Moscow); Yang Yonghong, Foreign Member of the RAS (China, Beijing).

The authors of the published articles account for choice and accuracy of the presented facts, quotations, historical data and other information; the authors are also responsible for not presenting data which are not meant for open publication.

Authors and the Editorial Board's opinions may not coincide.

Address of publisher and editorial board: SC FHHRP. 16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003

Tel. (3952) 20-90-48.

<http://actabiomedica.ru> E-mail: journalirk@gmail.com

Acta Biomedica Scientifica is registered in Federal Service of Supervision in communication sphere, information technologies and mass media (ROSKOMNADZOR). Certificate of Mass Media Registration – PI No FS 77-69383 from 06 April 2017.

Previous title changed after April 2017 – “Bulletin of Eastern-Siberian Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences”.

Acta Biomedica Scientifica has been founded in 1993.

Co-founders – Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16 Timiryazev str., Irkutsk, Russia, 664003), Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology (1 Bortsov Revolyutsii str., Irkutsk, Russia, 664003), S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution (59A Beskudnikovskiy blvd, Moscow, 127486).

Acta Biomedica Scientifica is in Abstract Journal and Data base of All-Russian Institute of Scientific and Technical Information. Information about our journal is published in Ulrich's Periodicals Directory. The journal is indexed in Russian Science Citation Index (Russian platform), Scopus, DOAJ, etc.

Acta Biomedica Scientifica is included in «List of Russian reviewed scientific periodicals where main scientific results of dissertations for a degree of Candidate and Doctor of Science should be published».

Subscription index is 24347 in Russia. Open price.

ISSN (Print) 2541-9420

ISSN (Online) 2587-9596

Key title: Acta Biomedica Scientifica

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА К № 6-2 (2021)

**Рычкова Любовь
Владимировна**

**д.м.н., профессор,
член-корреспондент РАН**

В заключительном выпуске журнала *Acta biomedica scientifica* 2021 года прежде всего обращают на себя внимание серии статей, посвящённых инфекционным болезням.

Новая коронавирусная инфекция всё чаще выявляется у детей, в связи с чем исследования данной возрастной группы приобретают всё большую актуальность. Учёные из Иркутска представили результаты исследования антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19, указывая на целесообразность использования антиоксидантной терапии, а группа учёных из Санкт-Петербурга поделилась опытом первого года пандемии в отношении эффективности противовирусной терапии COVID-19 у детей. Пандемия COVID-19 привела к широкому использованию различных методов респираторной поддержки в сочетании с использованием prone-позиции. Исследователи из Читы оценили влияние на гемодинамику манёвра prone-позиции у больных с COVID-19 при смене респираторной поддержки с кислородотерапии на неинвазивную вентиляцию лёгких. Авторы из Москвы и Иркутска предложили количественно оценить взаимосвязь интенсивности пандемии COVID-19 и институциональных характеристик стран мира. Даны рекомендации по повышению эффективности и совершенствованию использования институционального потенциала для противодействия пандемии, а также по повышению действенности защитных и ограничительных мер, что может пригодиться при появлении новых эпидемических угроз.

Ещё одна инфекция, которой уделено внимание в данном выпуске, – это ВИЧ-инфекция. Исследователи из Научного центра проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ, Иркутск) изучали течение периода новорождённости в группе высокого риска вертикального заражения у перинатально ВИЧ-экспонированных детей, получающих усиленную схему химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребёнку, и подтвердили необходимость повышенного внимания и совершенствования подходов к их медицинскому сопровождению. Интересен обзор литературы, освещающий вопрос безопасности и эффективности терапии ВИЧ-инфицированных пациентов ингибиторами протеаз.

Внимания педиатров заслуживают ещё две статьи из НЦ ПЗСРЧ (Иркутск). В одной из них предлагается комплексная реабилитация при спастических формах детского церебрального паралича, что важно, поскольку до настоящего времени радикального способа лечения детей с данным недугом не существует. Результаты другой работы по изучению кишечной микробиоты у подростков с ожирением обосновывают проведение поиска ранних предикторов формирования функциональных заболеваний кишечника, ассоциированных с ожирением во взрослой когорте.

Совершенствование организационных технологий раннего выявления злокачественных новообразований с помощью целевых программ широкомасштабного онкологического скрининга – приоритетная задача первичного звена здравоохранения. Поэтому ценно, что авторы из Санкт-Петербурга оценили потенциальные возможности бережливых технологий для оптимизации онкологического скрининга при диспансеризации определённых групп взрослого населения.

Авторами из Иркутского научного центра хирургии и травматологии (ИНЦХТ) представлена серия обзоров литературы, посвящённых проблеме профилактики спаечного процесса в кардиохирургии, анализу современных методов диагностики и лечения пациентов с дефектами суставных

поверхностей лопатки и головки плечевой кости при застарелых вывихах плеча и перспективам создания антимикробных препаратов на основе наночастиц меди и оксидов меди. Ещё одна работа авторов из ИНЦХТ (Иркутск) посвящена изучению активности генов матричных металлопротеиназ и их ингибиторов при стенозирующих процессах позвоночного канала и дурального мешка.

Исследователи из Восточно-Сибирского института медико-экологических исследований (Ангарск) в своей работе оценили эффективность «Неоинулина» в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, а группа авторов из Иркутска представила своё видение совершенствования методики формирования стоимости государственных услуг в системе здравоохранения с учётом их ресурсоёмкости.

Для цитирования: Рычкова Л.В. Предисловие заместителя главного редактора к № 6-2 (2021). *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.1

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE TO ISSUE 6-2, 2021

Lyubov V. Rychkova

**Dr. Sc. (Med.), Professor,
Corresponding Member of RAS**

In the final issue of the *Acta biomedica scientifica* in 2021, the main attention is drawn to the series of articles devoted to infectious diseases.

A novel coronavirus infection is increasingly being detected in children, and therefore research in this age group is becoming more relevant. Scientists from Irkutsk presented the results of a study of the antioxidant status in children and adolescents with COVID-19, indicating the feasibility of using antioxidant therapy, and a group of scientists from Saint Petersburg shared the experience of the first year of the pandemic regarding the effectiveness of antiviral therapy for COVID-19 in children. The COVID-19 pandemic has led to the widespread use of various respiratory support techniques in combination with the use of prone position. Researchers from Chita assessed the effect on hemodynamics of the prone position maneuver in patients with COVID-19 when switching respiratory support from oxygen therapy to non-invasive lung ventilation. The authors from Moscow and Irkutsk proposed to quantify the relationship between the intensity of the COVID-19 pandemic and the institutional characteristics of the countries of the world. Recommendations are given to enhance the efficiency and improve the use of institutional capacity to counter a pandemic, as well as to increase the effectiveness of protective and restrictive measures, which can be useful if new epidemic threats emerge.

Another infection that is highlighted in this issue is HIV infection. Researchers from the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems studied the course of the neonatal period in the high-risk group of vertical infection in perinatally HIV-exposed children receiving an enhanced chemoprophylaxis regimen of mother-to-child transmission of HIV and confirmed the need for increased attention and improvement approaches to their medical support. There is also an interesting review of the literature highlighting the issue of the safety and efficacy of protease inhibitor therapy in HIV-infected patients.

Two more articles from the Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Irkutsk) deserve the attention of pediatricians. One of them offers comprehensive rehabilitation for spastic forms of infantile cerebral palsy, which is important, since until now there is no radical method of treating children with this ailment. The results of another study of the intestinal microbiota in obese adolescents justify the search for early predictors of the formation of functional intestinal diseases associated with obesity in the adult cohort.

Improving organizational technologies for early detection of malignant neoplasms using targeted programs for large-scale cancer screening is a priority task of primary health care. Therefore, it is valuable that the authors from Saint Petersburg assessed the potential of lean technologies to optimize cancer screening during clinical examination of certain groups of the adult population.

Authors from the Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology presented a series of literature reviews devoted to the problem of adhesions prevention in cardiac surgery, the analysis of modern methods of diagnosis and treatment of patients with defects in the articular surfaces of the scapula and humeral head with chronic shoulder dislocations, and the prospects for the creation of antimicrobial drugs based on copper nanoparticles and copper oxides. Another work of the authors from this centre is devoted to the study of the activity of genes of matrix metalloproteinases and their inhibitors in stenosing processes of the spinal canal and dural sac.

Researchers from the East Siberian Institute of Medical and Ecological Research (Angarsk) in their work assessed the effectiveness of “Neo inulin” in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus, and a group of authors from Irkutsk presented their vision of improving the methodology for determining the cost of public services in the system health care taking into account their resource intensity.

For citation: Rychkova L.V. Deputy editor-in-chief's preface to Issue 6-2, 2021. *Acta bio-medica scientifica*. 2021; 6(6-2): 5-8. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.1

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ ЗАМЕСТИТЕЛЯ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Предисловие заместителя главного редактора к № 6-2 (2021). Рычкова Л.В.

5

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Эффективность «Нео инулина» в комплексном лечении больных с сахарным диабетом 2-го типа. Катманова Е.В., Казакова П.В., Кудяева И.В., Куks А.Н., Ушакова О.В.

11

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Клинико-эпидемиологическая характеристика и эффективность противовирусной терапии COVID-19 у детей: опыт первого года пандемии. Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Ермакова Е.О., Ускова С.Ю., Астахова А.А., Егорова И.А., Жеребцова А.А.

18

Состояние антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19. Рычкова Л.В., Даренская М.А., Семёнова Н.В., Колесников С.И., Петрова А.Г., Никитина О.А., Бричагина А.С., Кудярова Е.А., Колесникова Л.И.

29

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ

Перспективы создания антимикробных препаратов на основе наночастиц меди и оксидов меди. Невежина А.В., Фадеева Т.В.

37

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Изменения гемодинамики при переводе на неинвазивную ИВЛ у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Шилин Д.С., Шаповалов Ю.К., Шаповалов К.Г.

51

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

Активность генов матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Сорокиных В.А.

58

ПЕДИАТРИЯ

Ассоциации клинических проявлений функциональных кишечных расстройств с характеристиками микробиоты толстой кишки у подростков: пилотное исследование. Романица А.И., Немченко У.М., Погодина А.В., Григорова Е.В., Белькова Н.Л., Воронаева Н.М., Григорьева Е.А., Савелькаева М.В., Рычкова Л.В.

73

CONTENTS

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF'S PREFACE

Deputy editor-in-chief's preface to Issue 6-2, 2021. Rychkova L.V.

INTERNAL DISEASES

Efficiency of "Neo inulin" in the complex treatment of patients with type 2 diabetes. Katamanova E.V., Kazakova P.V., Kudaeva I.V., Kuks A.N., Ushakova O.V.

INFECTIOUS DISEASES

Clinical and epidemiological characteristics and effectiveness of antiviral therapy for COVID-19 in children: The experience of the first year of the pandemic. Chernova T.M., Pavlova E.B., Timchenko V.N., Ermakova E.O., Uskova S.Yu., Astakhova A.A., Egorova I.A., Zherebtsova A.A.

Antioxidant status in children and adolescents with COVID-19. Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Semenova N.V., Kolesnikov S.I., Petrova A.G., Nikitina O.A., Brichagina A.S., Kudyarova E.A., Kolesnikova L.I.

MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

Prospects for the creation of antimicrobial preparations based on copper and copper oxides nanoparticles. Nevezhina A.V., Fadeeva T.V.

MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

Blood circulation changes associated with switching to non-invasive ventilation in COVID-19 patients. Shilin D.S., Shapovalov Yu.K., Shapovalov K.G.

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

Activity of genes of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the *Ligamentum flavum* of patients with stenosing processes in spinal canal and dural sac. Rodionova L.V., Samoilova L.G., Sorokovikov V.A.

PEDIATRICS

Associations of clinical features of functional bowel disorders with gut microbiota characteristics in adolescents: A pilot study. Romanitsa A.I., Nemchenko U.M., Pogodina A.V., Grigorova E.V., Belkova N.L., Voropaeva N.M., Grigoryeva E.A., Savelkaeva M.V., Rychkova L.V.

Комплексная реабилитация пациентов с двигательными нарушениями при спастических формах ДЦП. *Бугун О.В., Машанская А.В., Аталян А.В., Михнович В.И., Белогорова Т.А., Власенко А.В., Минулин В.Р., Прохорова Ж.В.*

82

Comprehensive rehabilitation of patients with movement disorders with spastic forms of cerebral palsy. *Bugun O.V., Mashanskaya A.V., Atalyan A.V., Mikhnovich V.I., Belogorova T.A., Vlasenko A.V., Minulin V.R., Prokhorova Zh.V.*

Особенности течения периода новорожденности у перинатально ВИЧ-экспонированных детей, получающих комбинированную химиопрофилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку. *Ваняркина А.С., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Москалёва Е.В., Новикова Е.А.*

92

Features of the Neonatal Period in Perinatally HIV-Exposed Children Receiving Combined Chemoprophylaxis of mother-to-child Transmission of HIV. *Vanyarkina A.S., Petrova A.G., Rychkova L.V., Moskaeva E.V., Novikova E.A.*

ТРАВМАТОЛОГИЯ

Хирургическое лечение костно-хрящевых дефектов головки плечевой кости при застарелом вывихе плеча: обзор литературы. *Монастырёв В.В., Чимытов Б.А.*

103

Surgical treatment of the humeral head osteochondral defects in chronic shoulder dislocation: Literature review. *Monastyrev V.V., Chimytov B.A.*

TRAUMATOLOGY

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ

Роль фармакогенетики в безопасности и эффективности терапии ингибиторами протеаз ВИЧ-инфицированных пациентов. *Самбялова А.Ю., Байрова Т.А., Манаенкова Т.Л., Рычкова Л.В.*

113

The role of pharmacogenetics in Efficacy and safety of protease inhibitor based therapy in human immunodeficiency virus type (HIV) infection. *Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Manaenkova T.L., Rychkova L.V.*

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

ХИРУРГИЯ

Перспективы профилактики спаечного процесса при оперативных вмешательствах на сердце. *Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А.*

125

Prospects for prevention of adhesion process during cardiac surgical interventions. *Shurygin M.G., Shurygina I.A.*

SURGERY

ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ

Возможности количественного анализа взаимосвязи тяжести пандемии COVID-19 и институциональных характеристик стран мира. *Демчук А.Л., Капцын В.М., Каратеев А.Ю., Емельянова Н.Н., Дашкина И.В., Пашин М.М., Колесников С.И.*

133

The possibilities of quantitative analysis of the relationship between the severity of the COVID-19 pandemic and the institutional characteristics of the countries of the world. *Demchuk A.L., Kapitsyn V.M., Karateev A.Yu., Emelyanova N.N., Dashkina I.V., Pashin M.M., Kolesnikov S.I.*

ECONOMICS AND MANAGEMENT IN PUBLIC HEALTH SERVICE.

Применение бережливых технологий для оптимизации онкологического скрининга при диспансеризации определённых групп взрослого населения. *Команенко А.А., Авдеева М.В., Гарифуллин Т.Ю., Филатов В.Н.*

145

The application of lean technologies to optimize oncological screening in the periodic health examination of adult population groups. *Komanenko A.A., Avdeeva M.V., Garifullin T.Yu., Filatov V.N.*

Совершенствование методики формирования стоимости медицинской услуги на основе структуры затрат на её производство. *Макарошкина М.В., Сандаков Я.П., Соколова Л.Г.*

154

Improving the methodology for creating a medical service based on the costs of its production. *Makarochkina M.V., Sandakov Ya.P., Sokolova L.G.*

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

ЭФФЕКТИВНОСТЬ «НЕО ИНУЛИНА» В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Катаманова Е.В.,
Казакова П.В.,
Кудаева И.В.,
Кукс А.Н.,
Ушакова О.В.

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт
медико-экологических исследований»
(665827, г. Ангарск, 12а микрорайон, 3,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Катаманова Елена Владимировна,
email: katamanova_e_v@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) является одной из серьёзнейших медико-социальных и экономических проблем здравоохранения всех стран мира. Заболеваемость СД на земном шаре удваивается каждые 10–15 лет, приобретая характер неинфекционной эпидемии. Поэтому крайне актуальным является поиск новых медикаментозных средств, способствующих нормализации гликемии, профилактике осложнений СД, улучшению качества жизни пациентов. К числу таких средств можно отнести «Нео инулин», оказывающий гипогликемическое, антиоксидантное, гепатопротекторное и ангиопротективное действие.

Цель исследования: оценить эффективность «Нео инулина» в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 18 женщин (средний возраст – $64,5 \pm 8,7$ года, средний вес – $77,8 \pm 11,4$ кг) и 3 мужчин (средний возраст – $54,6 \pm 12,4$ года, средний вес – $114 \pm 40,2$ кг). Средняя длительность сахарного диабета 2-го типа – $11,0 (7,0–12,0)$ лет. «Нео инулин» назначался по 2 капсулы в сутки в течение 12 недель в комплексе базисной терапии сахарного диабета. Для оценки эффективности терапии проведено исследование качества жизни, связанного со здоровьем, биохимическое исследование крови (гликированный гемоглобин), клинический минимум (ОАК, ОАМ, ЭКГ, глюкоза крови), исследована функциональная характеристика тканевого кровотока, определён лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ). Статистическая обработка результатов проведена при помощи программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). В качестве критического уровня статистической значимости принимали значение 0,05.

Результаты. Выявлены статистически значимые различия в показателях всех шкал качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов в группах до и после лечения препаратом «Нео инулин», включающие суммарные физический и психический компоненты. Отмечено улучшение функционирования механизмов регуляции микроциркуляции, что подтверждается статистически значимым увеличением ЛПИ (справа – $1,0$ и $0,8$; слева – $0,9$ и $0,8$ соответственно; $p < 0,05$) и коэффициентом вариации микроциркуляции ($9,2$ и $8,3$ соответственно; $p < 0,05$). В 57,1 % случаев (12 чел.) достигнута нормализация уровня гликированного гемоглобина.

Заключение. Применение схемы лечения, включающей «Нео Инулин», способствует повышению эффективности лечения и улучшению качества жизни пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет, «Нео инулин», качество жизни, лодыжечно-плечевой индекс, флуориметрия

Статья получена: 05.10.2021
Статья принята: 07.12.2021
Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Катаманова Е.В., Казакова П.В., Кудаева И.В., Кукс А.Н., Ушакова О.В. Эффективность «Нео инулина» в комплексном лечении больных с сахарным диабетом 2-го типа. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 11–17. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.2

EFFICIENCY OF “NEO INULIN” IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Katamanova E.V.,
Kazakova P.V.,
Kudaeva I.V.,
Kuks A.N.,
Ushakova O.V.

East-Siberian Institute
of Medical and Ecological Research
(12a mikrorayon 3, Angarsk 665827,
Russian Federation)

Corresponding author:
Elena V. Katamanova,
e-mail: katamanova_e_v@mail.ru

ABSTRACT

Diabetes mellitus is one of the most serious medical, social, and economic health problems in all countries of the world. The incidence of diabetes mellitus in the world doubles every 10–15 years, acquiring the character of a non-infectious epidemic. Therefore, it is extremely important to search for new drugs that help normalize glycemia, prevent complications of diabetes mellitus, and improve the quality of life of patients. These drugs include “Neo inulin”, which has a hypoglycemic, antioxidant, hepatoprotective and angioprotective effect.

The aim: to evaluate the effectiveness of “Neo inulin” in the complex treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. The study involved 18 women (average age – 64.5 ± 8.7 years, average weight – 77.8 ± 11.4 kg) and 3 men (average age – 54.6 ± 12.4 years, average weight – 114 ± 40.2 kg). The average duration of type 2 diabetes was 11.0 (7.0–12.0) years. “Neo inulin” was prescribed as 2 capsules per day for 12 weeks in the complex of basic diabetes therapy. To assess the effectiveness of therapy, a study of the quality of life related to health, a biochemical blood test (glycated hemoglobin), a clinical minimum (CBC, OAM, ECG, blood glucose) was carried out, the functional characteristics of tissue blood flow were investigated, and the ankle-brachial index (ABI) was determined. Statistical processing of the results was carried out using the Statistica 6.0 software package (StatSoft Inc., USA). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. Statistically significant differences were revealed in the values of all scales of health-related quality of life in patients in the groups before and after treatment with “Neo Inulin”, including the total physical and mental components. An improvement in the functioning of microcirculatory regulation mechanisms was noted, which is confirmed by a statistically significant increase in ABI (1.0 and 0.8 on the right; 0.9 and 0.8 on the left, respectively; $p < 0.05$) and the coefficient of microcirculation variation (9.2 and 8.3, respectively; $p < 0.05$). In 57,1 % of cases (12 people), the level of glycated hemoglobin was normalized.

Conclusion. The use of a treatment regimen that includes “Neo Inulin” improves the effectiveness of treatment and improves the quality of life of patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, “Neo inulin”, quality of life, ankle-brachial index, fluorimetry

Received: 05.10.2021
Accepted: 07.12.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Katamanova E.V., Kazakova P.V., Kudaeva I.V., Kuks A.N., Ushakova O.V. Efficiency of “Neo inulin” in the complex treatment of patients with type 2 diabetes. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 11-17. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.2

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2-го типа – хроническое заболевание, характеризующееся как нарушением чувствительности тканей к инсулину, так и нарушением его секреции. Среди всех причин гипергликемии сахарный диабет (СД) 2-го типа занимает ведущие позиции, заболеваемость СД 2-го типа катастрофически растёт во всех без исключения странах мира и каждые 15–20 лет общее число больных СД удваивается [1]. Хроническая гипергликемия является не единственной составляющей СД 2-го типа. Повышению глюкозы сопутствуют висцеральное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), повышение липопротеидов низкой плотности, триглицеридов и снижение липопротеидов высокой плотности. Основным осложнением СД является микроангиопатия, повреждение эндотелия избыточным содержанием гликированных белков крови. Эндотелий играет ключевую роль в контроле сосудистого тонуса, обеспечивая регуляцию просвета сосудов в зависимости от скорости кровотока и кровяного давления на сосудистую стенку, метаболических потребностей участка ткани. Поэтому крайне актуальным является поиск средств, способствующих нормализации гликемии, улучшению липидного профиля крови, восстановлению эндотелия и нормализации микроциркуляции. К числу таких средств можно отнести препарат «Нео инулин», содержащий инулин, дигидрокверцетин, липоевую кислоту, хром, экстракт побегов черники, оказывающий гипогликемическое, антиоксидантное, гепатопротекторное действие, стимулирующее действие на тканевый кровоток, стабилизирующий барьерную функцию микрососудов, снижающий проницаемость стенок капилляров, и тем самым способствующий купированию застойных явлений в микроциркуляторном русле и восстановлению эндотелия [2–7]. Однако в большинстве случаев достоверная информация относительно эффективности, безопасности и целесообразности применения витаминов, минералов и других компонентов БАД при лечении СД отсутствует [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность «Нео инулина» в комплексном лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели было обследовано 18 женщин (средний возраст – $64,5 \pm 8,7$ года; средний вес – $77,8 \pm 11,4$ кг) и 3 мужчин (средний возраст – $54,6 \pm 12,4$ года; средний вес – $114 \pm 40,2$ кг). Средняя длительность сахарного диабета – 11,0 (7,0–12,0) лет. Критериями включения в исследование являлись: возраст 40 лет и старше; наличие сахарного диабета 2-го типа; добровольное участие в исследовании с получением письменного информированного согласия. К критериям исключения относили: беременность

и период грудного вскармливания; декомпенсация cerebrovasкулярных, сердечно-сосудистых заболеваний, злокачественных опухолей, заболеваний почек, печени, щитовидной железы, активного туберкулёза или других инфекционных заболеваний; зависимость от наркотиков или алкоголя; системный приём стероидной или иммуносупрессивной терапии; наличие сенситизации и гиперчувствительности к компонентам БАД; текущее участие в любом клиническом исследовании или любом другом неинтервенционном исследовании препарата или устройства.

В целом по группе регистрировались следующие осложнения сахарного диабета: нефропатия – у 6 человек (28,6 %), макроангиопатия – у 12 (57,1 %), ретинопатия – у 14 (66,7 %) обследованных, полинейропатия – в 100 % случаев.

Пациенты принимали сахароснижающие препараты по унифицированным схемам сахароснижающей терапии, которые включены в препараты первой линии, с дозировками, указанными в клинических рекомендациях. Пациенты принимали следующие группы препаратов: бигуаниды (метформин) как монотерапию в дозе 1000 мг 2 раза в сутки – 6 человек (28,6 %); производные сульфонилмочевины (гликлазид) 60 мг в комбинации с метформином 1000 мг в сутки – 9 человек (42,8 %); ингибитор дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (ситаглиптин) 50 мг в комбинации с метформином 1000 мг в сутки – 6 человек (28,6 %). «Нео инулин» назначался по 2 капсулы в сутки в течение 12 недель в комплексе с базисной терапией сахарного диабета.

Для оценки эффективности терапии анализировались шкалы социальной фрустрированности как факторы риска нарушений психической адаптации [9]. Оценку качества жизни, связанного со здоровьем, проводили по методике SF-36 с определением физического суммарного компонента, включающего физическое и ролевое функционирование, общее здоровье и физическую боль, и психического суммарного компонента, включающего социальное и ролевое эмоциональное функционирование, жизнеспособность и психическое здоровье [10]. Суммарное количество баллов от 0 до 30 по шкале соответствует низкому уровню КЖ, 30–60 баллов – среднему и более 61 балла – высокому. Максимальная оценка по каждой шкале составляла 100 баллов.

Биохимическое исследование образцов крови проводили на биохимическом анализаторе Labio 200. Исследование ЛПИ проводили портативной ультразвуковой доплерографической системой ангиологического скрининга Ангиодин-ПК, показатели микроциркуляции оценивали на лазерном анализаторе «ЛАКК-01».

В соответствии с требованиями Комитета по биомедицинской этике обследование проведено с письменного информированного согласия пациентов, работа не ущемляла права и не подвергала опасности благополучие субъектов исследования в соответствии с требованиями биомедицинской этики, утверждёнными Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (2000), и заключением Локального этического комитета (№ 7 от 27.11.2020).

Статистическая обработка проводилась при помощи программного пакета Statistica 6 (StatSoft Inc., США). Межгрупповое сравнение количественных показателей осуществляли с использованием непараметрического критерия Вилкоксона. Значения представлены в виде средней величины и ошибки средней, а также медианы (Me), верхнего (Q25) и нижнего (Q75) квартилей. Относительная частота бинарного признака представлена с указанием границ 95%-ного доверительного интервала. Для проверки статистической гипотезы о различиях частот качественного признака в зависимых выборках использовали F-критерий Фишера. Во всех случаях различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение в группе обследуемых лиц субъективных ощущений, касающихся бытовой и социальной деятельности, выявило статистически значимые различия в значениях всех шкал качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с СД 2-го типа в группах до и после лечения препаратом «Нео инулин», включающие суммарные физический и психический компоненты (табл. 1).

Следует отметить, что у пациентов в группе «до лечения» отмечены сниженные показатели всех шкал качества жизни, связанного со здоровьем, включая интегральные компоненты физического и психического здоровья, что может свидетельствовать о негативном влиянии физического состояния на выполнение повседневных обязанностей и наличие болевых ощущений, эмоциональных проблем, ощущении пациентами утомляемости и снижении работоспособности большую часть времени, ограничивающих жизнедеятельность, и характеризующие снижение настроения и положительных эмоций, а также целенаправленно-

сти, мотивации, инициативности пациентов в социальных отношениях.

После лечения «Нео инулином» у пациентов было отмечено статистически значимое повышение показателей по всем шкалам качества жизни, связанного со здоровьем, включающие суммарный физический и психический компоненты.

Получен итоговый индекс удовлетворённости ($1,3 \pm 0,1$ балла), характеризующий высокий уровень удовлетворённости по заданным градациям признаков (с учётом промежуточных значений уровней). Необходимо отметить, что лишь у 12 % пациентов в группе до лечения отмечалось полное отсутствие социальной фрустрированности, а после лечения в группе пациентов – у 94 %, что указывает на отсутствие социальной фрустрированности в виде проявлений фрустрированной напряжённости в сферах социального функционирования пациентов.

Гипергликемия натощак до лечения была зарегистрирована у всех обследованных лиц (100 %), после проведения терапии курсом препарата «Нео Инулин» данный показатель составил 66,7 % (14 пациентов). При проведении анализа целевого уровня гликированного гемоглобина на фоне лечения «Нео Инулином» было установлено следующее: не достигнут целевой уровень гликированного гемоглобина в 9 (42,9 %) случаях, у 12 человек (57,1 %) целевые уровни данного показателя были достигнуты (табл. 2).

Показатели ЛПИ до лечения составляли менее 1,0 у 76 % обследованных лиц, при этом значения ЛПИ менее 0,9 были отмечены у 10 человек, что говорило о наличии поражения периферических артерий нижних конечностей. После приёма препарата «Нео инулин» в течение трёх месяцев показатели ЛПИ менее 1,0 были у 38 %, менее 0,9 – у 2 человек из 21, что свидетельствует об улучшении состояния сосудистой стенки (табл. 3).

ТАБЛИЦА 1

ЗНАЧЕНИЯ ШКАЛ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, СВЯЗАННОГО СО ЗДОРОВЬЕМ, У ПАЦИЕНТОВ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, Me (Q25–Q75), БАЛЛЫ

Шкалы качества жизни, баллы	До лечения (n = 21)	После лечения (n = 21)	p
Физическая активность	50 (45–75)	70 (65–75)	< 0,05
Роль физическое функционирование	25 (25–75)	75 (75–100)	< 0,001
Физическая боль	41 (41–74)	100 (100–100)	< 0,001
Общее состояние здоровья	45 (35–52)	77 (67–82)	< 0,05
Жизнеспособность	40 (40–65)	70 (70–85)	< 0,05
Социальная активность	62,5 (50–75)	87,5 (87,5–100)	< 0,05
Роль эмоциональное функционирование	33,3 (0–100)	100 (67,7–100)	< 0,001
Состояние психического здоровья	56 (44–64)	80 (76–84)	< 0,05
Интегральная физическая компонента здоровья	47,3 (44,1–57,0)	80,3 (78,8–83,4)	< 0,05
Интегральная психическая компонента здоровья	51,2 (43,3–57,6)	84,2 (78,6–83,7)	< 0,05

TABLE 1

VALUES OF THE SCALES OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS BEFORE AND AFTER TREATMENT, Me (Q25–Q75), POINTS

ТАБЛИЦА 2

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, Me (Q25–Q75)

Показатели	До лечения	После лечения	<i>p</i>
Гликированный гемоглобин, %	7,6 (6,9–8,2)	6,5 (6,1–7,4)	0,004
Глюкоза, ммоль/л	8,1 (6,8–10,5)	6,7 (5,6–7,8)	0,0004

TABLE 2

BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS IN PATIENTS WITH DIABETES BEFORE AND AFTER TREATMENT, Me (Q25–Q75)

ТАБЛИЦА 3

СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛПИ И ЛАЗЕРНОЙ ДОППЛЕРОВСКОЙ ФЛУОРИМЕТРИИ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, Me (Q25–Q75)

TABLE 3

MEAN INDICES OF ANKLE-BRACHIAL INDEX AND LASER DOPPLER FLUORIMETRY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS BEFORE AND AFTER TREATMENT, Me (Q25–Q75)

Показатели	До лечения	После лечения	<i>p</i>
<i>Лазерная доплеровская флуориметрия</i>			
<i>M</i>	7,9 (7,1–8,4)	8,3 (7,5–10,1)	0,07
σ	0,74 (0,6–0,8)	0,9 (0,9–1,0)	0,009
<i>Kv</i>	8,3 (6,7–11,3)	9,2 (8,7–13,0)	0,0003
<i>ЛПИ</i>			
Справа	0,8 (0,8–0,9)	1,0 (0,9–1,1)	0,0003
Слева	0,8 (0,7–0,9)	0,9 (0,9–1,1)	0,0005

Примечание. *Kv* – коэффициент вариации микрокровотока; *M* – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, регистрируемый в одинаковый временной интервал; σ – среднее квадратическое отклонение показателя микроциркуляции.

Среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, регистрируемое в одинаковый временной интервал у пациентов до лечения, составляло 7,9; коэффициент вариации микрокровотока – 8,3; после лечения *Kv* составил 9,2, что говорит о более интенсивном функционировании механизмов регуляции микрокровотока. Среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции является постоянной величиной перфузии, составив после лечения 8,3. Увеличение данного показателя говорит о повышении средней перфузии в микроциркуляторном русле за определённый промежуток времени исследования (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

Важнейшими целями в лечении сахарного диабета являются: ликвидация симптомов, оптимальный метаболический контроль, предотвращение острых и хронических осложнений, достижение возможно более высокого качества жизни [11]. Полученные нами результаты по снижению уровня гликемии у обследованных лиц с сахарным диабетом 2-го типа при применении «Нео инулина» в комплексе лечения свидетельствуют о патогенетическом действии входящих в его состав компонентов. Имеются данные, что пиколинат хрома оказывает благоприятное воздействие на уровень глюкозы в крови и способствует снижению инсулинорезистентности у пациентов

с диабетом [12, 13]. Другим компонентом, обладающим потенциально положительным эффектом в отношении нормализации уровня глюкозы в крови, является основной компонент препарата – инулин. В ряде исследований показано, при приёме данной добавки отмечается снижение основных гликемических показателей, включая уровень гликированного гемоглобина и концентрации глюкозы в крови натощак, особенно в популяции пациентов с преддиабетом и СД 2-го типа, что может иметь потенциальную клиническую ценность в качестве адъювантной терапии для лечения данной патологии [14]. В последние годы кверцетину и его производному дигидрокверцетину уделяется большое внимание из-за их потенциальных возможностей в лечении метаболических заболеваний. Данные флавоноиды обладают множеством фармакологических свойств, таких как гипогликемическое, гиполипидемическое, сердечно-сосудистое, противовоспалительное и другие [15]. Для альфа-липоевой кислоты – ещё одного компонента «Нео инулина» – установлено благоприятное влияние на профилактику и лечение диабета. Это мощный антиоксидант с инсулино-миметическим и противовоспалительным действием, играет важную роль в митохондриальных биоэнергетических реакциях, за счёт чего привлекает большое внимание при лечении осложнений, связанных с диабетом, таких как ретинопатии, невропатии и сосудистые поражения [16].

Проблема качества жизни больных СД волнует специалистов во всём мире. При СД страдает целый ряд

аспектов качества жизни: психологический, профессиональный, семейный и социальный. Качество жизни определяет психологическое и физическое состояние пациентов [17]. Применение схемы лечения, включающей «Нео Инулин», привело к значительному улучшению физического, ролевого, социального и психологического функционирования.

Основным осложнением СД является микроангиопатия, повреждение эндотелия избыточным содержанием гликированных белков крови [18]. Полученные в исследовании статистически значимые данные об увеличении ЛПИ, постоянной величины перфузии свидетельствует об улучшении состояния сосудистой стенки и процессов микроциркуляции в периферических сосудах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение схемы лечения, включающей «Нео Инулин», способствует улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, что приводит к повышению уровней психосоциальной адаптации и эффективности лечения.

Лечение препаратом «Нео Инулин» курсом до трёх месяцев в комплексной терапии сахарного диабета 2-го типа позволяет нормализовать некоторые показатели микроциркуляции: статистически значимо увеличился ЛПИ и коэффициент вариации микрокровотока, а также отмечалось статистически значимое уменьшение показателей гликированного гемоглобина и глюкозы натощак.

Финансирование

Финансирование в рамках выполнения поискового научного исследования.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: клинические рекомендации, 10-й выпуск. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. М., 2021.
2. Ahmed W, Rashid S. Functional and therapeutic potential of inulin: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59(1): 1-13. doi: 10.1080/10408398.2017.1355775
3. Gao T, Jiao Y, Liu Y, Li T, Wang Z, Wang D. Protective effects of konjac and inulin extracts on type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2019; 2019: 3872182. doi: 10.1155/2019/3872182
4. Wan X, Guo H, Liang Y, Zhou C, Liu Z, Li K, et al. The physiological functions and pharmaceutical applications of inulin: A review. *Carbohydr Polym*. 2020; 246: 116589. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116589
5. Sunil C, Xu B. Phytochemistry. An insight into the health-promoting effects of taxifolin (dihydroquercetin). *Phytochemistry*. 2019; 166: 112066. doi: 10.1016/J.phytochem.2019.112066

6. Shu Z, Yang Y, Yang L, Jiang H, Yu X, Wang Y. Cardioprotective effects of dihydroquercetin against ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via the PI3K/Akt pathway. *Food Funct*. 2019; 10(1): 203-215. doi: 10.1039/c8fo01256c

7. Zhang Y, Yu J, Dong XD, Ji HY. Molecules. Research on characteristics, antioxidant and antitumor activities of dihydroquercetin and its complexes. *Molecules*. 2017; 23(1): 20. doi: 10.3390/molecules23010020

8. Yeh G, Eisenberg D, Kaptchuk T, Phillips R. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(4): 1277-1294. doi: 10.2337/diacare.26.4.1277

9. Вассерман Л.И. Факторы риска психической дезадаптации у педагогов массовых школ: пособие для врачей и психологов. СПб., 1997.

10. Ware JE, Sherbour CD. The MOS 36-item short form health survey: conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992; 30: 473-483.

11. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, et al. Therapy of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019; 127(S 01): S73-S92. doi: 10.1055/a-1018-9106

12. Sukomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther*. 2014; 39(3): 292-306. doi: 10.1111/jcpt.12147

13. Ashoush S, Abou-Gamrah A, Bayoumy H, Othman N. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016; 42(3): 279-285. doi: 10.1111/jog.12907

14. Wang L, Yang H, Huang H, Zhang C, Zuo HX, Xu P, et al. Inulin-type fructans supplementation improves glycemic control for the prediabetes and type 2 diabetes populations: RESULTS from a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *J Transl Med*. 2019; 17(1): 410. doi: 10.1186/s12967-019-02159-0

15. Maalik A, Khan FA, Mumtaz A, Mehmood A, Azhar S, Atif M, et al. Pharmacological applications of quercetin and its derivatives: A short review. *Trop J Pharm Res*. 2014; 13(9): 1561-1566. doi: 10.4314/tjpr.v13i9.26

16. Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid: Molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015; 93(12): 1021-1027. doi: 10.1139/cjpp-2014-0353

17. Овчинников А.А., Султанова А.Н., Якупова А.Р. Особенности психоэмоционального состояния и качества жизни пациентов с сахарным диабетом. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2016; (3): 3.

18. Qiu S, Cai X, Yin H, Sun Z, Zügel M, Steinacker JM, et al. Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1): 64. doi: 10.1186/s12933-018-0711-2

REFERENCES

1. *Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus: Clinical guidelines*. 10th ed. Moscow, 2021. (In Russ.).

2. Ahmed W, Rashid S. Functional and therapeutic potential of inulin: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59(1): 1-13. doi: 10.1080/10408398.2017.1355775
3. Gao T, Jiao Y, Liu Y, Li T, Wang Z, Wang D. Protective effects of konjac and inulin extracts on type 1 and type 2 diabetes. *J Diabetes Res*. 2019; 2019: 3872182. doi: 10.1155/2019/3872182
4. Wan X, Guo H, Liang Y, Zhou C, Liu Z, Li K, et al. The physiological functions and pharmaceutical applications of inulin: A review. *Carbohydr Polym*. 2020; 246: 116589. doi: 10.1016/j.carbpol.2020.116589
5. Sunil C, Xu B. Phytochemistry. An insight into the health-promoting effects of taxifolin (dihydroquercetin). *Phytochemistry*. 2019; 166: 112066. doi: 10.1016/J.phytochem.2019.112066
6. Shu Z, Yang Y, Yang L, Jiang H, Yu X, Wang Y. Cardioprotective effects of dihydroquercetin against ischemia reperfusion injury by inhibiting oxidative stress and endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis via the PI3K/Akt pathway. *Food Funct*. 2019; 10(1): 203-215. doi: 10.1039/c8fo01256c
7. Zhang Y, Yu J, Dong XD, Ji HY. Molecules. Research on characteristics, antioxidant and antitumor activities of dihydroquercetin and its complexes. *Molecules*. 2017; 23(1): 20. doi: 10.3390/molecules23010020
8. Yeh G, Eisenberg D, Kaptchuk T, Philips R. Systematic review of herbs and dietary supplements for glycemic control in diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26(4): 1277-1294. doi: 10.2337/diacare.26.4.1277
9. Wasserman LI. *Risk factors for mental maladjustment among teachers of mass schools: a guide for doctors and psychologists*. St. Petersburg, 1997. (In Russ.).
10. Ware JE, Sherbour CD. The MOS 36-item short form health survey: conceptual framework and item selection. *Medical Care*. 1992. 30: 473-483.
11. Landgraf R, Aberle J, Birkenfeld AL, Gallwitz B, Kellerer M, Klein H, et al. Therapy of type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019; 127(S 01): S73-S92. doi: 10.1055/a-1018-9106
12. Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39(3): 292-306. doi: 10.1111/jcpt.12147
13. Ashoush S, Abou-Gamrah A, Bayoumy H, Othman N. Chromium picolinate reduces insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016; 42(3): 279-285. doi: 10.1111/jog.12907
14. Wang L, Yang H, Huang H, Zhang C, Zuo HX, Xu P, et al. Inulin-type fructans supplementation improves glycemic control for the prediabetes and type 2 diabetes populations: RESULTS from a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of 33 randomized controlled trials. *J Transl Med*. 2019; 17(1): 410. doi: 10.1186/s12967-019-02159-0
15. Maalik A, Khan FA, Mumtaz A, Mehmood A, Azhar S, Atif M, et al. Pharmacological applications of quercetin and its derivatives: A short review. *Trop J Pharm Res*. 2014; 13(9): 1561-1566. doi: 10.4314/tjpr.v13i9.26
16. Rochette L, Ghibu S, Muresan A, Vergely C. Alpha-lipoic acid: Molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015; 93(12): 1021-1027. doi: 10.1139/cjpp-2014-0353
17. Ovchinnikov AA, Sultanova AN, Yakupova AR. Features of psychoemotional states and life quality of patients with diabetes. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2016; (3): 3. (In Russ.).
18. Qiu S, Cai X, Yin H, Sun Z, Zügel M, Steinacker JM, et al. Exercise training and endothelial function in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2018; 17(1): 64. doi: 10.1186/s12933-018-0711-2

Сведения об авторах

Катаманова Елена Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, главный врач клиники, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: katananova_e_v@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9072-2781>

Казаква Полина Валерьевна – кандидат биологических наук, медицинский психолог клиники, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: Polina25.07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0367-5399>

Кудаева Ирина Валерьевна – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной работе, заведующая клинико-диагностической лабораторией, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: kudaeva_irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5608-0818>

Кукус Анна Николаевна – врач-терапевт клиники, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: missis.kux.2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4685-3669>

Ушакова Оксана Валентиновна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача, ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», e-mail: ushakova_o_v@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6084-2101>

Information about the authors

Elena V. Katamanova – Dr. Sc. (Med.), Docent, Chief Physician, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: katananova_e_v@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9072-2781>

Polina V. Kazakova – Cand. Sc. (Biol.), Medical Psychologist, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: Polina25.07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0367-5399>

Irina V. Kudaeva – Dr. Sc. (Med.), Docent, Deputy Director for Science, Head of the Clinical Diagnostic Laboratory, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: kudaeva_irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5608-0818>

Anna N. Kuks – Physician, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: missis.kux.2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4685-3669>

Oksana V. Ushakova – Cand. Sc. (Med.), Deputy Chief Physician, East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, e-mail: ushakova_o_v@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6084-2101>

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ COVID-19 У ДЕТЕЙ: ОПЫТ ПЕРВОГО ГОДА ПАНДЕМИИ

Чернова Т.М.¹,
Павлова Е.Б.¹,
Тимченко В.Н.¹,
Ермакова Е.О.¹,
Ускова С.Ю.¹,
Астахова А.А.¹,
Егорова И.А.²,
Жеребцова А.А.³

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Россия)

² СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 24» (190013, г. Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 123, Россия)

³ СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 27» (190068, г. Санкт-Петербург, ул. Глинки, 8А, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Чернова Татьяна Маратовна,
e-mail: t-chernova@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Применение противовирусных средств может уменьшить длительность вирусной инфекции.

Цель исследования: проанализировать клинико-эпидемиологические особенности и эффективность противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у амбулаторных детей.

Материалы и методы. С апреля 2020 г. по март 2021 г. проведено рандомизированное обследование на новую коронавирусную инфекцию 9334 амбулаторных детей в возрасте от 0 мес. до 17 лет. РНК SARS-CoV-2 выявляли в материале из ротоглотки и носа методом ПЦР. Пациентам с подтвержденной инфекцией назначались интерферон-альфа (ИФН-α) интраназально, противовирусные средства системного действия. Контрольную группу составили дети с COVID-19, не получавшие лечение.

Результаты. При обследовании клинически здоровых контактных детей РНК SARS-CoV-2 выявлена в 7,4 % случаев. В структуре острых респираторных инфекций удельный вес COVID-19 составил 12,3 % с пиками заболеваемости в апреле-мае (до 22,8 %) и ноябре-декабре (до 30,0 %). В половине случаев дети инфицировались в семье и обычно в качестве индекса пациента выступали взрослые. В 47,7 % случаев зарегистрирована бессимптомная форма COVID-19 без статистически значимых отличий у пациентов разного возраста. У трети детей с сопутствующей патологией заболевание протекало в бессимптомной форме, у половины – в лёгкой, в остальных случаях диагностирована средняя степень тяжести. Клиническая картина COVID-19 не отличалась от других острых респираторных инфекций. Аносмия (9,4 %) в половине случаев сочеталась с агевзией (4,4 %) и статистически значимо чаще отмечалась у мальчиков. Длительность клинических проявлений у детей контрольной группы и у получавших противовирусную терапию статистически значимо не отличалась при лёгкой и средней степени тяжести заболевания. Также различные варианты противовирусной терапии статистически значимо не влияли на длительность обнаружения SARS-CoV-2 у детей с различными формами COVID-19.

Заключение. В первый год пандемии новая коронавирусная инфекция не доминировала в структуре респираторных заболеваний у детей. Для разработки педиатрических рекомендаций по лечению COVID-19 на амбулаторно-поликлиническом этапе требуются дальнейшие исследования.

Ключевые слова: дети, COVID-19, эпидемиология, симптомы, противовирусная терапия

Для цитирования: Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Ермакова Е.О., Ускова С.Ю., Астахова А.А., Егорова И.А., Жеребцова А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика и эффективность противовирусной терапии COVID-19 у детей: опыт первого года пандемии. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 18-28. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.3

Статья поступила: 02.07.2021

Статья принята: 18.10.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS AND EFFECTIVENESS OF ANTIVIRAL THERAPY FOR COVID-19 IN CHILDREN: THE EXPERIENCE OF THE FIRST YEAR OF THE PANDEMIC

Chernova T.M.¹,
Pavlova E.B.¹,
Timchenko V.N.¹,
Ermakova E.O.¹,
Uskova S.Yu.¹,
Astakhova A.A.¹,
Egorova I.A.²,
Zherebtsova A.A.³

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Litovskaya str 2, Saint Petersburg 194100, Russian Federation)

² Saint Petersburg City Polyclinic No. 24 (Obvodny Canal emb. 123, Saint Petersburg 190013, Russian Federation)

³ Saint Petersburg City Polyclinic No. 27 (Glinki str. 8A, Saint Petersburg 190068, Russian Federation)

Corresponding author:
Tatiana M. Chernova,
e-mail: t-chernova@mail.ru

ABSTRACT

Background. The use of antiviral agents can shorten the duration of the viral infection.

The aim: to study the clinical and epidemiological features and the effectiveness of antiviral therapy for new coronavirus infection (COVID-19) in outpatient children.

Materials and methods. From April 2020 to March 2021, 9334 outpatient children aged from 0 months to 17 years were randomly tested for new coronavirus infection. SARS-CoV-2 RNA was detected in oropharyngeal and nasal material by PCR. Patients with confirmed new coronavirus infection were prescribed interferon-alpha (IFN-α) intranasally, antiviral agents of systemic action. The control group consisted of children with COVID-19 who did not receive treatment.

Results. When examining clinically healthy contact children, SARS-CoV-2 RNA was detected in 7.4 % of cases. In the structure of ARI, the specific weight of COVID-19 was 12.3 % with the peak incidence in April-May (up to 22.8 %) and November-December (up to 30.0 %). In half of the cases, children became infected in the family, and usually adults were the index patient. In 47.7 % of cases, an asymptomatic form of COVID-19 was registered without significant differences in patients of different ages. In one third of children with concomitant pathology, the disease was asymptomatic, in half it was mild, in other cases moderate severity was diagnosed. The clinical picture of COVID-19 did not differ from other ARIs. Anosmia (9.4 %) in half of the cases was combined with ageusia (4.4 %) and was significantly more common in boys. The duration of clinical manifestations in children of the control group and those who received antiviral therapy did not statistically significantly differ in mild and severity of the disease. Also, various antiviral therapy options did not significantly affect the duration of SARS-CoV-2 detection in children with various forms of COVID-19.

Conclusion. In the first year of the pandemic, the novel coronavirus infection did not dominate the pattern of respiratory diseases in outpatient children. Further research is required to develop pediatric guidelines for the treatment of COVID-19 at the outpatient stage.

Key words: children, COVID-19, epidemiology, symptoms, antiviral therapy

For citation: Chernova T.M., Pavlova E.B., Timchenko V.N., Ermakova E.O., Uskova S.Yu., Astakhova A.A., Egorova I.A., Zherebtsova A.A. Clinical and epidemiological characteristics and effectiveness of antiviral therapy for COVID-19 in children: The experience of the first year of the pandemic. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 18-28. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.3

Received: 02.07.2021
Accepted: 18.10.2021
Published: 28.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

Респираторные инфекции значительно чаще встречаются в детском возрасте. Поэтому с появлением в 2019 г. нового типа коронавируса – SARS-CoV-2 – предполагалось, что именно дети станут ключевым звеном в цепи передачи инфекции. Однако, в отличие от взрослых, детское население оказалось более устойчиво к новому возбудителю и переносит вызываемое им инфекционное заболевание (COVID-19) в более лёгких формах [1–3].

Низкую восприимчивость детей к новой коронавирусной инфекции объясняют слабой экспрессией рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) в эпителии верхних дыхательных путей, с помощью которых при участии трансмембранной вирус-активирующей протеазы серина 2 (TMPRSS2) и эндопептидазы катепсина L (CTSL) SARS-CoV-2 проникает в клетку [4, 5]. Кроме того, по одной из существующих гипотез, у детей в респираторном тракте часто присутствуют другие вирусные возбудители, которые за счёт взаимодействия и конкуренции с SARS-CoV-2 могут снизить его способность вызывать инфекционный процесс [6, 7]. Также установлено, что защиту против нового коронавируса могут обеспечить Т-клетки памяти благодаря перекрёстно-реактивным эпитопам с сезонными коронавирусами [8, 9]. Альтернативное предположение связано с отсутствием у детей дезадаптивных иммунных реакций, приводящих к тяжёлому острому респираторному синдрому (ТОРС) у лиц старшего возраста [10].

Несмотря на то, что в детском возрасте COVID-19 протекает легче, чем у взрослых, всё же у 2 % пациентов регистрируется тяжёлая степень инфекции, а в 0,7 % случаев развивается крайне тяжёлое состояние (ТОРС, дыхательная недостаточность, шок, мультисистемный воспалительный синдром), в том числе с летальным исходом. Особую обеспокоенность у педиатров вызывают пациенты с сопутствующими заболеваниями, которые могут повышать риск тяжёлого COVID-19: неврологические состояния и нарушения развития, патология сердечной и дыхательной систем, ожирение, сахарный диабет, иммуносупрессия, генетические, онкологические заболевания и др. В многоцентровых исследованиях показано, что у большинства детей, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, было одно или несколько фоновых состояний. Наиболее часто сообщалось о хронических заболеваниях лёгких (28 %), ожирении (27 %), неврологических нарушениях и нарушениях развития (22 %), сердечно-сосудистых заболеваниях (18 %) [11]. Тем не менее, данные о потенциальной связи между основным заболеванием и тяжестью новой коронавирусной инфекции у детей недостаточны.

До настоящего времени не определена роль детского населения в передаче SARS-CoV-2. С одной стороны, накопленные данные свидетельствуют о том, что инфицированные дети являются менее важным фактором передачи SARS-CoV-2, чем взрослые. Поскольку заболевание в этом возрасте в основном проявляется лёгкими катаральными симптомами (редкий слабый кашель, заложенность носа), больной ребёнок выделяет в окружающую

среду небольшое количество вирусных частиц [12]. В то же время установлено, что в остром периоде COVID-19 при одинаковой степени тяжести вирусная нагрузка в носоглотке детей значительно выше, чем у взрослых [13]. При этом до сих пор у перенёсших новую коронавирусную инфекцию не определены сроки выявления РНК SARS-CoV-2 в верхних дыхательных путях, в том числе в зависимости от проводимой противовирусной терапии.

Уже в начале пандемии по аналогии с другими респираторными инфекциями предполагалось, что применение противовирусных средств может снизить вирусную нагрузку на начальных стадиях болезни, облегчить симптомы и уменьшить длительность заболевания. Оказалось, что новый коронавирус так же, как SARS-CoV и MERS-CoV, способен подавлять в организме больного выработку интерферона (ИФН). В связи с этим для лечения COVID-19 в комплексе с другими противовирусными препаратами (фавипиравир, ремдесивир, умифеновир и др.) был рекомендован рекомбинантный интерферон-альфа (ИФН-α), проявивший эффективность при ТОРС, обусловленном SARS-CoV и MERS-CoV [14, 15]. В дальнейшем в многоцентровом когортном исследовании показано, что включение в комплексную терапию ИФН-α у пациентов с COVID-19 способствует снижению смертности и ускорению выздоровления по сравнению с использованием только противовирусных препаратов [16]. В Российской Федерации препараты ИФН-α рекомендуются в качестве противовирусной монотерапии детей с COVID-19 средней и лёгкой степени тяжести [17]. Тем не менее, в контролируемом исследовании было установлено, что, несмотря на клиническую эффективность, ингаляции спреями ИФН-α не сокращают период выделения SARS-CoV-2 из дыхательных путей больного человека [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать клинико-эпидемиологические особенности и эффективность противовирусной терапии новой коронавирусной инфекции у амбулаторных детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведён ретроспективный анализ медицинской документации 9334 детей в возрасте от 0 мес. до 17 лет, обследованных с апреля 2020 г. по март 2021 г. на новую коронавирусную инфекцию в двух детских поликлиниках г. Санкт-Петербурга. Из них 3793 человека были обследованы по контакту с пациентом с установленным COVID-19 или прибыли из-за рубежа, 5541 человек обратился за медицинской помощью в связи с наличием симптомов острой респираторной инфекции (ОРИ). Этиологическая диагностика новой коронавирусной инфекции проводилась выявлением РНК SARS-CoV-2 во взятом у пациента материале из ротоглотки и носа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с применением набора реагентов для выявления РНК коронавируса 2019-nCoV методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «Вектор-

ПЦРrv-2019-nCoV-RG» по ТУ 21.20.23-088-05664012-2020 (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Россия).

Для изучения клинико-эпидемиологических особенностей новой коронавирусной инфекции у амбулаторных пациентов проведён ретроспективный анализ 344 историй развития детей в возрасте от 4 мес. до 17 лет. Предварительный расчёт выборки не проводился. Критериями включения в анализ являлись: лабораторно подтверждённый случай COVID-19; контрольное исследование биологического материала пациента на РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР, выполненное не позднее 14-го дня от начала заболевания; наличие результатов повторных исследований до получения отрицательного ответа на РНК SARS-CoV-2.

В ходе исследования оценивали преморбидный фон детей (наличие сопутствующей патологии, которая могла оказать влияние на тяжесть и течение заболевания), данные эпидемиологического анамнеза и клинических проявлений новой коронавирусной инфекции, продолжительность симптомов и длительность выявления РНК SARS-CoV-2 в материале из ротоглотки и носа в зависимости от формы заболевания и проводимой терапии. Форма и степень тяжести COVID-19 устанавливалась в соответствии с временными методическими рекомендациями Минздрава России [17].

В качестве противовирусной терапии у детей с новой коронавирусной инфекцией (259 чел.) с 1–3-го дня болезни использовались препараты человеческого рекомбинантного ИФН- α интраназально (капли/спрей – в зависимости от возраста по 2–3 капли/дозы, 4–5 раз в день, курс – 5 дней), противовирусные средства (умифеновир, меглюмина акридонацетат, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, релиз-активные препараты) внутрь в соответствии с инструкцией по применению при ОРВИ. Симптоматическое лечение проводилось в соответствии с клиническими синдромами и включало жаропонижающие (парацетамол, ибупрофен), сосудосуживающие (оксиметазолина гидрохлорид) и отхаркивающие (амброксол) средства, местную терапию (растворы для орошения и полоскания носа и горла). Контрольную группу составили дети с COVID-19 (85 чел.), не получавшие лечение.

Результаты качественных признаков выражены в абсолютных числах с указанием долей (%) и расчётом доверительного интервала (ДИ) по Клопперу – Пирсону. Различия между группами оценивали с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона (χ^2), позволяющего оценить статистическую значимость различий между фактическим количеством качественных характеристик выборки и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Статистический анализ выполнен с использованием аналитической системы Statistica (StatSoft Inc., США) [19]. Различия в группах считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При обследовании 3793 клинически здоровых контактных детей на РНК SARS-CoV-2 положительный результат получен только в 281 (7,4 %) случае, что может свидетельствовать о низкой восприимчивости пациентов этой возрастной категории к новой коронавирусной инфекции.

В структуре острых респираторных заболеваний у амбулаторных детей (5541 чел.) удельный вес COVID-19 составил в среднегодовом исчислении всего 684 (12,3 %), что сопоставимо с долей сезонной коронавирусной инфекции, достигающей 9,0–10,8 % [20, 21]. Однако этот показатель может быть больше за счёт недиагностированных случаев, при которых возбудитель вследствие каких-либо причин не был идентифицирован. Детальный анализ заболеваемости по месяцам позволил установить, что частота регистрации COVID-19 в течение года колебалась от 0 до 30 %. В отличие от сезонной коронавирусной инфекции, пик заболеваемости которой приходится на февраль-март [21], при инфекции, вызванной SARS-CoV-2, наблюдались два подъёма регистрации – в апреле-мае (20,0 % [ДИ: 13,5; 27,9] – 22,8 % [ДИ: 12,7; 35,8]), более выраженный пик в ноябре-декабре (30,0 % [ДИ: 26,4; 33,8] – 22,0 % [ДИ: 19,4; 24,8]) и резкое снижение в июле-сентябре (0,0 % [ДИ: 0; 4,1] – 2,4 % [ДИ: 1,5; 3,6]) и феврале-марте (4,1 % [ДИ: 2,8; 5,9] – 2,8 % [ДИ: 1,6; 4,3]) (рис. 1).

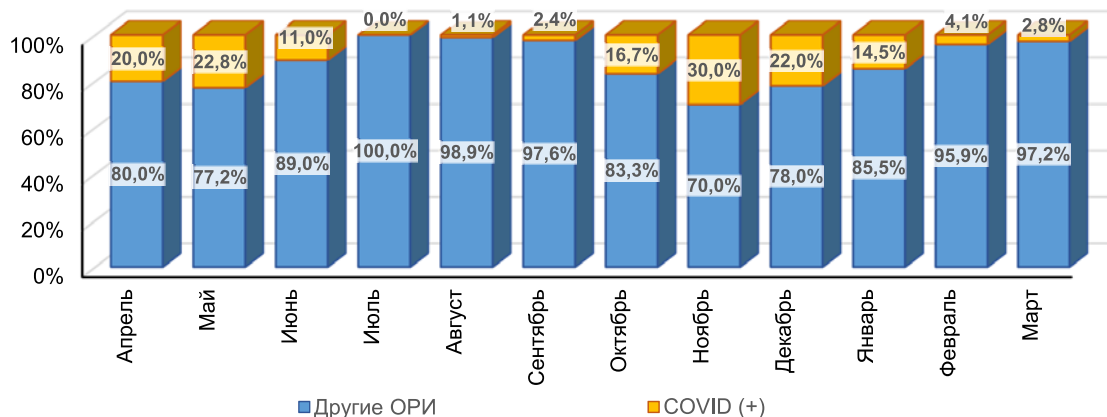


РИС. 1.

Доля COVID-19 в структуре острых респираторных заболеваний у амбулаторных детей по месяцам ($n = 684$)

FIG. 1.

The share of COVID-19 in the structure of acute respiratory diseases in outpatient children by months ($n = 684$)

Анализ 344 историй развития детей, соответствующих критериям отбора, позволил установить, что в большинстве случаев в эпидемический процесс вовлекались школьники 7–17 лет – 256 детей (74,4 % [ДИ: 69,5; 78,9]), реже заболевание регистрировалось в возрастных группах 3–6 лет (54 ребёнка – 15,7 % [ДИ: 12,0; 20,0]) и до 2 лет (34 ребёнка – 9,9 % [ДИ: 6,9; 13,5]). В половине случаев (169 (49,1 %)) дети инфицировались в семье, и обычно в качестве индексного пациента выступал один из родителей. Каждый пятый ребёнок (76 (22,1 %)) заразился в образовательных учреждениях. При этом нередко источником инфекции также являлся взрослый человек (учитель или тренер). Крайне редко передача вируса происходила при контакте с соседями по квартире или общежитию (15 (4,4 %)), в медучреждениях или во время пребывания за границей (по 3 (0,9 %) соответственно). В 78 (22,6 %) случаях контакт установить не удалось. Варианты источников заражения статистически значимо не отличались у детей разного возраста ($\chi^2 = 20,2$; $p = 0,16$) (рис. 2). Полученные данные косвенно подтверждают, что дети чаще заражаются COVID-19 от взрослых, а не наоборот [12].

Симптомы заболевания отмечались у 180 (52,3 %) пациентов, в 164 (47,7 %) случаях зарегистрирована бессимптомная форма новой коронавирусной инфекции без статистически значимых отличий у пациентов раз-

ного возраста ($\chi^2 = 12,37$; $p = 0,54$). Дети с манифестной формой в 154 (85,6 %) случаях переносили заболевание лёгкой степени тяжести, в 26 (14,4 %) – средней степени тяжести, из них 4 (2,2 %) ребёнка были госпитализированы с вирусной пневмонией. Доля пациентов с лёгкой степенью тяжести COVID-19 преобладала во всех возрастных группах ($\chi^2 = 9,51$; $p = 0,02$) (рис. 3). Тем не менее, прослеживалась отчётливая тенденция к возрастанию степени тяжести с уменьшением возраста пациентов.

Учитывая, что трое из четырёх детей с развившейся вирусной пневмонией имели врождённую патологию (кистозно-аденоматозный порок развития лёгкого; перинатальная энцефалопатия с темповой задержкой речевого развития; первичный иммунодефицит, не дифференцированный с недостаточностью специфических антител), мы проанализировали возможность влияния преморбидного фона пациентов на течение COVID-19. Было выявлено, что практически у каждого пятого ребёнка (61 (17,7 %)) имелись сопутствующие заболевания или состояния, которые потенциально могли оказать влияние на тяжесть инфекционного процесса: перинатальная патология ЦНС – 11 (3,2 %); аллергические заболевания и хронические заболевания ЛОР-органов – по 10 (2,9 %); бронхиальная астма – 8 (2,3 %); сахарный диабет – 6 (1,7 %); ожирение – 5 (1,5 %). Кроме

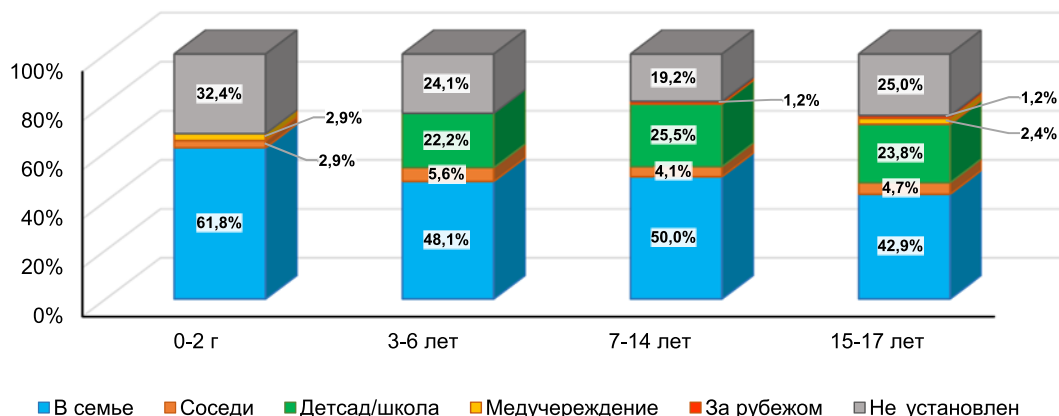


РИС. 2.

Источники заражения детей с COVID-19 в различных возрастных группах (n = 344)

FIG. 2.

Sources of infection in children with COVID-19 in different age groups (n = 344)

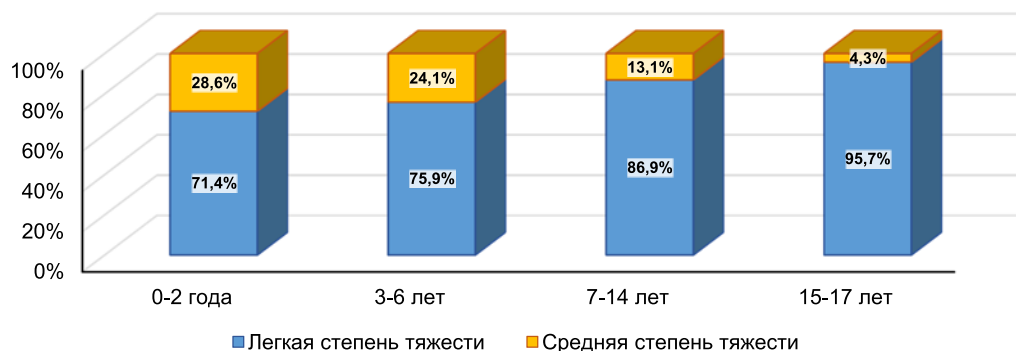


РИС. 3.

Степени тяжести манифестной формы COVID-19 у амбулаторных детей различного возраста (n = 180)

FIG. 3.

The severity of the manifest form of COVID-19 in outpatient children of various ages (n = 180)

того, в 15 (4,4 %) случаях имелись данные о хронической патологии со стороны внутренних органов, у 9 (2,6 %) пациентов диагностированы врождённые пороки развития, в единичных случаях отмечались персистирующая вирусная инфекция Эпштейна – Барр, псориаз, белково-энергетическая недостаточность, первичный иммунодефицит, не дифференцированный с недостаточностью специфических антител.

Как показали результаты нашего исследования, дети с фоновой патологией статистически значимо чаще переносили заболевание в манифестной форме (40 (22,2 %)) ($\chi^2 = 5,22$; $p = 0,02$) (рис. 4). Тем не менее, у трети детей (21 (34,4 %)) этой группы новая коронавирусная инфекция протекала бессимптомно, половина (31 (50,8 %)) болели легко, и только в 9 (14,8 %) случаях была диагностирована средняя степень тяжести.

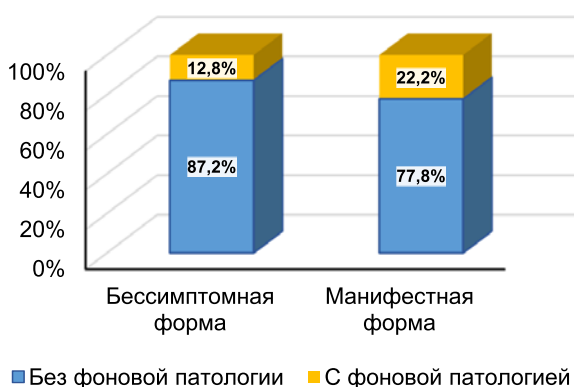


РИС. 4.

Варианты течения COVID-19 у амбулаторных детей в зависимости от преморбидного фона ($n = 344$)

FIG. 4.

Variants of the course of COVID-19 in outpatient children, depending on the premorbid background ($n = 344$)

Большинство пациентов с манифестной формой COVID-19 обращались за медицинской помощью уже

в 1–2-й день заболевания – 111 (61,7 % [ДИ: 54,1; 68,8]), значительно реже на 3–4-й день – 18 (10,0 % [ДИ: 6,0; 15,3]) и 5–7-й день – 16 (8,9 % [ДИ: 5,2; 14,0]) после появления клинических симптомов. В то же время в каждом пятом случае (35 (19,4 % [ДИ: 13,9; 26,0])) родители начинали лечение самостоятельно и вызывали педиатра только на 7-й день болезни и даже позже.

Клиническая картина COVID-19 не отличалась от других острых респираторных вирусных инфекций. Так, повышение температуры тела наблюдалось у 148 (82,2 %) больных, чаще – до субфебрильных (76 (42,2 % [ДИ: 34,9; 49,8])) и фебрильных (61 (33,9 % [ДИ: 27,0; 41,3])) цифр. Лихорадка 39,0 °C и выше отмечалась лишь в 11 (6,1 % [ДИ: 1,2; 7,1]) случаях.

Среди жалоб ведущее место занимали катаральные проявления: насморк – у 78 человек (43,3 % [ДИ: 36,0; 50,9]); кашель – у 50 человек (27,8 % [ДИ: 21,4; 34,9]); боль в горле – у 43 человек (23,9 % [ДИ: 17,9; 30,8]); заложенность носа – у 33 человек (18,3 % [ДИ: 13,0; 24,8]); першение в горле – у 6 человек (3,3 % [ДИ: 1,2; 7,1]) (рис. 5). В ряде случаев наблюдались неврологические расстройства, которые могли быть единственными проявлениями заболевания: 30 детей (16,8 % [ДИ: 11,5; 22,9]) испытывали сильную слабость/усталость; 17 человек (9,4 % [ДИ: 5,6; 14,7]) жаловались на сильную головную боль (цефалгия), у 17 пациентов (9,4 % [ДИ: 5,6; 14,7]) в возрасте 9–17 лет отмечалась anosmia, в 8 случаях (4,4 % [ДИ: 1,9; 8,6]) – в сочетании с агевзией. Потеря обоняния и вкуса сохранялась от 4 до 17 дней и статистически значимо чаще регистрировалась у мальчиков ($\chi^2 = 5,01$; $p = 0,03$). У 6 (3,3 %) детей присутствовали симптомы поражения желудочно-кишечного тракта в виде рвоты, болей в животе, диареи. У 1 (0,6 %) ребёнка наблюдалась пятнисто-папулёзная сыпь на лице.

Несмотря на то, что на дискомфорт в горле жаловались всего 27,2 % детей, при объективном осмотре часто выявлялись гиперемия ротоглотки – у 107 человек (59,4 % [ДИ: 51,9; 66,7]), зернистость задней стенки глотки – у 19 человек (10,5 % [ДИ: 6,5; 16,0]), увеличение нёбных миндалин – у 14 человек (7,8 % [ДИ: 4,3; 12,7]).

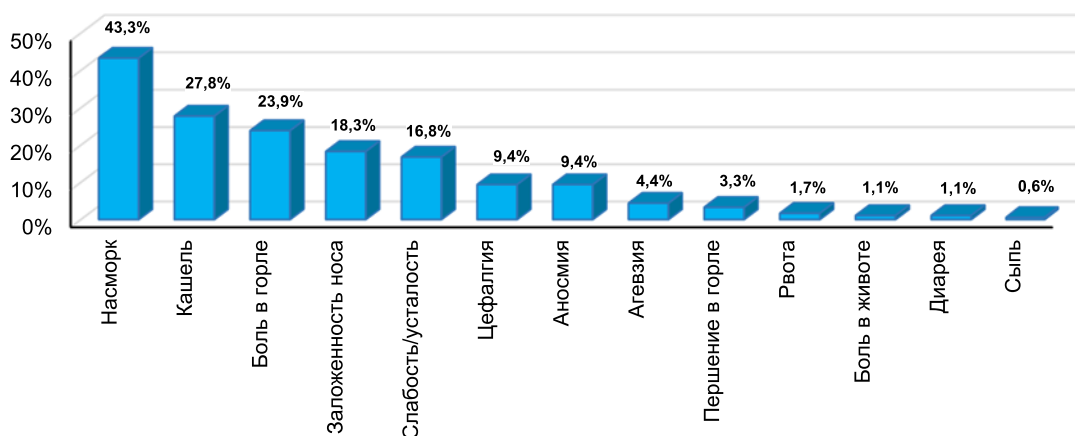


РИС. 5.

Частота жалоб у амбулаторных детей с манифестной формой COVID-19 ($n = 180$)

FIG. 5.

Frequency of complaints in outpatient children with manifest COVID-19 ($n = 180$)

Изменения со стороны нижних отделов респираторного тракта отмечались редко и проявлялись жёстким дыханием – у 8 человек (4,4 % [ДИ: 1,9; 8,6]) и влажными хрипами – у 2 человек (1,1 % [ДИ: 0,1; 4,0]). В 3 случаях (1,7 % [ДИ: 0,3; 4,8]) у пациентов наблюдался конъюнктивит. Шейные лимфоузлы были увеличены только у 1 (0,6 %) ребёнка.

В ходе исследования установлено, что уже к 7-мудню от начала заболевания клинические проявления купировались у 113 больных (73,4 % [ДИ: 65,7; 80,2]) с лёгкой и у 14 (53,9 % [ДИ: 33,4; 73,4]) – со средней степенью тяжести новой коронавирусной инфекции (табл. 1). При этом температура тела в 88 случаях (59,5 % [ДИ: 51,1; 67,4]) нормализовалась в течение 1–2 дней. Ещё у 37 детей (24,0 % [ДИ: 17,5; 31,6]) с лёгкой степенью и у 9 (34,6 % [ДИ: 17,2; 55,7]) со средней степенью тяжести выздоровление отмечалось через 7–14 дней. И только у 4 детей (2,6 % [ДИ: 0,7; 6,5]) с лёгкой степенью и у 3 детей (11,5 % [ДИ: 2,4; 30,2]) со средней степенью тяжести новой коронавирусной инфекции симптомы сохранялись более 2 недель (вечерний субфебрилитет в течение 1 месяца – у 2 человек, аносмия с агевзией – у 2 человек, выраженная слабость – у 3 человек) (табл. 1).

Анализ проводимой терапии новой коронавирусной инфекции у амбулаторных детей показал, что препараты с противовирусным действием были назначены в 257 случаях (74,7 % [ДИ: 69,8; 79,2]). В частности, при бессимптомной форме COVID-19 было пролечено 109 детей (66,5 % [ДИ: 58,7; 73,6]), при лёгкой степени тя-

жести – 128 (83,1 % [ДИ: 76,2; 88,7]), при средней степени тяжести – 20 (76,9 % [ДИ: 56,4; 91,0]). Следует отметить, что у больных с бессимптомной формой, не получавших лечение, в 27,4 % случаев через 5–15 дней от начала наблюдения появились клинические симптомы. Большинству больных назначались препараты ИФН-α интраназально – в 184 случаях (71,6 % [ДИ: 65,7; 77,0]) в виде монотерапии (51,8 %) или в сочетании с другим противовирусным средством (19,8 %), реже пациенты получали только противовирусный препарат системного действия – 73 случая (28,4 % [ДИ: 23,0; 34,3]).

Сравнительный анализ показал, что противовирусная терапия не влияла на течение манифестной формы COVID-19 (табл. 1). Так, удельный вес детей с клиническим выздоровлением к концу первой недели болезни был несколько больше среди не получавших лечение по сравнению с пролеченными пациентами, причём как при лёгкой (88,5 % против 70,3 % соответственно), так и при средней (66,7 % и 50,0 % соответственно) степени тяжести COVID-19. Тем не менее, длительность клинических проявлений у детей контрольной группы и получавших различные варианты противовирусной терапии статистически значимо не отличалась как при лёгкой ($\chi^2 = 10,16; p = 0,12$), так и при средней ($\chi^2 = 4,48; p = 0,61$) степени тяжести заболевания.

При определении РНК SARS-CoV-2 в динамике положительные результаты у амбулаторных детей регистрировались максимально до 31-го дня от начала заболевания. Так, к 10–14-му дню от начала заболевания

ТАБЛИЦА 1

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ COVID-19 У АМБУЛАТОРНЫХ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ТЕРАПИИ (n = 180)

TABLE 1

DURATION OF CLINICAL MANIFESTATIONS WITH VARYING SEVERITY OF COVID-19 IN OUTPATIENT CHILDREN, DEPENDING ON THE TREATMENT OPTION (n = 180)

Варианты терапии	Длительность клинических проявлений, n (%)							
	Лёгкая степень тяжести				Средняя степень тяжести			
	Всего детей	< 7 дней	7–14 дней	> 14 дней	Всего детей	< 7 дней	7–14 дней	> 14 дней
Получали противовирусную терапию	128 (100 %)	90 (70,3 %)	34 (26,6 %)	4 (3,1 %)	20 (100 %)	10 (50,0 %)	7 (35,0 %)	3 (15,0 %)
В том числе:								
ИФН-α интраназально	50 (100 %)	40 (80,0 %)	10 (20,0 %)	0 (0,0 %)	9 (100 %)	5 (55,6 %)	3 (33,3 %)	1 (11,1 %)
ИФН-α интраназально + противовирусный препарат внутрь	30 (100 %)	19 (63,4 %)	10 (33,3 %)	1 (3,3 %)	5 (100 %)	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)	0 (0,0 %)
противовирусный препарат внутрь	48 (100 %)	31 (64,6 %)	14 (29,2 %)	3 (6,2 %)	6 (100 %)	2 (33,4 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)
Не получали лечения (группа контроля)	26 (100 %)	23 (88,5 %)	3 (11,5 %)	0 (0,0 %)	6 (100 %)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)	0 (0,0 %)
Всего детей	154 (100 %)	113 (73,4 %)	37 (24,0 %)	4 (2,6 %)	26 (100 %)	14 (53,9 %)	9 (34,6 %)	3 (11,5 %)

отрицательные результаты ПЦР-исследования получены у 141 ребёнка (86,0 % [ДИ: 79,7; 90,9]) с бессимптомной формой, у 99 (64,3 % [ДИ: 56,2; 71,8]) – с лёгкой степенью и у 15 (57,7 % [ДИ: 36,9; 76,6 %]) – со средней степенью тяжести COVID-19. Однако длительность выявления вируса в материале из ротоглотки и носа статистически значимо не зависела от формы новой коронавирусной инфекции ($\chi^2 = 23,44; p = 0,811$).

Детальный анализ позволил оценить влияние терапии на сроки санации наблюдаемых пациентов (табл. 2). В частности, контрольное обследование детей с бессимптомной формой заболевания показало, что через 10–14 дней результаты не различались в группах не получавших лечение (50 (90,9 %)) и после интраназального применения ИФН- α (66 (89,2 %)) ($\chi^2 = 0,10; p = 0,75$), в том числе в комбинации с противовирусным средством системного действия (14 (87,5 %)) ($\chi^2 = 0,16; p = 0,69$). В то же время у детей, получавших только противовирусное средство системного действия, возбудитель чаще обнаруживался более 14 дней (8 (42,1 %)) ($\chi^2 = 10,63; p = 0,001$). При лёгкой степени тяжести COVID-19 к 10–14 дню от начала заболевания удельный вес ПЦР-отрицательных детей, не получавших лечение, также был статистически не значимо больше (23 (88,5 %)), чем пролеченных ИФН- α интраназально (34 (68,0 %)) ($\chi^2 = 3,82; p = 0,05$). Кроме того, длительное выделение РНК SARS-CoV-2 чаще наблюдалось после назначения противовирусных средств системного действия – 18 (37,5 %)

($\chi^2 = 5,59; p = 0,02$), в том числе в комбинации с интраназальным применением ИФН- α – 18 (60,0 %) ($\chi^2 = 13,96; p = 0,0002$). И только при средней степени тяжести новой коронавирусной инфекции пациенты, получавшие противовирусную терапию, статистически не значимо чаще санировались к 10–14 дню (65,0 и 33,3 % соответственно) ($\chi^2 = 1,96; p = 0,58$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В первый год пандемии новая коронавирусная инфекция не доминировала в структуре респираторных заболеваний у детей [22], составляя в среднегодовом исчислении 12,3 %. Особенностью новой коронавирусной инфекции у амбулаторных детей явилось большое количество бессимптомных форм (47,7 %). Полученные результаты согласуются с данными зарубежных исследований, демонстрирующих, что только у половины детей и подростков с антителами против SARS-CoV-2 наблюдались симптомы болезни [23]. В клинической картине доминировали лихорадка и катаральный синдром, что в начале заболевания затрудняло дифференциальную диагностику с сезонными респираторными вирусными инфекциями. При этом характерные для взрослых пациентов нарушения обоняния и вкуса [24] в детском возрасте отмечались редко. В настоящее время считается, что большинство детей с новой коронавирусной

ТАБЛИЦА 2

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ВЫЯВЛЕНИЯ РНК SARS-COV-2 В МАТЕРИАЛЕ ИЗ РОТОГЛОТКИ И НОСА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМАХ COVID-19 У АМБУЛАТОРНЫХ ДЕТЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВАРИАНТА ТЕРАПИИ (n = 344)

TABLE 2

DURATION OF DETECTION OF SARS-COV-2 RNA IN MATERIAL FROM THE OROPHARYNX AND NOSE FOR VARIOUS FORMS OF COVID-19 IN OUTPATIENT CHILDREN, DEPENDING ON THE TREATMENT OPTION (n = 344)

Варианты терапии	Длительность выявления РНК SARS-CoV-2, n (%)								
	Бессимптомная форма			Лёгкая степень тяжести			Средняя степень тяжести		
	Всего детей	< 14 дней	> 14 дней	Всего детей	< 14 дней	> 14 дней	Всего детей	< 14 дней	> 14 дней
Получали противовирусную терапию	109 (100 %)	91 (83,5 %)	18 (16,5 %)	128 (100 %)	76 (59,4 %)	52 (40,6 %)	20 (100 %)	13 (65,0 %)	7 (35,0 %)
В том числе:									
ИФН- α интраназально	74 (100 %)	66 (89,2 %)	8 (10,8 %)	50 (100 %)	34 (68,0 %)	16 (32,0 %)	9 (100 %)	6 (66,7 %)	3 (33,3 %)
ИФН- α интраназально + противовирусный препарат внутрь	16 (100 %)	14 (87,5 %)	2 (12,5 %)	30 (100 %)	12 (40,0 %)	18 (60,0 %)	5 (100 %)	3 (60,0 %)	2 (40,0 %)
противовирусный препарат внутрь	19 (100 %)	11 (57,9 %)	8 (42,1 %)	48 (100 %)	30 (62,5 %)	18 (37,5 %)	6 (100 %)	4 (66,7 %)	2 (33,3 %)
Не получали лечения (группа контроля)	55 (100 %)	50 (90,9 %)	5 (9,1 %)	26 (100 %)	23 (88,5 %)	3 (11,5 %)	6 (100 %)	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)
Всего детей	164 (100 %)	141 (86,0 %)	23 (14,0 %)	154 (100 %)	99 (64,3 %)	55 (35,7 %)	26 (100 %)	15 (57,7 %)	11 (42,3 %)

инфекцией не нуждаются в этиотропном лечении [25, 26]. Тем не менее, для разработки педиатрических рекомендаций по лечению COVID-19 на амбулаторно-поликлиническом этапе требуются дальнейшие плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования. Несмотря на то, что у детей с сопутствующими заболеваниями и состояниями новая коронавирусная инфекция в основном протекала бессимптомно и легко, как и при любой инфекционной патологии существует риск развития тяжёлых и осложнённых форм [26]. Возможно, пациентам с неврологическими нарушениями, задержкой развития, генетическими и онкологическими заболеваниями, ожирением, сахарным диабетом, хроническими сердечно-лёгочными заболеваниями и ослабленным иммунитетом рационально рекомендовать превентивное противовирусное лечение при любой форме COVID-19.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N Engl J Med*. 2020; 382(24): 2302-2315. doi: 10.1056/NEJMoa2006100
2. Rosenberg ES, Dufort EM, Blog DS, Hall EW, Hoefler D, Backenson BP, et al. COVID-19 testing, epidemic features, hospital outcomes, and household prevalence, New York State-March 2020. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(8): 1953-1959. doi: 10.1093/cid/ciaa549
3. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. *Nature*. 2020; 584(7821): 425-429. doi: 10.1038/s41586-020-2488-1
4. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA*. 2020; 323(23): 2427-2429. doi: 10.1001/jama.2020.8707
5. Steinman JB, Lum FM, Ho P-P-K, Kaminski N, Steinman L. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(40): 24620-24626. doi: 10.1073/pnas.2012358117
6. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson P, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(52): 27142-27150. doi: 10.1073/pnas.1911083116
7. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Баракина Е.В., Починяева Л.М., Малиновская В.В., и др. Роль ранней этиологической расшифровки острых респираторных вирусных инфекций в выборе противовирусной терапии у детей в условиях стационара. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99(1): 101-106.
8. Mateus J, Grifoni A, Tark A, Sidney J, Ramirez SI, Dan JM, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science*. 2020; 370(6512): 89-94. doi: 10.1126/science.abd3871
9. Felsensteina S, Hedrich ChM. COVID-19 in children and young people. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(9): 514-516. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30212-5
10. Fialkowski A, Gernez Ya, Arya P, Weinacht KG, Kinane TB, Yonker LM. Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response to SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(10): 2556-2564. doi: 10.1002/ppul.24981
11. Deville JaG, Song Eu, Ouellette ChP. COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. *UpToDate*. URL: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children> [date of access: 25.06.2021].
12. Lee B, Raszka WV. COVID-19 transmission and children: The child is not to blame. *Pediatrics*. 2020; 146(2): 2020004879. doi: 10.1542/peds.2020-004879
13. Zachariah Ph, Halabi KC, Johnson CL, Whitter S, Sepulveda J, Green DA. Symptomatic infants have higher nasopharyngeal SARS-CoV-2 viral loads but less severe disease than older children. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(16): 2305-2306. doi: 10.1093/cid/ciaa608
14. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Wolff B, Lho H, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: A preliminary study. *JAMA*. 2003; 290(24): 3222-3228. doi: 10.1001/jama.290.24.3222
15. Salman AA, Waheed MH, Ali-Abdulsahib AA, Atwan ZW. Low type I interferon response in COVID-19 patients: Interferon response may be a potential treatment for COVID-19. *Biomed Rep*. 2021; 14(5): 43. doi: 10.3892/br.2021.1419
16. Wang N, Zhan Ya, Zhu L, Hou Zh, Liu F. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*. 2020; 28(3): 455-464.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.07.005
17. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., Багненко С.Ф., Баранов А.А., Баранова Н.Н. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 11 (07.05.2021). URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf [дата доступа: 25.06.2021].
18. Hao Sh, Yan R, Zhang Sh, Lian J, Cai H, Lian J, et al. Interferon-α2b spray inhalation did not shorten virus shedding time of SARS-CoV-2 in hospitalized patients: A preliminary matched case-control study. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020; 21(8): 628-636. doi: 10.1631/jzus.B2000211
19. Дыхов М.А., Тихомирова А.А., Ваулин Г.Ф. *Непараметрические критерии в программе «Statistica»*. СПб.: СПбГПМУ; 2019.
20. Иванов Д.О., Чернова Т.М., Павлова Е.Б., Тимченко В.Н., Баракина Е.В. Коронавирусная инфекция. *Педиатр*. 2020; 11(3): 109-117. doi: 10.17816/PED113109-117
21. Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Чернова Т.М., Каплина Т.А., Субботина М.Д., Булина О.В., и др. Результаты 5-летнего мониторинга за циркуляцией сезонных коронавирусов у госпитализированных детей в препандемическом периоде. *Детские инфекции*. 2021; 20(1): 5-11. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-11
22. Шакмаева М.А., Чернова Т.М., Тимченко В.Н., Начинкина Т.А., Тетюшин К.В., Каплина Т.А., и др. Особенности новой коронавирусной инфекция у детей разного возраста. *Детские инфекции*. 2021; 20(2): 5-9. doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9

23. Snape MD, Viner RM. COVID-19 in children and young people. *Science*. 2020; 370(6514): 286-288. doi: 10.1126/science.abd6165

24. Patel A, Charani E, Ariyanayagam D, Abdulaal A, Denny SJ, Mughal N, et al. New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(9): 1236-1241. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.026

25. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, Donà D, Pierantoni L, Vecchio AL, et al. Treatment of children with COVID-19: Position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1): 139. doi: 10.1186/s13052-020-00900-w

26. Gulick RM, Lane HC, Masur H, Pau AK, Aberg Ju, Adimora A, et al. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines/special considerations in children*. National Institutes of Health. April 21, 2021. URL: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/children/z> [access date: 25.06.2021].

REFERENCES

1. Gudbjartsson DF, Helgason A, Jonsson H, Magnusson OT, Melsted P, Norddahl GL, et al. Spread of SARS-CoV-2 in the Icelandic population. *N Engl J Med*. 2020; 382(24): 2302-2315. doi: 10.1056/NEJMoa2006100

2. Rosenberg ES, Dufort EM, Blog DS, Hall EW, Hoefler D, Backenson BP, et al. COVID-19 testing, epidemic features, hospital outcomes, and household prevalence, New York State-March 2020. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(8): 1953-1959. doi: 10.1093/cid/ciaa549

3. Lavezzo E, Franchin E, Ciavarella C, Cuomo-Dannenburg G, Barzon L, Del Vecchio C, et al. Suppression of COVID-19 outbreak in the municipality of Vo, Italy. *Nature*. 2020; 584(7821): 425-429. doi: 10.1038/s41586-020-2488-1

4. Bunyavanich S, Do A, Vicencio A. Nasal gene expression of angiotensin-converting enzyme 2 in children and adults. *JAMA*. 2020; 323(23): 2427-2429. doi: 10.1001/jama.2020.8707

5. Steinman JB, Lum FM, Ho P-P-K, Kaminski N, Steinman L. Reduced development of COVID-19 in children reveals molecular checkpoints gating pathogenesis illuminating potential therapeutics. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117(40): 24620-24626. doi: 10.1073/pnas.2012358117

6. Nickbakhsh S, Mair C, Matthews L, Reeve R, Johnson P, Thorburn F, et al. Virus-virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116(52): 27142-27150. doi: 10.1073/pnas.1911083116

7. Timchenko VN, Sukhovetskaya VF, Chernova TM, Barakina EV, Pochinyaeva LM, Malinovskaya VV, et al. The role of early etiological decoding of acute respiratory viral infections in antiviral therapy choice for children in a hospital setting. *Pediatrics*. 2020; 99(1): 101-106. (In Russ.).

8. Mateus J, Grifoni A, Tark A, Sidney J, Ramirez SI, Dan JM, et al. Selective and cross-reactive SARS-CoV-2 T cell epitopes in unexposed humans. *Science*. 2020; 370(6512): 89-94. doi: 10.1126/science.abd3871

9. Felsensteina S, Hedrich ChM. COVID-19 in children and young people. *Lancet Rheumatol*. 2020; 2(9): 514-516. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30212-5

10. Fialkowski A, Gernez Ya, Arya P, Weinacht KG, Kinane TB, Yonker LM. Insight into the pediatric and adult dichotomy of COVID-19: Age-related differences in the immune response

to SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(10): 2556-2564. doi: 10.1002/ppul.24981

11. Deville JaG, Song Eu, Ouellette ChP. COVID-19: Clinical manifestations and diagnosis in children. *UpToDate*. URL: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-clinical-manifestations-and-diagnosis-in-children> [date of access: 25.06.2021].

12. Lee B, Raszka WV. COVID-19 transmission and children: The child is not to blame. *Pediatrics*. 2020; 146(2): 2020004879. doi: 10.1542/peds.2020-004879

13. Zachariah Ph, Halabi KC, Johnson CL, Whitter S, Sepulveda J, Green DA. Symptomatic infants have higher nasopharyngeal SARS-CoV-2 viral loads but less severe disease than older children. *Clin Infect Dis*. 2020; 71(16): 2305-2306. doi: 10.1093/cid/ciaa608

14. Loutfy MR, Blatt LM, Siminovitch KA, Ward S, Wolff B, Lho H, et al. Interferon alfacon-1 plus corticosteroids in severe acute respiratory syndrome: A preliminary study. *JAMA*. 2003; 290(24): 3222-3228. doi: 10.1001/jama.290.24.3222

15. Salman AA, Waheed MH, Ali-Abdulsahib AA, Atwan ZW. Low type I interferon response in COVID-19 patients: Interferon response may be a potential treatment for COVID-19. *Biomed Rep*. 2021; 14(5): 43. doi: 10.3892/br.2021.1419

16. Wang N, Zhan Ya, Zhu L, Hou Zh, Liu F. Retrospective multicenter cohort study shows early interferon therapy is associated with favorable clinical responses in COVID-19 patients. *Cell Host Microbe*. 2020; 28(3): 455-464.e2. doi: 10.1016/j.chom.2020.07.005

17. Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, Bagnenko SF, Baranov AA, Baranova NN, et al. *Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Interim Guidelines – Version 11 (05/07/2021)*. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/055/735/original/BMP_COVID-19.pdf [date of access: 25.06.2021]. (In Russ.).

18. Hao Sh, Yan R, Zhang Sh, Lian J, Cai H, Lian J, et al. Interferon-α2b spray inhalation did not shorten virus shedding time of SARS-CoV-2 in hospitalized patients: A preliminary matched case-control study. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2020; 21(8): 628-636. doi: 10.1631/jzus.B2000211

19. Dokhov MA, Tikhomirova AA, Vaulin GF. *Nonparametric criteria in the program "Statistica"*. Saint Petersburg: SPbGPMU; 2019. (In Russ.).

20. Ivanov DO, Chernova TM, Pavlova EB, Timchenko VN, Barakina EV. Coronavirus infection. *Pediatr (Sankt-Peterburg)*. 2020; 11(3): 109-117. (In Russ.). doi: 10.17816/PED113109-117

21. Timchenko VN, Sukhovetskaya VF, Chernova TM, Kaplina TA, Subbotina MD, Bulina OV, et al. Results of 5-year monitoring of the circulation of seasonal coronaviruses in hospitalized children in the pre-pandemic period. *Children Infections*. 2021; 20(1): 5-11. (In Russ.). doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-1-5-11

22. Shakmaeva MA, Chernova TM, Timchenko VN, Nachinkina TA, Tetyushin KV, Kaplina TA, et al. Features of the new coronavirus infection in children of different ages. *Children Infections*. 2021; 20(2): 5-9. (In Russ.). doi: 10.22627/2072-8107-2021-20-2-5-9

23. Snape MD, Viner RM. COVID-19 in children and young people. *Science*. 2020; 370(6514): 286-288. doi: 10.1126/science.abd6165

24. Patel A, Charani E, Ariyanayagam D, Abdulaal A, Denny SJ, Mughal N, et al. New-onset anosmia and ageusia in adult patients diagnosed with SARS-CoV-2 infection. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26(9): 1236-1241. doi: 10.1016/j.cmi.2020.05.026

25. Venturini E, Montagnani C, Garazzino S, Donà D, Pierantoni L, Vecchio AL, et al. Treatment of children with COVID-19:

Position paper of the Italian Society of Pediatric Infectious Disease. *Ital J Pediatr*. 2020; 46(1): 139. doi: 10.1186/s13052-020-00900-w
26. Gulick RM, Lane HC, Masur H, Pau AK, Aberg Ju, Adimora A, et al. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment*

guidelines/special considerations in children. National Institutes of Health. April 21, 2021. URL: <https://www.covid19treatment-guidelines.nih.gov/special-populations/children/z> [date of access: 25.06.2021].

Сведения об авторах

Чернова Татьяна Маратовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: t-chernova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4845-3757>

Павлова Елена Борисовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: infarm@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7596-1004>

Тимченко Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных заболеваний у детей им. проф. М.Г. Данилевича, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: timchenko220853@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>

Ермакова Екатерина Олеговна – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: katekate0009@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5019-9271>

Ускова Светлана Юрьевна – студентка педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: suskovamiss@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6239-9358>

Астахова Анна Антоновна – студентка стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, e-mail: mynameisanna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4469-3537>

Егорова Ирина Анатольевна – заведующая детским поликлиническим отделением № 18, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 24», e-mail: gp24_egorova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6288-5559>

Жеребцова Анастасия Александровна – заведующая кабинетом инфекционных, паразитарных заболеваний и иммунопрофилактики детского поликлинического отделения, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 27», e-mail: zharebtsova2a@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2380-1367>

Information about the authors

Tatyana M. Chernova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: t-chernova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4845-3757>

Elena B. Pavlova – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Pharmacology with a course in Clinical Pharmacology and Pharmacoeconomics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: infarm@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7596-1004>

Vladimir N. Timchenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases in Children named after Professor M.G. Danilevich, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: timchenko220853@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4068-1731>

Ekaterina O. Ermakova – Student at the Pediatric Faculty, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: katekate0009@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5019-9271>

Svetlana Yu. Uskova – Student at the Pediatric Faculty, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: suskovamiss@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6239-9358>

Anna A. Astakhova – Student at the Faculty of Dentistry, Saint Petersburg State Pediatric Medical University, e-mail: mynameisanna@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4469-3537>

Irina A. Egorova – Head of the Children Polyclinic Department No. 18, Saint Petersburg City Polyclinic No. 24, e-mail: gp24_egorova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6288-5559>

Anastasia A. Zharebtsova – Head of the Office of Infectious, Parasitic Diseases and Immunoprophylaxis of the Children Polyclinic Department, Saint Petersburg City Polyclinic No. 27, e-mail: zharebtsova2a@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2380-1367>

СОСТОЯНИЕ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С COVID-19

Рычкова Л.В.,
Даренская М.А.,
Семёнова Н.В.,
Колесников С.И.,
Петрова А.Г.,
Никитина О.А.,
Бричагина А.С.,
Кудеярова Е.А.,
Колесникова Л.И.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Даренская Марина Александровна,
e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru.

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Пандемия COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, подняла значимость данной проблемы на первую ступень и коснулась систем здравоохранения всех стран мира. Несмотря на более благоприятное течение заболевания с новым коронавирусом, детская популяция должна быть в фокусе особого внимания, вследствие активного участия в его распространении. Течение COVID-19 включает в себя целый каскад патологических процессов, сопровождающихся генерацией активных форм кислорода, поэтому проведение исследований этих процессов у детей крайне актуально и может способствовать повышению эффективности профилактических и лечебных мероприятий.

Цель: анализ изменений ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной защиты у детей и подростков с диагностированной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 17 детей и подростков (средний возраст – $12,35 \pm 4,01$ года), из них 8 мальчиков (47 %) и 9 девочек (53 %) с диагностированной инфекцией COVID-19. Контрольная группа детей и подростков состояла из практически здоровых и подбиралась согласно принципу «копия-пара». Методы исследования включали спектрофотометрические и иммуноферментные.

Результаты. В группе детей и подростков, больных COVID-19, отмечены более низкие уровни общей антиоксидантной активности ($p < 0,0001$), активности супероксиддисмутазы ($p < 0,0001$), содержания восстановленного глутатиона ($p = 0,048$) и ретинола ($p = 0,015$), на фоне незначительного роста активности глутатионредуктазы ($p = 0,015$) относительно контроля.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о недостаточности ряда компонентов антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19 и указывают на целесообразность использования антиоксидантной терапии для стабилизации данных показателей.

Ключевые слова: COVID-19, дети, подростки, антиоксидантный статус, ферменты, витамины

Статья получена: 29.09.2021

Статья принята: 22.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Рычкова Л.В., Даренская М.А., Семёнова Н.В., Колесников С.И., Петрова А.Г., Никитина О.А., Бричагина А.С., Кудеярова Е.А., Колесникова Л.И. Состояние антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 29-36. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.4

ANTIOXIDANT STATUS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH COVID-19

Rychkova L.V.,
Darenskaya M.A.,
Semenova N.V.,
Kolesnikov S.I.,
Petrova A.G.,
Nikitina O.A.,
Brichagina A.S.,
Kudeyarova E.A.,
Kolesnikova L.I.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Marina A. Darenskaya,
e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru

ABSTRACT

Background. The COVID-19 pandemic has raised the importance of this problem to the first stage and has affected healthcare system around the world. Despite the more favorable COVID-19 course, the child population should be at focus of special attention, due to the active participation in its distribution. The course of COVID-19 includes a cascade of pathological processes accompanied by the generation of reactive oxygen species, which can have extremely negative consequences for the developing organism. The research of these processes in children is vital and will improve the effectiveness of preventive and therapeutic measures.

The aim: to analyze changes in enzymatic and non-enzymatic links in the antioxidant defense in children and adolescents with diagnosed COVID-19 infection.

Materials and methods. 17 children and adolescents (average age – 12.35 ± 4.01 years) were examined, including 8 boys (47 %) and 9 girls (53 %) with COVID-19 infection. The control group of children and adolescents (practically healthy) according to the «copy-pair» principle was selected. We used spectrophotometric methods.

Results. In the group of children and adolescents with diagnosed COVID-19 infection, there were lower levels of total antioxidant activity ($p < 0.0001$), superoxide dismutase activity ($p < 0.0001$), content of reduced glutathione ($p = 0.048$) and retinol ($p = 0.015$), increase in glutathione reductase activity ($p = 0.015$) relative to the control.

Conclusion. The obtained data indicate the insufficiency of antioxidant system components number in children and adolescents with diagnosed COVID-19 infection and indicate the advisability of antioxidant therapy using to stabilize these indicators.

Key words: COVID-19, children, adolescents, antioxidant status, enzymes, vitamins

Received: 29.09.2021
Accepted: 22.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Semenova N.V., Kolesnikov S.I., Petrova A.G., Nikitina O.A., Brichagina A.S., Kudeyarova E.A., Kolesnikova L.I. Antioxidant status in children and adolescents with COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 29-36. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.4

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия COVID-19 (тяжёлый острый респираторный синдром), возбудителем которого является коронавирус SARS-CoV-2, подняла значимость данной проблемы на первую ступень и коснулась систем здравоохранения всех стран мира [1]. В мировом пространстве SARS-CoV-2 уже к 2021 г. затронул более 230 млн человек и привёл к более чем 4,5 млн смертельных случаев [2]. Установлено, что новая инфекция характеризуется высокой контагиозностью, летальностью, вовлечённостью в патогенез практически всех органов и тканей [3].

Данные последних исследований показывают, что дети и подростки подвержены заболеванию в меньшей мере (1–5 % от общего числа пациентов с диагностированным COVID-19), чем взрослые [4]. В мировой статистике за весь период отмечено относительно небольшое количество летальных исходов среди детского населения [5]. Подавляющее число немногочисленных случаев заболевания среди детей были ассоциированы со взрослыми контактами. Среди основных симптомов у детей выделяли лихорадку, непродуктивный кашель, незначительные признаки интоксикации [6]. Отмечали также ринорею, заложенность носа, нечасто – боли в животе, диарею и рвоту. Причём симптом диареи у детей на фоне COVID-19 отмечался чаще, чем у взрослых. Примерно четверть детей переносят инфекцию бессимптомно, а около 10 % требуется госпитализация в стационар [7]. Тяжёлое течение заболевания регистрируется только в 1 % случаев, зачастую у детей с тяжёлыми сопутствующими заболеваниями [8, 9]. Однако, несмотря на более благоприятное течение заболевания, детская популяция должна быть в фокусе особого внимания, вследствие активного участия в его распространении.

Литературные источники последних лет свидетельствуют о росте активных форм кислорода (АФК) при ряде респираторных вирусных инфекций [10]. Синтез АФК, вызванных респираторными вирусами, как правило, стимулирует каскад патологических процессов, оказывающих негативное влияние на организм в целом [11]. Отмечена зависимость от АФК клеток, потенцирующих антимикробный иммунитет, нейтрофилов и макрофагов, выделение провоспалительных цитокинов [12]. Система антиоксидантной защиты (АОЗ) клеток выстраивает оптимальную линию защиты и включает ферментативные и неферментативные составляющие. При её недостаточной активности происходит явление, обозначаемое как окислительный стресс [13]. В настоящее время практически отсутствует информация о состоянии системы АОЗ у детей с коронавирусной инфекцией. Однако проведение подобного рода исследований у детей крайне актуально и может способствовать повышению эффективности профилактических и лечебных мероприятий.

Вследствие изложенного выше, **целью нашего исследования** явился анализ изменений ферментативного и неферментативного звеньев антиоксидантной

защиты у детей и подростков с диагностированной инфекцией COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Всего было обследовано 17 детей и подростков (средний возраст – $12,35 \pm 4,01$ года), из них 8 мальчиков (47 %) и 9 девочек (53 %) с диагностированной инфекцией COVID-19, удовлетворяющих критериям включения, отобранных на основании результатов первичного диагностического обследования из числа лиц, поступающих на госпитализацию в ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница» за период с мая 2020 по март 2021 года. Контрольная группа детей и подростков (практически здоровые) была подобрана по типу «копия-пара» ($n = 17$; средний возраст – $12,35 \pm 4,01$ года).

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст обследуемого 7–18 лет, информированное согласие об участии в исследовании, лабораторно подтверждённое носительство SARS-CoV-2, отсутствие приёма антиоксидантов.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, несоответствие критериям включения, тяжёлое течение заболевания, другие причины.

При поступлении в стационар было осуществлено: анкетирование и анализ медицинской документации, общеклиническое обследование пациентов. Анкетный опрос включал информацию о наличии положительного результата ПЦР-теста на наличие РНК SARS-CoV-2 (лабораторное подтверждение инфекции при поступлении), данные о динамическом контроле ИФА и ПЦР, характере течения заболевания, данные эпидемиологического анамнеза по возможным путям заражения, общие данные о пациенте, осложнения основного заболевания, потребность в респираторной терапии, в кислородотерапии, в заместительной почечной терапии, данные о лабораторно подтверждённой вирусной или грибковой коинфекции, данные лабораторного исследования.

Группа пациентов была однородной по оказываемому терапевтическому воздействию, выраженности и длительности течения инфекции.

Условия проведения

Учреждения, принявшие участие в исследовании: ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск), ОГБУЗ «Иркутская областная инфекционная клиническая больница».

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 2020–2021 гг.

Методы регистрации исходов

Активность факторов антиоксидантной защиты (АОЗ) оценивали по: показателю общей антиоксидантной активности (АОА) в сыворотке крови (коммерческий набор фирмы «Randox», Великобритания), активности ферментативного звена: супероксиддисмутазы (СОД) по методу Н.Р. Misra, I. Fridovich [14], глутатионпероксида-

зы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) (коммерческие наборы фирмы «Randox» (Великобритания) в эритроцитах (гемолизате)), а также по содержанию компонентов неферментативного звена: ретинола и α -токоферола в плазме крови по методу Р.Ч. Черняускене и соавт. [15], восстановленного и окисленного глутатионов (GSH и GSSG) в эритроцитах (гемолизате) (метод P.J. Hisin, R. Hilf [16]). Приборная база состояла из спектрофлуорофотометра «Shimadzu RF-1501» (Япония), спектрофотометра «Shimadzu RF-1650» (Япония) и биохимического анализатора БТС-330 (Испания).

Исследование выполнялось с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск).

Этическая экспертиза

Соблюдались этические принципы согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964, 2013 ред.). Данное исследование было одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка из протокола заседания № 6.1 от 19.06.2020).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Данные были обработаны с помощью пакета комплексного статистического анализа Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США; правообладатель лицензии – ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ). Использовались визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка для определения близости к нормальности. Равенство генеральных дисперсий оценивалось с помощью критерия Фишера (F-test). Для анализа межгрупповых различий применяли непараметрический критерий Манна – Уитни. Для проведения корреляционного анализа использовали метод Спирмена. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5 % (0,05).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Всего было обследовано 34 ребёнка, из них 17 больных COVID-19 и 17 практически здоровых. В данных группах производилась оценка антиоксидантного статуса.

Основные результаты исследования

Анализ данных показал наличие значимых различий в отношении нескольких показателей системы АОЗ в группе больных COVID-19 в сравнении с здоровыми детьми. Так, в группе детей и подростков с диагностированной инфекцией отмечалось значимое снижение степени активности показателя общей АОА (в 1,2 раза; $p < 0,0001$), супероксиддисмутазной активности (в 1,76 раза; $p < 0,0001$), концентрации GSH (в 1,2 раза; $p = 0,048$), ретинола (в 1,87 раза; $p = 0,015$), на фоне незначительного роста активности ГР (в 1,13 раза; $p = 0,015$) относительно контрольных значений (рис. 1).

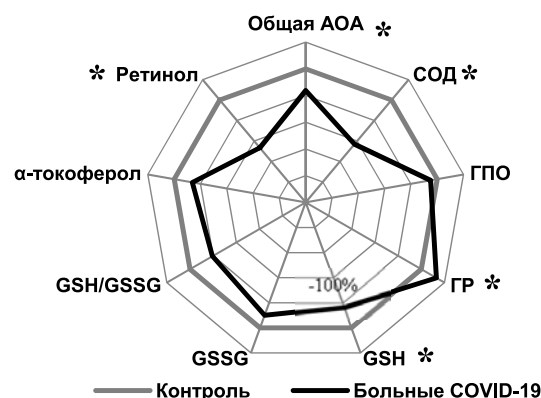


РИС. 1.

Состояние антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19. * – статистическая значимость различий с контрольной группой ($p < 0,05$); результаты представлены в % (контрольные значения приняты за 0 %)

FIG. 1.

Antioxidant status state in children and adolescents with COVID-19. * – statistical significance differences with the control group ($p < 0.05$); the results are presented in % (control values are taken as 0 %)

Нежелательные явления

В исследовании отсутствовали случаи нежелательных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое исследование свидетельствовало о наличии изменений компонентов антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19. На данный момент установлено, что сопутствующими факторами респираторных вирусных инфекций (в их числе и COVID-19), являются: воспаление, избыток цитокинов и другие патофизиологические явления, связанные с гипергенерацией АФК [10]. Важной особенностью данной инфекции является активная вовлечённость в патогенез системы иммунитета, которая на ранних этапах производит детекцию и элиминацию вируса, а на поздних – способствует развитию тяжёлого воспаления с обширными повреждениями ряда систем и органов, так называемого «цитокинового шторма» [13, 17, 18].

Следствием размножения SARS-CoV является инфильтрация в тканевое пространство нейтрофилов, моноцитов и т. д. [19]. При вирусемии активированные фагоциты могут интенсивно генерировать АФК, обеспечивая, благодаря NADPH-оксидазе, так называемый «респираторный взрыв», оказывающий поражающий эффект в отношении инфицированных и нормальных клеток [13]. АФК, как правило, способствуют стойкому окислительному повреждению на хронической стадии инфекции и участвуют в нарушении функций различных тканей [11, 20]. Показано также, что в крови больных COVID-19 значительно падает уровень гемоглобина, вследствие чего наступает кислородное голодание всех органов и клеток организма [21]. SARS-CoV-2 связывает порфирин и взаимодействует с β -цепями гемоглобина, что спо-

способствует вытеснению из гема железа, также инициирующего образование АФК [22].

Вирусная инфекция вызывает массовое производство АФК, в том числе в результате отсутствия должной нейтрализации токсичных метаболитов системой АОЗ. В ходе пандемии высказывались многочисленные теоретические предположения о наличии дефицита ряда антиоксидантов у больных COVID-19 [23–26]. В нашем исследовании была установлена недостаточность некоторых компонентов системы АОЗ у детей с COVID-19. Так, имели место более низкие значения восстановленной формы глутатиона на фоне незначительного роста активности глутатионредуктазы. Как известно, глутатион играет роль многофункционального антиоксиданта, участвует в подавлении репликации различных вирусов, вовлечён в регуляцию клеточного иммунитета, регулирует синтез и восстановление витаминов А, С и D, участвует в контроле процессов клеточной пролиферации, апоптоза и др. [27]. Вероятно, что его недостаточность может приводить к нарушениям на различных уровнях регуляции. К настоящему моменту имеются исследования, согласно которым поражение лёгочной ткани вирусом COVID-19 сопровождается гипоксией, повышенным выделением цистеина с мочой, что может служить причиной напряжения в метаболизме серосодержащих аминокислот и глутатиона [27, 28]. Повышенные значения ГР можно объяснить её компенсаторным участием в восстановительных реакциях. Как гомодимерный фермент ГР восстанавливает дисульфидную связь окисленного глутатиона до его сульфгидрильной формы GSH. ГР также отводят важное значение при формировании врождённого иммунитета [29]. Вследствие чего, мы не наблюдали значительного роста GSSG в группе больных детей.

Кроме того, в группе детей и подростков с COVID-19 была обнаружена сниженная активность СОД. СОД, каталаза и ГПО являются ключевыми ферментами, ответственными за врождённый антиоксидантный ответ у аэробных организмов [30]. Выяснено, что ферменты, как редокс-регуляторы с антиоксидантными свойствами, связаны с активными медиаторами и клеточными оргanelлами, и, соответственно, являются непосредственными участниками заболеваний, связанных с окислительно-восстановительным дисбалансом [12]. Можно предположить развитие серьёзных нарушений редокс-баланса клетки при выраженном дефиците их активности. Также нами было обнаружено снижение уровня ретинола, на фоне тенденции к снижению α -токоферола в крови детей и подростков с COVID-19. Альфа-токоферол считается одним из наиболее активных микронутриентов, который модулирует иммунную функцию и действует непосредственно в защите целостности клеток [31]. Витамин А и родственные ретинолы модифицируют иммунную систему за счёт экспрессии основных антител, которые уничтожают вирусы [32]. В частности, установлено, что добавление витамина А связано с улучшением течения инфекции нижних дыхательных путей у детей. Следовательно, недостаточность жирорастворимых витаминов в крови детей с COVID-19 может негативно сказываться на течении заболевания [25].

Несмотря на появляющиеся исследования параметров окислительного стресса у больных COVID-19, данных работ крайне недостаточно, и они касаются в основном взрослого населения [28]. Что касается детей, то исследования в данном направлении носят по большей части теоретический характер [31]. Так, одни исследователи предполагают, что дети менее склонны к развитию тяжёлых форм COVID-19 по причине меньшей реактивности и адгезивности их нейтрофилов, без нарушения окислительно-восстановительного баланса [33]. Другие, основываясь на позиции эволюционной биологии и трансляционных исследований, полагают, что высокая интенсивность метаболических реакций, а, следовательно, и высокая антиоксидантная способность крови, в чём-то сходные с таковыми у летучих мышей, также могут обуславливать лёгкое течение инфекции у детей [34]. С другой стороны, пожилые люди с низкой антиоксидантной способностью и низкой экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 предрасположены к тяжёлым инфекциям из-за повышенной чувствительности к изменениям в редокс-гомеостазе [35, 36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о недостаточности ряда компонентов антиоксидантного статуса у детей и подростков с COVID-19 и указывают на целесообразность использования антиоксидантной терапии для стабилизации данных показателей.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Skegg D, Gluckman P, Boulton G, Hackmann H, Karim SSA, Piot P, et al. Future scenarios for the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 397(10276): 777-778. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00424-4
2. Статистика коронавируса в мире. URL: <https://gogov.ru/covid-19/world> [дата доступа: 15.10.2021].
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
4. Blanchard-Rohner G, Didierlaurent A, Tilmanne A, Smeesters P, Marchant A. Pediatric COVID-19: Immunopathogenesis, transmission and prevention. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(9): 1002. doi: 10.3390/vaccines9091002
5. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5(5): e12-e13. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00066-3

6. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol.* 2020; 92(7): 747-754. doi: 10.1002/jmv.25807
7. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(5): 446-447. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30152-1
8. Buonsenso D, Sali M, Pata D, De Rose C, Sanguinetti M, Valentini P, et al. Children and COVID-19: Microbiological and immunological insights. *Pediatr Pulmonol.* 2020; 55(10): 2547-2555. doi: 10.1002/ppul.24978
9. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020; 53(3): 371-372. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
10. Hosakote YM, Rayavara K. Respiratory syncytial virus-induced oxidative stress in lung pathogenesis. In: *Oxidative stress in lung diseases.* Singapore: Springer; 2020: 297-330. doi: 10.1007/978-981-32-9366-3_13
11. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses.* 2018; 10(8): 392. doi: 10.3390/v10080392
12. Sies H. *Oxidative eustress and oxidative distress: Introductory remarks.* In: *Oxidative Stress Eustress and distress.* Academic Press; 2020: 3-12. doi: 10.1016/B978-0-12-818606-0.00001-8
13. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. COVID-19: окислительный стресс и актуальность антиоксидантной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2020; 75(4): 318-325. doi: 10.15690/vramn1360
14. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem.* 1972; 247(10): 3170-3175.
15. Черняускене Р.Ч., Варшкявичене З.З., Грибаускас П.С. Одновременное определение концентраций витаминов Е и А в сыворотке крови. *Лабораторное дело.* 1984; 6: 362-365.
16. Hisin PJ, Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem.* 1976; 74(1): 214-226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2
17. Huang C, Wang Y, Li X, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020; 395(10229): 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
19. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res.* 2020; 51(5): 384-387. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019
20. Zhang H, Liu H, Zhou L, Yuen J, Forman HJ. Temporal changes in glutathione biosynthesis during the lipopolysaccharide-induced inflammatory response of THP-1 macrophages. *Free Radic Biol Med.* 2017; 113: 304-310. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.010
21. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксиканты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2020; 18(2): 97-102. doi: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102
22. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv.* Cambridge: Cambridge Open Engage; 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v9
23. Ebrahimi M, Norouzi P, Aazami H, Moosavi-Movahedi AA. Review on oxidative stress relation on COVID-19: Biomolecular and bioanalytical approach. *Int J Biol Macromol.* 2021; 189: 802-818. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.095
24. Darenskaya M, Kolesnikova L, Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. implications for the COVID-19 pandemic. *Curr Pharm Des.* 2021; 27(13): 1618-1627. doi: 10.2174/1381612827666210222113351
25. Trujillo-Mayol I, Guerra-Valle M, Casas-Forero N, Sobral MMC, Viegas O, Alarcón-Enos J, et al. Western dietary pattern antioxidant intakes and oxidative stress: Importance during the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. *Adv Nutri* 2021; 12(3): 670-681. doi: 10.1093/advances/nmaa171
26. Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S, et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19-associated sepsis: The potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9(10): 936. doi: 10.3390/antiox9100936
27. Мереуца И.Е., Струтинский Ф.А., Бодруг Н.И., Полякова Л.Д., Карауш В.Ф., Чеботарь А.Я. Особенности метаболизма глутатиона при COVID-19. *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale.* 2021; 70(2): 137-142. doi: 10.52692/1857-0011.2021.2-70.24
28. Aykac K, Ozsurekci Y, Yayla BCC, Gurlevik SL, Oygar PD, Bolu NB, et al. Oxidant and antioxidant balance in patients with COVID-19. *Pediatr Pulmonol.* 2021; 56(9): 2803-2810. doi: 10.1002/ppul.25549
29. Mehta MM, Weinberg SE, Chandel NS. Mitochondrial control of immunity: Beyond ATP. *Nat Rev Immunol.* 2017; 17(10): 608-620. doi: 10.1038/nri.2017.66
30. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины.* 2017; 16(4): 16-29. doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
31. Mani JS, Johnson JB, Steel IS, Broszczak DA, Neilsen PM, Naiker KBM. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Res.* 2020; 284: 197989. doi: 10.1016/j.virusres.2020.197989
32. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2020; 35(1): 145-151. doi: 10.1080/14756366.2019.1690480
33. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémadi M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20(9): 515-516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1
34. Keles ES. Mild SARS-CoV-2 infections in children might be based on evolutionary biology and linked with host reactive oxidative stress and antioxidant capabilities. *New Microbes New Infect.* 2020; 36: 100723. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100723
35. Massalska MA, Gober HJ. How children are protected from COVID-19? A historical, clinical, and pathophysiological approach to address COVID-19 susceptibility. *Front Immunol.* 2021; 12: 2191. doi: 10.3389/fimmu.2021.646894
36. Khakwani M, Horgan C, Ewing J. COVID-19-associated oxidative damage to red blood cells. *Br J Haematol.* 2021; 193(3): 481. doi: 10.1111/bjh.17317

REFERENCES

1. Skegg D, Gluckman P, Boulton G, Hackmann H, Karim SSA, Piot P, et al. Future scenarios for the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021; 397(10276): 777-778. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00424-4
2. *Coronavirus statistics in the world*. URL: <https://gogov.ru/covid-19/world> [date of access: 15.10.2021]. (In Russ.).
3. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239-1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648
4. Blanchard-Rohner G, Didierlaurent A, Tilmanne A, Smeesters P, Marchant A. Pediatric COVID-19: Immunopathogenesis, transmission and prevention. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(9): 1002. doi: 10.3390/vaccines9091002
5. Bhopal SS, Bagaria J, Olabi B, Bhopal R. Children and young people remain at low risk of COVID-19 mortality. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021; 5(5): e12-e13. doi: 10.1016/S2352-4642(21)00066-3
6. She J, Liu L, Liu W. COVID-19 epidemic: Disease characteristics in children. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 747-754. doi: 10.1002/jmv.25807
7. Sinha IP, Harwood R, Semple MG, Hawcutt DB, Thursfield R, Narayan O, et al. COVID-19 infection in children. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(5): 446-447. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30152-1
8. Buonsenso D, Sali M, Pata D, De Rose C, Sanguinetti M, Valentini P, et al. Children and COVID-19: Microbiological and immunological insights. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(10): 2547-2555. doi: 10.1002/ppul.24978
9. Lee PI, Hu YL, Chen PY, Huang YC, Hsueh PR. Are children less susceptible to COVID-19? *J Microbiol Immunol Infect*. 2020; 53(3): 371-372. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.011
10. Hosakote YM, Rayavara K. Respiratory syncytial virus-induced oxidative stress in lung pathogenesis. In: *Oxidative stress in lung diseases*. Singapore: Springer; 2020: 297-330. doi: 10.1007/978-981-32-9366-3_13
11. Khomich OA, Kochetkov SN, Bartosch B, Ivanov AV. Redox biology of respiratory viral infections. *Viruses*. 2018; 10(8): 392. doi: 10.3390/v10080392
12. Sies H. *Oxidative eustress and oxidative distress: Introductory remarks*. In: *Oxidative Stress Eustress and distress*. Academic Press; 2020: 3-12. doi: 10.1016/B978-0-12-818606-0.00001-8
13. Darenskaya MA, Kolesnikova LI, Kolesnikov SI. COVID-19: Oxidative stress and the relevance of antioxidant therapy. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020; 75(4): 318-325. (In Russ.). doi: 10.15690/vramn1360
14. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem*. 1972; 247(10): 3170-3175.
15. Chernyauksene RCh, Varskevichene ZZ, Grybauskas PS. Simultaneous determination of the concentrations of vitamins E and A in blood serum. *Laboratory Science*. 1984; 6: 362-365. (In Russ.).
16. Hisin PJ, Hilf R. Fluorometric method for determination of oxidized and reduced glutathione in tissues. *Anal Biochem*. 1976; 74(1): 214-226. doi: 10.1016/0003-2697(76)90326-2
17. Huang C, Wang Y, Li X, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
18. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: Consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395(10229): 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
19. Delgado-Roche L, Mesta F. Oxidative stress as key player in severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV) infection. *Arch Med Res*. 2020; 51(5): 384-387. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.04.019
20. Zhang H, Liu H, Zhou L, Yuen J, Forman HJ. Temporal changes in glutathione biosynthesis during the lipopolysaccharide-induced inflammatory response of THP-1 macrophages. *Free Radic Biol Med*. 2017; 113: 304-310. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.010
21. Voronina TA. Antioxidants/antihypoxants – the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infectious Diseases*. 2020; 18(2): 97-102. (In Russ.). doi: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102
22. Wenzhong L, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. Cambridge: Cambridge Open Engage; 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173.v9
23. Ebrahimi M, Norouzi P, Aazami H, Moosavi-Movahedi AA. Review on oxidative stress relation on COVID-19: Biomolecular and bioanalytical approach. *Int J Biol Macromol*. 2021; 189: 802-818. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2021.08.095
24. Darenskaya M, Kolesnikova L, Kolesnikov S. The association of respiratory viruses with oxidative stress and antioxidants. implications for the COVID-19 pandemic. *Curr Pharm Des*. 2021; 27(13): 1618-1627. doi: 10.2174/1381612827666210222113351
25. Trujillo-Mayol I, Guerra-Valle M, Casas-Forero N, Sobral MMC, Viegas O, Alarcón-Enos J, et al. Western dietary pattern antioxidant intakes and oxidative stress: Importance during the SARS-CoV-2/COVID-19 pandemic. *Adv Nutri* 2021; 12(3): 670-681. doi: 10.1093/advances/nmaa171
26. Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Pallardó FV, Ferreres J, Rodríguez M, Mulet S, et al. Oxidative stress and inflammation in COVID-19-associated sepsis: The potential role of anti-oxidant therapy in avoiding disease progression. *Antioxidants (Basel)*. 2020; 9(10): 936. doi: 10.3390/antiox9100936
27. Mereuță IE, Strutinskii FA, Bodrug NI, Poliakova LD, Karaus VF, Cebotari AY. Peculiarities of glutathione metabolism in COVID-19. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2021; 70(2): 137-142. (In Russ.). doi: 10.52692/1857-0011.2021.2-70.24
28. Aykac K, Ozsurekci Y, Yayla BCC, Gurlevik SL, Oygur PD, Bolu NB, et al. Oxidant and antioxidant balance in patients with COVID-19. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 56(9): 2803-2810. doi: 10.1002/ppul.25549
29. Mehta MM, Weinberg SE, Chandel NS. Mitochondrial control of immunity: Beyond ATP. *Nat Rev Immunol*. 2017; 17(10): 608-620. doi: 10.1038/nri.2017.66
30. Kolesnikova LI, Darenskaya MA, Kolesnikov SI. Free radical oxidation: A pathophysiological view. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2017; 16(4): 16-29. (In Russ.). doi: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29
31. Mani JS, Johnson JB, Steel IS, Broszczak DA, Neilsen PM, Naiker KBM. Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Res*. 2020; 284: 197989. doi: 10.1016/j.virusres.2020.197989

32. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS. Inhibition of SARS-CoV 3CL protease by flavonoids. *J Enzyme Inhib Medi Chemi*. 2020; 35(1): 145-151. doi: 10.1080/14756366.2019.1690480

33. Laforge M, Elbim C, Frère C, Hémati M, Massaad C, Nuss P, et al. Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2020; 20(9): 515-516. doi: 10.1038/s41577-020-0407-1

34. Keles ES. Mild SARS-CoV-2 infections in children might be based on evolutionary biology and linked with host reactive

oxidative stress and antioxidant capabilities. *New Microbes New Infect*. 2020; 36: 100723. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100723

35. Massalska MA, Guber HJ. How children are protected from COVID-19? A historical, clinical, and pathophysiological approach to address COVID-19 susceptibility. *Front Immunol*. 2021; 12: 2191. doi: 10.3389/fimmu.2021.646894

36. Khakwani M, Horgan C, Ewing J. COVID-19-associated oxidative damage to red blood cells. *Br J Haematol*. 2021; 193(3): 481. doi: 10.1111/bjh.17317

Сведения об авторах

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, профессор РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Даренская Марина Александровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Семёнова Наталья Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Петрова Алла Германовна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Никитина Ольга Андреевна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>

Бричагина Анастасия Сергеевна – аспирант лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1055-4608>

Кудярова Екатерина Александровна – лаборант-исследователь лаборатории патофизиологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5527-7694>

Колесникова Любовь Ильинична – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Information about the authors

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Marina A. Darenskaya – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: marina_darenskaya@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Natalya V. Semёnova – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Sergey I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Chief Research Officer, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Alla G. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer at the Laboratory of Infectious Diseases and Immunoprophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Olga A. Nikitina – Cand. Sc. (Biol.), Junior Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1926-9694>

Anastasia S. Brichagina – Postgraduate at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1055-4608>

Ekaterina A. Kudyarova – Laboratory Assistant at the Laboratory of Pathophysiology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5527-7694>

Lyubov I. Kolesnikova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Supervisor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы детских инфекций».

МИКРОБИОЛОГИЯ И ВИРУСОЛОГИЯ MICROBIOLOGY AND VIROLOGY

ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ И ОКСИДОВ МЕДИ

Невежина А.В.,
Фадеева Т.В.

ФГБНУ «Иркутский научный
центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск,
ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Невежина Анна Владимировна,
e-mail: n4nnna@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Распространение полирезистентных к современным антимикробным препаратам штаммов микроорганизмов по-прежнему остаётся актуальной проблемой лечения и профилактики инфекционных заболеваний и общественного здравоохранения в целом.

В настоящее время активно изучается возможность применения нанопрепаратов металлов в различных областях медицины. Наночастицы металлов и оксидов металлов являются перспективными антимикробными агентами и вызывают растущий интерес благодаря своей эффективности. Металлические частицы меди в наномасштабе продемонстрировали высокую антимикробную активность против различных видов грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибов. Учитывая потенциал наночастиц меди и её оксидов в противомикробной терапии, мы представляем обзор современного состояния исследований, связанных с их антимикробными свойствами, рассмотрением механизмов действия, ключевых факторов, влияющих на антимикробную активность, в том числе полимерной матрицы. Рассмотрены вопросы токсичности и устойчивости к меди. Показано преимущество наночастиц меди и оксидов меди перед другими металлическими наночастицами.

Обобщённые в этом обзоре исследования показали перспективность наночастиц меди в создании новых антимикробных препаратов, которые в будущем могут быть использованы для контроля, профилактики и лечения различных заболеваний.

Ключевые слова: медь, оксиды меди, наночастицы, наноконпозиты, антимикробная активность, патогенные микроорганизмы, цитотоксичность

Статья получена: 20.10.2021

Статья принята: 03.12.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Невежина А.В., Фадеева Т.В. Перспективы создания антимикробных препаратов на основе наночастиц меди и оксидов меди. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 37-50. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.5

PROSPECTS FOR THE CREATION OF ANTIMICROBIAL PREPARATIONS BASED ON COPPER AND COPPER OXIDES NANOPARTICLES

**Nevezhina A.V.,
Fadeeva T.V.**

Irkutsk Scientific Centre of
Surgery and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Anna V. Nevezhina,
e-mail: n4nnna@yandex.ru

ABSTRACT

The spread of strains of microorganisms that are multidrug resistant to modern antimicrobial drugs is still an urgent problem in the treatment and prevention of infectious diseases and public health in general.

Currently, the possibility of using metal nanopreparations in various fields of medicine is being actively studied. Nanoparticles of metals and metal oxides are promising antimicrobial agents and are attracting growing interest due to their effectiveness. Nanoscale copper metal particles have shown high antimicrobial activity against various types of gram-positive and gram-negative bacteria, as well as fungi. Taking into account the potential of copper nanoparticles in antimicrobial therapy, we present an overview of the current state of research related to their antimicrobial properties, consideration of the mechanisms of action, key factors affecting antimicrobial activity, including the polymer matrix. The issues of toxicity and resistance to copper are considered. The advantage of copper nanoparticles over other metal nanoparticles is shown.

The studies summarized in this review have shown the promise of copper nanoparticles in the creation of new antimicrobial drugs that can be used in the future to control, prevent, and treat various diseases.

Key words: copper, copper oxides, nanoparticles, nanocomposites, antimicrobial activity, pathogenic microorganisms, cytotoxicity

Received: 20.10.2021
Accepted: 03.12.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Nevezhina A.V., Fadeeva T.V. Prospects for the creation of antimicrobial preparations based on copper and copper oxides nanoparticles. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 37-50. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.5

ВВЕДЕНИЕ

В связи с необходимостью профилактики и лечения заболеваний, вызванных патогенными и условно-патогенными микроорганизмами, без использования антибиотиков образовалось инновационное направление разработки наноматериалов с антимикробными свойствами. Нанокompозиты являются многообещающей альтернативой антибактериальным препаратам, поскольку обладают рядом антимикробных механизмов, включая нарушение клеточной мембраны, диффузию и разрушение внутренних компонентов клетки, таких как ДНК, РНК и ферменты, а также высвобождение ионов с антимикробной активностью. В настоящее время известно множество наночастиц металлов, обладающих антибактериальным действием, например Ag, Au, Cu, Zn, Fe, Mn и др. [1]. Чаще всего в нанокompозитах используют эти металлы или же их оксиды, реже – эти металлы в других химических соединениях, например Ag_2S , AgNO_3 . Кроме того, становятся популярны разработки многокомпонентных материалов путём комбинирования различных наночастиц или наночастиц оксидов металлов, которые приводят к более высокой антибактериальной активности, чем отдельные компоненты, и при гораздо более низких концентрациях [1, 2].

Наиболее распространёнными являются нанокompозиты с наночастицами серебра, благодаря своим эффективным антимикробным свойствам и низкой токсичности для клеток животных. Также успешно подавляют рост бактерий нанокompозиты с частицами меди. Препараты на основе меди широко используются против целого ряда микроорганизмов, вызывающих заболевания. Имеются исторические свидетельства использования меди человеческими цивилизациями в качестве антибактериального агента задолго до научного этапа развития микробиологии [3]. Медь имеет ряд преимуществ, она недорога и имеется на Земле в достаточном количестве, что позволяет производить из неё множество материалов. К тому же медь обладает низкой токсичностью по сравнению с другими металлами, так как в низких концентрациях медь участвует в метаболических процессах [4].

Медь необходима для большинства организмов в качестве кофактора ключевых ферментов, участвующих в фундаментальных процессах [5]. Медьзависимые ферменты во всех таксономических группах действуют в различных процессах, включая окислительное фосфорилирование (цитохромоксидаза), гомеостаз железа (церулоплазмин, гефестин), пигментацию (тирозиназа, лакказа), дисмутацию супероксида (супероксиддисмутазы) и образование соединительной ткани (лизилоксидазы) [6]. Медь используется иммунной системой хозяина для уничтожения бактерий, так как способна усиливать окислительный стресс в макрофагах, а дефицит меди приводит к угнетению иммунитета [7]. В исследовании поверхностей с противомикробным покрытием против *S. aureus*, *E. coli* и *L. monocytogenes* медь продемонстрировала больший антимикробный

потенциал, чем серебро, цинк и титан [8]. Было показано, что наночастицы меди имеют более высокое сродство к аминам и карбоксильным группам и показывают более высокую плотность на поверхности *B. subtilis*, чем наночастицы серебра, что приводит к более высокой антимикробной активности. Существуют данные, которые подтверждают вывод о том, что медь лучше действует на *B. subtilis* по сравнению с наночастицами серебра, но не на *S. aureus* и *E. coli* [9]. Медь способна проявлять антибактериальные свойства как в аэробной, так и в анаэробной среде [10]. Наночастицы Cu проявляют большую антибактериальную активность, чем наночастицы CuO, что может быть связано с лучшим переносом электронов между бактериями и наночастицами Cu [11].

Необходимость создания новых антимикробных наноматериалов широкого спектра действия без использования классических антибиотиков на основе нанопрепаратов меди и её оксидов, несомненно, важна. Мы представляем обзор современного состояния исследований, связанных с их антимикробными свойствами. В этом обзоре обобщены и обсуждаются предлагаемые механизмы, лежащие в основе их антибактериальной активности. Также отмечены закономерности антимикробной активности наночастиц меди и оксидов меди от их размера, формы, морфологии, концентрации и других факторов, в том числе полимерной матрицы. Уделено внимание исследованиям по стабилизации наночастиц полимерными матрицами, позволяющими эффективно избегать образования «белковой короны», также экологичному «зелёному» биосинтезу наночастиц, в котором компоненты биологически активных веществ являются стабилизаторами. Рассмотрены и проанализированы вопросы токсичности и устойчивости к меди, особенно связанные с механизмами действия, цитосовместимости.

МЕХАНИЗМЫ АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ НАНОКОМПОЗИТОВ МЕДИ И ЕЁ ОКСИДОВ

Существуют несколько объяснений взаимодействия наноматериалов с микробами, однако механизмы, ответственные за антимикробные свойства металлических наноматериалов, не до конца изучены. Эти механизмы могут быть направлены на несколько участков-мишеней, таких как клеточная мембрана, мембраносвязанные белки, нуклеиновые кислоты, а также на ингибирование активности ферментов [12]. Антибактериальная активность нанокompозитов меди является комбинацией различных механизмов и схожа с действием нанокompозитов других металлов.

Исследования показывают, что антибактериальная активность наночастиц (Nps) на основе меди намного превосходит антибактериальную активность обычной поверхности меди, в основном из-за небольшого размера (высокая площадь поверхности по сравнению с объёмом) и более высокой проникающей спо-

способностью в микробную стенку [12]. Известно, что ионная форма меди Cu^+ значительно более бактерицидна, чем Cu^{2+} , благодаря своей способности свободно проникать через бактериальные мембраны и инактивировать внутриклеточные кластеры железа и серы [13]. Основной антимикробной стратегией меди и наночастиц меди является так называемое «контактное уничтожение», при котором происходит контакт Cu -содержащих поверхностей или Cu -NPs, высвобождающих ионы меди, с микробной поверхностью [3]. Хотя единого мнения относительно точных последовательных событий «контактного уничтожения» не существует, известно, что высвобожденные ионы меди продуцируют активные формы кислорода (АФК) на поверхности бактерий и приводят к разрушению клеточной мембраны (денатурация белков в бактериальной мембране вызывает бактериолитический эффект). Кроме того, высвобождаемые из наночастиц ионы меди, имеющие положительный заряд, могут связываться с отрицательно заряженными компонентами клеточной стенки посредством электростатических взаимодействий, которые изменяют заряд мембраны, разрушая её [14]. Также при контакте острых граней наночастицы с мембраной клетки происходит её механическое повреждение. Достигнув мембраны, наночастицы могут проникать в цитоплазму за счёт эндоцитоза или прямой диффузии [4]. Затем, после проникновения ионов через клеточную мембрану, происходит генерация АФК с последующим повреждением ДНК, белков, митохондрий, липидов и мембран, что в итоге приводит к гибели клетки [2]. Предполагается, что в аэробных условиях медь катализирует образование гидроксильных радикалов посредством реакций Фентона, вызывая металл-индуцированный окислительный стресс. Первоначально эта реакция была открыта при окислении железа (II) перекисью водорода до железа (III) с образованием гидроксильного радикала и гидроксид-иона. На сегодняшний день известно и описано, что реакция Фентона возможна с другими металлами, в том числе медью, кобальтом, никелем [15]. Ионы меди могут также конкурировать с ионами других металлов за сайты связывания с белками, что приводит к нарушению функции белка [16]. Одной из важнейших клеточных мишеней АФК является ДНК. Окисление оснований, особенно гуанина, может быть мутагенным [17]. Наночастицы оксидов меди (CuO и Cu_2O) так же первоначально повреждают клеточную оболочку посредством «контактного уничтожения». Дальнейший механизм повреждения может различаться для CuO -NPs и Cu_2O -NPs. В исследовании Meghana S. et al. в качестве главного механизма токсичности Cu_2O по отношению к *E. coli* было обнаружено образование комплекса Cu (I) с пептидами. В этом случае Cu_2O инактивировал фумаразу А. Такой механизм не наблюдался в случае с CuO , а ключевым механизмом токсичности этого оксида была генерация свободных радикалов. В сравнительном исследовании Cu_2O -NPs оказались более эффективны против *E. coli*, чем CuO -NPs [13]. Это свидетельствует о её тесной связи со степенью окисления оксидов меди.

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА АНТИМИКРОБНУЮ АКТИВНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ И ЕЁ ОКСИДОВ

Антибактериальная способность наноконкомпозитов меди тесно связана с морфологией наночастиц, т. е. размером и формой, скоростью высвобождения ионов из матрицы, площадью поверхности матрицы [18], а также свойствами среды (рН, температура и т. д.).

Влияние размера и формы наночастиц и рН среды на противомикробные свойства. Наночастицы – это частицы размером не более 100 нм. Согласно имеющимся данным, чем меньше наночастицы, тем большей антимикробной активностью они обладают. Это может быть связано с тем, что уменьшение размера частиц приводит к увеличению числа поверхностных атомов, что приводит к более эффективному контакту клетки с частицами и к более высокой вероятности проникновения их в клетку [19]. Однако существует ряд исследований, вносящих противоречие в это предположение. Например, при исследовании действия наночастиц меди (Cu -NPs) на *X. oryzae* было выявлено, что оптимальный размер наночастиц, при котором наблюдалась лучшая антибактериальная эффективность, составлял 28 нм, а наночастицы большего (33 нм) и меньшего (18 нм, 24 нм) размера были менее эффективны [20]. Вероятно, это может быть следствием других различных механизмов взаимодействия клетки и наноконкомпозита. По данным S. Zhang et al., существует оптимальный радиус наночастиц для эндоцитоза, одного из важнейших механизмов проникновения наночастиц в клетку, который находится в диапазоне 25–30 нм [21]. А при взаимодействии меньших размеров наночастиц (10 нм) с бактериальной мембраной более важную роль играет гидрофобный или гидрофильный характер наночастицы и клеточной поверхности, что подробно разобрано в обзоре L. Tamayo et al. [4]. Немаловажную роль в эффективности наноконкомпозита играет форма наночастиц. В настоящее время успешно проводится синтез наночастиц меди с различной формой, таких как сферы, пятиугольники, кубы, тетраэдры, октаэдры и др. Было выявлено, что наночастицы треугольной формы проявляют лучшую активность в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, чем сферические, поскольку их острые края могут легче проникать через клеточные мембраны [2]. В другом исследовании сравнивали наночастицы с различной формой и не обнаружили существенной разницы в антибактериальных свойствах, хотя было показано, что наночастицы с формой листов и цилиндров имеют гораздо большую площадь контакта для разрушения мембран, чем сферы [22].

При различных значениях рН один и тот же наноконкомпозит или наночастица может проявлять различный антибактериальный эффект. Помимо наночастиц матрица тоже может обладать антимикробным эффектом. К примеру, хитозан обладает антимикробной активностью в кислой среде [23]. В недавнем исследовании наблюдали значительный рост эффективности наночастиц Cu_2O в слабокислой среде, по сравнению с нейтральной и слабощелочной [24]. В другом исследовании наночастиц CuO выявили аналогичную зависимость от рН [25].

*Влияние гидрофильности и гидрофобности наноком-
позитов на противомикробные свойства.* В зависимости
от типа поверхности гидрофобность клетки может повы-
шать склонность микроорганизмов к адгезии. Более ги-
дрофобные клетки сильнее прилипают к гидрофобным
поверхностям, тогда как гидрофильные клетки прочнее
прикрепляются к гидрофильным поверхностям. С одной
стороны, гидрофобные клетки лучше прилипают к нано-
композитам с гидрофобной поверхностью, что может по-
высить антибактериальную эффективность. С другой, они
способны вызывать коррозии и образовывать трудно раз-
лагаемые биоплёнки, к тому же они могут легко накапли-
ваться на органических загрязнителях и разлагать их [26].

Улучшенная гидрофильность и смачиваемость на-
номатериала обеспечивают возможность самоочище-
ния покрытий и делают покрытия менее подверженны-
ми загрязнению бактериями и другими загрязняющими
веществами [27]. Также было показано, что повышен-
ная гидрофильность наноматериала может эффектив-
но предотвращать адгезию бактерий и рост биоплёнок
[28]. Недавние исследования показали, что супергидро-
фобные поверхности обладают значительным антибак-
териальным потенциалом и при контроле коррозион-
ной стойкости и смачиваемости супергидрофобной
медной подложки появляется возможность поддержи-
вать бактерицидное действие медных подложек в те-
чение длительного времени, одновременно избегая
чрезмерной коррозионной деградации и выделения
ионов меди в окружающую среду [29].

В настоящее время многие исследования направле-
ны на разработку средств, ингибирующих и разрушаю-
щих биоплёнку. Согласно данным, около 80 % микробных
инфекций человека являются результатом образования
биоплёнок [30]. Одна из стратегий предотвращения бак-
териальной колонизации поверхностей – создание су-
пергидрофобных поверхностей, обладающих «эффектом
лотоса». Благодаря сочетанию контролируемой шерохо-
ватости поверхности и покрытий с низкой поверхност-
ной энергией супергидрофобные поверхности отталки-
вают жидкости, самоочищаются и предотвращают обра-
зование биоплёнок [31]. Показано, что за счёт увеличения
гидрофильных характеристик матрицы можно улучшить
высвобождение ионов из полимерных композитов [32].

*Стабилизация наночастиц полимерными матри-
цами. «Зелёный» синтез.* Одной из основных проблем
при использовании наночастиц является их стабилиза-
ция. Сохранение определённых свойств наночастиц, та-
ких как состав, форма, размер, степень агрегации, являет-
ся первоочередной задачей при создании нанокомпози-
тов. В настоящее время появляется всё большее количе-
ство исследований по созданию различных альтернатив-
ных полимерных матриц, защищающих нанокомпозиты
от окисления, ограничивающих их адгезию, усиливающих
антимикробные свойства и продлевающих срок их дей-
ствия. В качестве матриц для наночастиц меди исполь-
зуются различные полимеры, которые могут быть синте-
тическими (сополимер бутиленадипата с терефталатом,
полистирол, полипропилен и др.) и природного проис-
хождения (полисахариды, целлюлоза, крахмал, хитозан

и др.). Часто при контакте с биологической средой нано-
материалы способны взаимодействовать с биомолекула-
ми, особенно с белками, что приводит к образованию так
называемой «белковой короны», в результате чего свой-
ства наноматериала изменяются, снижается противоми-
кробная эффективность и возникает иммунный ответ [33].
В настоящее время ведётся поиск матриц, эффективно из-
бегающих образования «белковой короны». Как прави-
ло, гидрофобный наноматериал больше подвержен ад-
сорбированию белков, чем гидрофильный [34].

В последнее время набирает популярность «зелё-
ный» синтез, ключевыми факторами которого являют-
ся экологичность конечного продукта и использование
экологически безопасного процесса. Поскольку область
«зелёной» нанотехнологии является относительно но-
вой, проблема заключается в контроле размера и мор-
фологии наночастиц из-за различных характеристик и со-
ставов биологических сред, используемых во время син-
теза. Для «зелёного» синтеза используют бактерии, гри-
бы, дрожжи, водоросли или растения, которые способны
за счёт своих метаболических процессов восстанавливать
ионы металлов с образованием наночастиц металлов.
Наиболее широко рассматриваются растения из-за нали-
чия эффективных фитохимических веществ в различных
растительных экстрактах, особенно в листьях, таких как
кетоны, альдегиды, флавоноиды, амиды, терпеноиды, кар-
боновые кислоты, фенолы и аскорбиновая кислота, кото-
рые играют большую роль в восстановлении ионов меди
и стабилизируют наночастицы меди и оксидов меди [35].

ЗАВИСИМОСТЬ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ СВОЙСТВ НАНОЧАСТИЦ ОТ ТИПА МИКРООРГАНИЗМОВ

Наночастицы меди проявляют выраженное бактери-
остатическое и бактерицидное действие. Многочислен-
ные предыдущие исследования показали, что наноком-
позиты с наночастицами меди обладают антимикробной
активностью в отношении многих грамположительных
и грамотрицательных видов бактерий, среди которых
E. coli, *E. faecalis*, *S. mutans*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *B. subtilis*,
но не проявляют активности против *A. baumannii* [36]. Так-
же сообщалось об эффективных противогрибковых свой-
ствах, в числе которых *C. albicans* и *A. niger* [37]. CuO-NPs
проявляют антимикробную активность в отношении раз-
личных типов грамотрицательных, грамположительных
бактерий и патогенных грибов, включая *E. coli*, *S. aureus*
и *C. albicans* [37]. Cu₂O-NPs проявляют сильную антими-
кробную активность против как грамположительных
(*B. subtilis* CN2), так и грамотрицательных (*P. aeruginosa*
CB1) бактерий с минимальной ингибирующей концен-
трацией 62,5 мкг/мл при pH 5 [24]. В другом исследова-
нии Cu₂O-NPs показали отличную антибактериальную
активность против как грамположительных (*S. aureus*),
так и грамотрицательных (*E. coli*) штаммов бактерий [38].

Антибактериальная активность нанокомпозитов
меди и оксидов меди в зависимости от типа матрицы,
размера и формы наночастиц суммирована в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1
НАНОКОМПОЗИТЫ МЕДИ И ОКСИДОВ МЕДИ, И ИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ
ЭФФЕКТ

NP _s *	Форма и размер наночастиц (D, нм)	Матрица**	Штаммы	Антимикробный эффект	Ссылка
CuO	Полусферическая (35–11 нм)	PCL	<i>C. albicans</i> (ATCC MYA-2876), <i>C. glabrata</i> (ATCC 2001) и <i>C. tropicalis</i> (ATCC 750)	Рост <i>C. albicans</i> и <i>C. glabrata</i> подавлялся на 53 % при концентрации 200 мМ CuO-NPs, в то время как <i>C. tropicalis</i> – до 59 %.	[39]
Cu	Сферическая (4–46 нм)	C	<i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> и <i>S. aureus</i>	Значения МИК и MBC Cu-NPs + C против <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> и <i>S. aureus</i> составляли 7,5, 7,5, 11,25 мкг/мл и 22,5, 11,25 и 30 мкг/мл соответственно	[40]
Cu, Cu ₂ O	Сферическая Cu (26 нм), полиэдрическая Cu ₂ O (80–160 нм)	PBAT	<i>A. baumannii</i> (ABA 538), <i>E. faecalis</i> (6.4), <i>S. aureus</i> (ATCC) и <i>S. mutans</i> (ATCC 25175)	В концентрации 3 % Cu-NPs и Cu ₂ O-NPs в PBAT активны против <i>E. faecalis</i> , <i>S. mutans</i> , <i>S. aureus</i> , но не против <i>A. baumannii</i>	[36]
CuO	Наноленты CuO на плёнке BC/GO-CuO с диапазоном длин 50–200 нм и шириной от 20–50 нм	BC / GO	<i>S. aureus</i> (ATCC 6538), <i>B. subtilis</i> , <i>E. coli</i> (DH5α), <i>P. aeruginosa</i> (NCTC 2000)	BC / GO-CuO-NPs показал антимикробную активность против всех штаммов в концентрации от 5 %	[41]
CuO	Полусферическая (35 нм)	PCL	<i>E. coli</i> (ATCC25922), <i>S. mutans</i> (ATCC25175), <i>K. oxytoca</i> (ATCC13182), <i>S. aureus</i> (ATCC25923), <i>P. aeruginosa</i> (ATCC27853), <i>B. subtilis</i> (ATCC19163)	Лучшие результаты ингибирования PCL-CuO-NPs были против <i>P. aeruginosa</i> (МИК 25 мМ). <i>K. oxytoca</i> и <i>S. aureus</i> показали только небольшую зону ингибирования при концентрации 200 мМ CuO-NPs. Ингибирования других протестированных бактерий было незначительным ни при какой концентрации PCL-CuO-NPs	[42]
PANI	Сферическая (6,0 ± 0,2 нм)	PANI	<i>E. coli</i> (ATCC 25922), <i>S. aureus</i> (ATCC 25923) <i>C. albicans</i> (ATCC 10259)	Уменьшение на 99,9 % <i>E. coli</i> и <i>S. aureus</i> и уменьшение количества грибов (97,9 %) с PANI-Cu-NPs при максимальной концентрации 20 ppm	[43]
Cu	Сферическая (37 нм)	Глицерин- поливиниловый спирт	<i>E. faecalis</i> (CCM 4424), <i>E. coli</i> (DBM 3138)	Ингибирование роста бактерий наблюдали при концентрациях PVA-Cu-NPs 2,5–10 мг/мл	[44]
Cu	Стержнеобразная (40 ± 10 нм)	Хитозан	<i>E. coli</i> (ATCC 35218), <i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	МИК 100 мкг/мл (1,57 мМ) в медь-хитозановом композите	[45]
CuO	Сферическая (103,65 нм)	Без матрицы	<i>T. rubrum</i>	Наивысшая эффективность ингибирования роста наблюдалась при высокой концентрации (100 мкг/мл) и длительном времени воздействия (3 часа)	[46]
Cu	Сферическая (250 нм)	Покрывные аскорбиновой кислотой	<i>C. albicans</i>	МИК 500 мкг/мл	[47]
CuO	Форма не приведена (26 нм)	RGO	<i>E. coli</i>	МИК 240 мкг/мл	[48]

Примечание. NPs – наночастицы; PCL – поликапролактон; C – углерод; PBAT – полибутиленадиптерфталат; BC/GO – бактериальная целлюлоза/оксид графена; PANI – полианилин; RGO – графен оксид восстановленный.

Также на антимикробный потенциал наноконструкций влияет толщина клеточной стенки микроорганизмов. Структуры клеточной стенки грамотрицательных бактерий и грамположительных бактерий существенно различаются. Стенка грамположительных бактерий содержит толстый слой пептидогликана, присоединённого к тейхоевой кислоте. У грамотрицательных бактерий клеточная стенка состоит из тонкого слоя пептидогликана и внешней мембраны, а между клеточной стенкой и цитоплазматической мембраной есть свободное пространство. Более толстый слой пептидогликана у грамположительных бактерий определяет их более высокую устойчивость к наноконструктам. Это согласуется с рядом данных о том, что наноконструкты меди показывают высокую антибактериальную активность против грамотрицательных, но не против грамположительных бактерий [4]. Клеточная стенка дрожжей состоит из внешних слоёв, обогащённых маннопротеинами (гликозилированными полипептидами), и внутреннего слоя, обогащённого хитином, полисахаридами, которые создают полисахаридный матрикс, составляющих основу каркаса [43].

Кроме того, большую озабоченность вызывают грибковые инфекции, особенно в виде внутрибольничных инфекций. Грибковые инфекции могут приводить к заболеваемости и смертности, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, при иммуносупрессии из-за диабета, у реципиентов трансплантатов органов. Как и в случае с бактериями, многие грибы могут создавать биоплёнки [14].

В исследовании наночастиц CuO было показано слабое влияние на виды *Candida* [49]. В другом исследовании свойства наночастицы CuO были улучшены интеграцией в полимерные матрицы (PCL-CuO-NPs) и обладали значительным противогрибковым действием на виды *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. tropicalis* [39]. В исследовании фунгистатической активности наночастиц CuO сферической формы размером от 20 до 180 нм против *T. rubrum* и их наивысшая эффективность ингибирования роста наблюдалась при высокой концентрации (100 мкг/мл) и длительном времени воздействия (3 часа) [46]. Результаты другого исследования показали, что наночастицы Cu эффективны в борьбе с устойчивыми к флуконазолу *C. albicans* (МИК и МБК Cu-NPs против *C. albicans* составляли 2,5 и 5 мкг/мл соответственно) [50]. Сферические наночастицы меди, покрытые аскорбиновой кислотой, диаметром 250 нм проявляли устойчивую противогрибковую активность против *C. albicans* через 24 и даже 48 часов инкубации (МИК 500 мкг/мл) [47]. Существенный ингибирующий эффект наблюдался на скорость роста *A. niger* при различных концентрациях наночастиц Cu. Наночастицы Cu показали более сильную противогрибковую активность, чем CuSO₄ при одних используемых концентрациях [51].

УСТОЙЧИВОСТЬ МИКРООРГАНИЗМОВ К МЕДИ

Различные микроорганизмы успешно адаптировались к присутствию нескольких металлов за счёт исполь-

зования механизмов устойчивости к металлам, кодируемых хромосомами, плазмидами или транспозонами, и поэтому гены устойчивости могут очень эффективно передаваться другим членам сообщества. Когда уровни концентрации металлов слишком высоки, бактерии обычно реагируют экспрессией специфических систем устойчивости к металлам, таких как АТФазы Р-типа, металлотионеины, насосы оттока RND и/или переносчики CDF [52]. Основные механизмы толерантности к меди у бактерий включают:

1) трансмембранный экспорт меди, происходящий из цитоплазмы в периплазматическое пространство или во внеклеточную среду;

2) связывание меди металлотионеинами;

3) окисление Cu (I) мультиоксидазами меди с образованием менее токсичного иона Cu (II) [6].

Гены, обеспечивающие устойчивость бактерий к меди, часто присутствуют в плазмидах и организованы в оперон. Устойчивость к меди кодируется генами *cop* (*copA*, *copB*, *copC* и *copD*) и генами *pco* (*pcoA*, *pcoB*, *pcoC* и *pcoD*). Традиционная система Cop/Pco состоит из семи белков, CopABCDERS. CopA – АТФаза Р-типа, которая перекачивает Cu (I) из цитоплазмы к периплазме [53]. Другой ген *copA*, кодирующий мультиоксидазу меди, широко присутствует в штаммах Cu-резистентных бактерий и может представлять собой маркер для изучения Cu-резистентности у бактерий [54]. CopD и CopB представляют собой белки внутренней и внешней мембраны соответственно. CopE представляет собой растворимый белок, который связывает Cu (I) и предположительно связывает медь в периплазме. CopC считается периплазматическим шапероном меди. Белки PcoABCD гомологичны белкам CopABCD, но первоначально были идентифицированы на плазмидах [53]. Система Cus (чувствительность к Cu) воспринимает медь и запускает последующую внутриклеточную активность по её удалению. Эту систему белков у грамотрицательных бактерий также называют системой оттока и системой устойчивости, потому что она считывает количество меди и экспортирует её, чтобы продлить жизнь бактерий в присутствии Cu-атаки со стороны макрофагов хозяина [55].

Металлотионеины широко распространены среди эукариот, однако они также были обнаружены у некоторых прокариот, включая цианобактерии, псевдомонады и микобактерии. Их роль заключается в связывании, изоляции и буферизации избытка внутриклеточного металла. Бактериальные металлотионеины известны с середины 1980-х годов, но до недавнего времени обнаруживались только в грамотрицательной цианобактерии *Synechococcus* как белок SmtA, участвующий в детоксикации цинка. Недавно также было доказано присутствие металлотионеинов в *S. choleraesuis* и многих бактериях рода *Pseudomonas*. Присутствие металлотионеинов в *M. tuberculosis* может играть ключевую роль в вирулентности этих бактерий. Эти бактерии способны накапливать от 20 до 500 мМ Cu в микобактериальных фагосомах [56]. В дрожжах эти белки так же обеспечивают защиту от токсичности меди за счёт хелатирования избыточных ионов меди в клетке, например, два металлотионе-

ина CUP1 и Crs5 микроскопического грибка *S. cerevisiae* преимущественно связываются с медью, а также способны связываться с ионами цинка и кадмия [56].

Из устойчивой к меди *E. coli*, выделенной от свиней, получавших пищу с добавлением сульфата меди, была выделена плаزمида pRJ 1004. Эта плаزمида придаёт устойчивость к солям меди благодаря плазмидным генам устойчивости к меди *pco*. Штаммы *E. coli*, несущие детерминант *pco*, могут переносить примерно в пять раз более высокие концентрации ионов меди, чем штаммы дикого типа. Были сообщения об устойчивости к меди у множества видов бактерий, в том числе *X. campestris* [57], *K. aerogenes* [58], *S. pneumoniae* [59]. Некоторые из механизмов устойчивости пассивны. Так, у *K. aerogenes*, вероятно, он связан с высокими уровнями внеклеточного полисахарида, продуцируемого этими штаммами [6]. Многочисленными исследованиями установлена роль антиоксидантных ферментов микроорганизмов в защите от окислительного стресса. Например, считается, что стафилоксантин – пигмент, покрывающий бактерию *S. aureus*, – в первую очередь отвечает за защитный механизм бактерии, обеспечивающий её устойчивость к атаке активных форм кислорода [43], что может дополнительно влиять на устойчивость к воздействию наночастиц меди. Ряд ферментов могут превращать АФК в менее токсичные продукты. Среди наиболее важных из них – каталазы, пероксиредоксины и супероксиддисмутазы, а также глутатион и связанная с ним система ферментов [17].

ТОКСИЧНОСТЬ НАНОЧАСТИЦ МЕДИ И ОКСИДОВ МЕДИ

Медь, как менее токсичный элемент, оказывает серьёзное токсическое воздействие только при высоких концентрациях. Токсичность нанокомпозиций на основе меди зависит от состава и характеристик матрицы, размера и морфологии, и факторов окружающей среды. В настоящее время токсические эффекты меди и её соединений хорошо изучены, однако продолжают исследования токсических эффектов меди в форме наночастиц. Токсичность меди в организме обусловлена с её свободной фракцией, не связанной с церулоплазмином [60]. Нарушения метаболизма меди приводят к тяжёлым метаболическим синдромам, таким как болезнь Вильсона (избыток меди) и Менкеса (недостаток меди). Смертельная доза проглоченной меди составляет от 10 до 20 г [61]. Мишенями для острого токсикоза медью являются желудочно-кишечный тракт, печень, почки, органы кроветворения, сердечно-сосудистая система и ЦНС. Сообщений о скелетно-мышечных, кожных, окулярных, иммунологических, канцерогенных, репродуктивных нарушениях у людей после перорального приёма солей меди, даже при высоких концентрациях, очень мало [62].

Желудочно-кишечный тракт является основным регулятором гомеостаза меди, так как около 50 % меди выводится с желчью, а оставшаяся половина выводится че-

рез другие желудочно-кишечные выделения [63]. Приём внутрь более 1 г сульфата меди вызывает симптомы отравления. Сульфат меди увеличивает уровни апоптоза, старения, митохондриальной дисфункции и экспрессию нескольких стрессовых белков [63]. Наночастицы CuO цитотоксичны по отношению к клеткам кишечника крысы в концентрации более 5 мкг/мл после 4- и 24-часового воздействия и человека в концентрации более 5 мкг/мл после 24-часового воздействия, причём в клетках крысы наночастицы CuO показали большую цитотоксичность, чем CuSO₄. В этом же исследовании показали, что наночастицы Cu₂O-PVP (поливинилпирролидон) могут образовывать растворимую медь, тогда как наночастицы CuO остаются неизменными. Данные свидетельствуют о том, что наночастицы Cu₂O-PVP токсичны из-за их растворения и преобразования в ионы Cu, тогда как наночастицы CuO обладают цитотоксичностью, не растворяясь с образованием ионов Cu [64].

В исследовании влияния добавления препаратов меди в пищу крыс в дозировке 6,5 мг/кг было выявлено, что наночастицы Cu по сравнению с CuS и CuCO₃ вызвали более низкую экскрецию Cu с фекалиями и мочой, увеличили накопление Cu в ткани мозга и вызывали некротические поражения печени [65].

Сравнительное исследование на крысах наночастиц (25 нм) и микрочастиц меди (14–25 мкм) *in vivo* показало, что наночастицы Cu вызывали повреждение эритроцитов, тимуса, селезёнки, печени и почек при дозе ≥ 200 мг/кг в сутки, но микрочастицы не вызывали каких-либо побочных эффектов даже в самой высокой дозе ≥ 400 мг/кг в сутки. Авторы полагают, что большая площадь поверхности и высокая растворимость в физиологической среде наночастиц напрямую повлияли на токсикологические реакции и биораспределение при пероральном введении [66].

По данным I. Na и D.C. Kennedy, тестируемые на клеточных линиях человека (HepG2 A549 и SH-SY5Y) наночастицы меди размером 40–60 нм были более цитотоксичными, чем наночастицы меньшего или большего размера. Эти частицы легче поглощались клетками и демонстрировали различную динамику стабильности в средах для культивирования клеток. Ещё неясно, почему наночастицы среднего размера проявляют такие свойства по сравнению как с более крупными, так и с более мелкими частицами [67].

При изучении влияния наночастиц Cu на крысах было показано снижение уровня ядерных рецепторов, что привело к значительному снижению мРНК и активности печёночных ферментов CYP450. Молекулярные механизмы, ответственные за эти токсические эффекты, включают сигнальные пути NF- κ B, MAPK и STAT5 [68].

При одном и том же уровне дозы биологически синтезированные CuO-NPs вызывали более сильные токсические эффекты, чем химически синтезированные CuO-NPs [69].

Все данные предоставляют новые доказательства того, что существует острая необходимость предотвращения неблагоприятного воздействия наночастиц меди и оксидов меди на макроорганизм. Стабилизированные

матрицами наночастицы показывают более эффективные биоцидные свойства, а модифицированное высвобождение ионов позволяет уменьшать цитотоксичность. Цитотоксичность меди наблюдалась как при физиологических, так и при патологических условиях, поэтому существуют перспективы создания лекарств от рака на основе меди, которые вызывают апоптотический ответ в раковых клетках. Например, наночастицы альбумина в качестве носителей для Cu-NPs подавляли жизнеспособность раковых клеток и в то же время были менее токсичны для нормальных клеток, чем «чистые» Cu-NPs [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные в данном обзоре ведущие достижения в области разработки наноконструктивных материалов меди с подтверждёнными высокими антимикробными свойствами показали перспективность создания на их основе новых универсальных лекарственных средств, успешного их использования в противомикробной терапии различных заболеваний, а также создания изделий медицинского назначения (имплантаты, антибактериальные покрытия и т. д.) и систем целенаправленной доставки лекарственных средств. Наночастицы меди и её оксида представляют большой интерес из-за проявления каталитической, антибактериальной и противогрибковой активности наряду с низкой цитотоксичностью в различных областях применения.

Вместе с тем, с целью лучшего понимания их биологических, в том числе антибактериальных свойств, требуется продолжение исследований в этой области. В сравнении с другими, особенно серебряными наночастицами, а также частицами других благородных металлов, медные на сегодняшний день менее исследованы. Точный механизм действия наночастиц меди и её оксидов на микро- и макроорганизм нуждается в дальнейшем изучении. Недостаточно исследований в отношении токсичности наночастиц, особенно связанных с механизмами действия. Необходимо пополнение экспериментальных данных *in vivo* об их антимикробной активности с учётом возможного токсического действия на живые ткани, клетки человека.

Необходимо также продолжение и стимулирование исследований в области «зелёного» синтеза – биологического метода получения металлических наночастиц из солей металлов с использованием в качестве восстанавливающих и стабилизирующих агентов экстрактов растений, которые могут стать альтернативой существующим на данный момент современным антимикробным препаратам.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мелешко А.А., Афиногенова А.Г., Афиногенов Г.Е., Спиридонова А.А., Толстой В.П. Антибактериальные неорганические агенты: эффективность использования многокомпонентных систем. *Инфекция и иммунитет*. 2020; 10(4): 639-654. doi: 10.15789/2220-7619-AIA-1512
2. Díez-Pascual AM. Antibacterial action of nanoparticle loaded nanocomposites based on graphene and its derivatives: A mini-review. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(10): 3563. doi: 10.3390/ijms21103563
3. Mitra D, Kang ET, Neoh KG. Antimicrobial copper-based materials and coatings: Potential multifaceted biomedical applications. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020; 12(19): 21159-21182. doi: 10.1021/acsami.9b17815
4. Tamayo L, Azócar M, Kogan M, Riveros A, Páez M. Copper-polymer nanocomposites: An excellent and cost-effective biocide for use on antibacterial surfaces. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016; 1(69): 1391-1409. doi: 10.1016/j.msec.2016.08.041
5. Dennison C, David S, Lee J. Bacterial copper storage proteins. *J Biol Chem*. 2018; 293(13): 4616-4627. doi: 10.1074/jbc.TM117.000180
6. Ladomersky E, Petris MJ. Copper tolerance and virulence in bacteria. *Metallomics*. 2015; 7(6): 957-964. doi: 10.1039/c4mt00327f
7. Stafford SL, Bokil NJ, Achard ME, Kapetanovic R, Schembri MA, McEwan AG, et al. Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: Emerging roles for zinc and copper. *Biosci Rep*. 2013; 33(4): e00049. doi: 10.1042/BSR20130014
8. Akhidime ID, Saubade F, Benson PS, Butler J, Olivier S, Kelly P, et al. The antimicrobial effect of metal substrates on food pathogens. *Food Bioprod Process*. 2019; 113: 68-76. doi: 10.1016/j.fbp.2018.09.003
9. Sánchez-Sanhueza G, Fuentes-Rodríguez D, Bello-Toledo H. Copper nanoparticles as potential antimicrobial agent in disinfecting root canals. A systematic review. *Int J Odontostomat*. 2016; 10(3): 547-554. doi: 10.4067/S0718-381X2016000300024
10. Macomber L, Imlay JA. The iron-sulfur clusters of dehydratases are primary intracellular targets of copper toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106(20): 8344-8349. doi: 10.1073/pnas.0812808106
11. Vimbela GV, Ngo SM, Frazee C, Yang L, Stout DA. Antibacterial properties and toxicity from metallic nanomaterials. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 3941-3965. doi: 10.2147/IJN.S134526
12. Pinto RJB, Daina S, Sadocco P, Neto CP, Trindade T. Antibacterial activity of nanocomposites of copper and cellulose. *Biomed Res Int*. 2013; 2013(1-2): 280512. doi: 10.1155/2013/280512
13. Meghana S, Kabra P, Chakraborty S, Padmavathy N. Understanding the pathway of antibacterial activity of copper oxide nanoparticles. *RSC Advances*. 2015; 5(16): 12293-12299. doi: 10.1039/C4RA12163E
14. Cheeseman S, Christofferson AJ, Kariuki R, Cozzolino D, Daeneke T, Crawford RJ, et al. Antimicrobial metal nanomaterials: From passive to stimuli-activated applications. *Adv Sci (Weinh)*. 2020; 7(10): 1902913. doi: 10.1002/adv.201902913
15. Pham AN, Xing G, Miller CJ, Waite TD. Fenton-like copper redox chemistry revisited: Hydrogen peroxide and superoxide mediation of copper-catalyzed oxidant production. *J Catal*. 2013; 301: 54-64. doi: 10.1016/j.jcat.2013.01.025
16. Ma Y, Chen Y, Huang J, Zhang Z, Zhaoet D, Zhang X, et al. A novel colloidal deposition method to prepare copper nanoparticles/polystyrene nanocomposite with antibacterial activity and its comparison to the liquid-phase in situ reduction method. *Chem Pap*. 2020; 74: 471-483. doi: 10.1007/s11696-019-00888-6

17. Fang FC. Antimicrobial actions of reactive oxygen species. *mBio*. 2011; 2(5): e00141-11. doi: 10.1128/mBio.00141-11
18. Yang Z, Hao X, Chen S, Ma Z, Wang W, Wang C, et al. Long-term antibacterial stable reduced graphene oxide nanocomposites loaded with cuprous oxide nanoparticles. *J Colloid Interface Sci*. 2019; 533: 13-23. doi: 10.1016/j.jcis.2018.08.053
19. Zakharova OV, Godymchuk AY, Gusev AA, Gulchenko SI, Vasyukova IA, Kuznetsov DV. Considerable variation of antibacterial activity of Cu nanoparticles suspensions depending on the storage time, dispersive medium, and particle sizes. *Biomed Res Int*. 2015; 2015(3): 412530. doi: 10.1155/2015/412530
20. Majumdar TD, Singh M, Thapa M, Dutta M, Mukherjee A, Ghosh CK. Size-dependent antibacterial activity of copper nanoparticles against *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* – A synthetic and mechanistic approach. *Colloids Interface Sci Commun*. 2019; 32: 100190. doi: 10.1016/j.colcom.2019.100190
21. Zhang S, Li J, Lykotrafitis G, Bao G, Suresh S. Size-dependent endocytosis of nanoparticles. *Adv Mater*. 2009; 21: 419-424. doi: 10.1002/adma.200801393
22. Yao D, Guo Y, Chen S, Tang J, Chen Y. Shaped core/shell polymer nanoobjects with high antibacterial activities via block copolymer microphase separation. *Polymer*. 2013; 54(14): 3485-3491. doi: 10.1016/j.polymer.2013.05.005
23. Usman M, El Zowalaty M, Shameli K, Zainuddin N, Salama M, Ibrahim NA. Synthesis, characterization, and antimicrobial properties of copper nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2013; 8: 4467-4479. doi: 10.2147/IJN.S50837
24. Bezza FA, Tichapondwa SM, Chirwa EMN. Fabrication of monodispersed copper oxide nanoparticles with potential application as antimicrobial agents. *Sci Rep*. 2020; 10: 16680. doi: 10.1038/s41598-020-73497-z
25. Hsueh YH, Tsai PH, Lin KS. pH-dependent antimicrobial properties of copper oxide nanoparticles in *Staphylococcus aureus*. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(4): 793. doi: 10.3390/ijms18040793
26. Krasowska A, Sigler K. How microorganisms use hydrophobicity and what does this mean for human needs? *Front Cell Infect Microbiol*. 2014; 4: 112. doi: 10.3389/fcimb.2014.00112
27. Chen Y, Ding Y, Zheng J. A polymer nanocomposite coating with enhanced hydrophilicity, antibacterial and antibiofouling properties: role of polymerizable emulsifier/anionic ligand. *Chem Eng J*. 2019; 379: 122268. doi: 10.1016/j.cej.2019.122268
28. He M, Wang Q, Zhao W, Zhao C. A substrate-independent ultrathin hydrogel film as an antifouling and antibacterial layer for a microfiltration membrane anchored via a layer-by-layer thiol-ene click reaction. *J Mater Chem B*. 2018; 6(23): 3904-3913. doi: 10.1039/C8TB00937F
29. Emelyanenko AM, Pytskii IS, Kaminsky VV, Chulkova EV, Domantovsky AG, Emelyanenko KA, et al. Superhydrophobic copper in biological liquids: Antibacterial activity and microbiologically induced or inhibited corrosion. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020; 185: 110622. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.110622
30. Khatoon Z, McTiernan CD, Suuronen EJ, Mah TF, Alarcon EI. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon*. 2018; 4(12): e01067. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01067
31. Chan Y, Wu XH, Chieng BW, Ibrahim NA, Then YY. Superhydrophobic nanocoatings as intervention against biofilm-associated bacterial infections. *Nanomaterials*. 2021; 11(4): 1046. doi: 10.3390/nano11041046
32. Palza H, Quijada R, Delgado K. Antimicrobial polymer composites with copper micro- and nanoparticles: Effect of particle size and polymer matrix. *J Bioact Compat Polym*. 2015; 30(4): 366-380. doi: 10.1177/0883911515578870
33. Corbo C, Molinaro R, Parodi A, Toledano Furman NE, Salvatore F, Tasciotti E. The impact of nanoparticle protein corona on cytotoxicity, immunotoxicity and target drug delivery. *Nano-medicine (Lond)*. 2016; 11(1): 81-100. doi: 10.2217/nnm.15.188
34. García-Álvarez R, Vallet-Regí M. Hard and soft protein corona of nanomaterials: Analysis and relevance. *Nanomaterials (Basel)*. 2021; 11(4): 888. doi: 10.3390/nano11040888
35. Singh J, Dutta T, Kim KH, Rawat M, Samddar P, Kumar P. 'Green' synthesis of metals and their oxide nanoparticles: applications for environmental remediation. *J Nanobiotechnol*. 2018; 16(1): 84. doi: 10.1186/s12951-018-0408-4
36. Felipe Jaramillo A, Riquelme S, Montoya LF, Sánchez-Sanhueza G, Medinam C, Rojas D, et al. Influence of the concentration of copper nanoparticles on the thermo-mechanical and antibacterial properties of nanocomposites based on poly(butylene adipate-co-terephthalate). *Polym Compos*. 2019; 40: 1870-1882. doi: 10.1002/pc.24949
37. John MS, Nagoth JA, Zannotti M, Giovannetti R, Mancini A, Ramasamy KP, et al. Biogenic synthesis of copper nanoparticles using bacterial strains isolated from an antarctic consortium associated to a psychrophilic marine ciliate: Characterization and potential application as antimicrobial agents. *Mar Drugs*. 2021; 19(5): 263. doi: 10.3390/md19050263
38. Regmi A, Bhandari J, Bhattacharai S, Gautam SK. Synthesis, characterizations and antimicrobial activity of cuprous oxide (Cu₂O) nanoparticles. *J Nepal Chem Soc*. 2019; 40: 5-10. doi: 10.3126/jncs.v40i0.27271
39. Muñoz-Escobar A, Reyes-López SY. Antifungal susceptibility of *Candida* species to copper oxide nanoparticles on polycaprolactone fibers (PCL-CuONPs). *PLoS One*. 2020; 15(2): e0228864. doi: 10.1371/journal.pone.0228864
40. Chen H, Wu J, Wu M, Jia H. Preparation and antibacterial activities of copper nanoparticles encapsulated by carbon. *New Carbon Mater*. 2019; 34(4): 382-389. doi: 10.1016/S1872-5805(19)30023-X
41. Xie YY, Hu XH, Zhang YW, Wahid F, Chu LQ, Jia SR, et al. Development and antibacterial activities of bacterial cellulose/graphene oxide-CuO nanocomposite films. *Carbohydr Polym*. 2020; 229: 115456. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115456
42. Muñoz-Escobar A, Ruiz-Baltazar AJ, Reyes-López SY. Novel route of synthesis of PCL-CuONPs composites with antimicrobial properties. *Dose Response*. 2019; 17(3): 1559325819869502. doi: 10.1177/1559325819869502
43. Bogdanović U, Vodnik V, Mitrić M, Dimitrijević S, Škapin SD, Žunič V, et al. Nanomaterial with high antimicrobial efficacy – copper/polyaniline nanocomposite. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015; 7(3): 1955-1966. doi: 10.1021/am507746m
44. Dobrovolný K, Ulbrich P, Švecová M, Rimpelová S, Malinčík J, Kohout M, et al. Copper nanoparticles in glycerol-polyvinyl alcohol matrix: In situ preparation, stabilisation and antimicrobial activity. *J Alloys Compd*. 2017; 697: 147-155. doi: 10.1016/j.jallcom.2016.12.144
45. Basumallick S, Rajasekaran P, Tetard L, Santra S. Hydrothermally derived water-dispersible mixed valence copper-chitosan

nanocomposite as exceptionally potent antimicrobial agent. *J Nanopart Res.* 2014; 16: 2675. doi: 10.1007/s11051-014-2675-9

46. Kadhim A, Haleem AM, Abbas RH. Copper oxide NPs: Synthesis and their anti-dermatophyte activity against *Trichophyton rubrum*. *Engineering and Technology Journal.* 2019; 35(3): 276-281.

47. Beltrán-Partida E, Valdez-Salas B, Valdez-Salas E. Synthesis, characterization, and in situ antifungal and cytotoxicity evaluation of ascorbic acid-capped copper nanoparticles. *J Nanomater.* 2019; 2019: 5287632. doi: 10.1155/2019/5287632

48. Xu X, Shen J, Qin J, Duan H, He G, Chen H. Cytotoxicity of bacteriostatic reduced graphene oxide-based copper oxide nanocomposites. *JOM.* 2019; 71(1): 294-301. doi: 10.1007/s11837-018-3197-1

49. Amiri M, Etemadifar Z, Daneshkazemi A, Nateghi M. Antimicrobial effect of copper oxide nanoparticles on some oral bacteria and *Candida* species. *J Dent Biomater.* 2017; 4(1): 347-352.

50. Ubaid R, Sah SK, Srinivasan H. Effect of biosynthesized copper nanoparticles (cunps) on the growth and biofilm formation of fluconazole-resistant *Candida albicans*. *J Microbiol Biotechnol Food Sci.* 2019; 9(1): 21-24. doi: 10.15414/jmbfs.2019.9.1.21-24

51. Abdelghany T, Bakri M, Al-Rajhi A, Al Abboud M, Alawlaqi M, Rhaman A, et al. Impact of copper and its nanoparticles on growth, ultrastructure, and laccase production of *Aspergillus niger* using Corn Cobs Wastes. *Bioresources.* 2020; 15(2): 3289-3306. doi: 10.15376/biores.15.2.3289-3306

52. Chudobova D, Dostalova S, Ruttkay-Nedecky B, Guran R, Rodrigo MAM, Tmejova K, et al. The effect of metal ions on *Staphylococcus aureus* revealed by biochemical and mass spectrometric analyses. *Microbiol Res.* 2015; 170: 147-156. doi: 10.1016/j.micres.2014.08.003

53. Lawton TJ, Kenney GE, Hurley JD, Rosenzweig AC. The CopC family: Structural and bioinformatic insights into a diverse group of periplasmic copper binding proteins. *Biochemistry.* 2016; 55(15): 2278-2290. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00175

54. Altimira F, Yáñez C, Bravo G, González M, Rojas LA, Seeger M. Characterization of copper-resistant bacteria and bacterial communities from copper-polluted agricultural soils of central Chile. *BMC Microbiol.* 2012; 12: 193. doi: 10.1186/1471-2180-12-193

55. Doerrer L. Cu in biology: Unleashed by O₂ and now irreplaceable. *Inorganica Chim Acta.* 2017; 481: 4-24. doi: 10.1016/j.ica.2017.11.051

56. Chatterjee S, Kumari S, Rath S, Priyadarshane M, Das S. Diversity, structure and regulation of microbial metallothionein: metal resistance and possible applications in sequestration of toxic metals. *Metallomics.* 2020; 12(11): 1637-1655. doi: 10.1039/d0mt00140f

57. Lai YR, Lin CH, Chang CP, Ni HF, Tsai WS, Huang CJ. Distribution of copper resistance gene variants of *Xanthomonas citri* subsp. *citri* and *Xanthomonas euvesicatoria* pv. *perforans*. *Plant Protect Sci.* 2021; 57: 206-216. doi: 10.17221/160/2020-PPS

58. Wu F, Ying Y, Yin M, Jiang Y, Wu C, Qian C, et al. Molecular characterization of a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* Strain R46 isolated from a rabbit. *Int J Genomics.* 2019; 2019: 5459190. doi: 10.1155/2019/5459190

59. Shafeeq S, Yesilkaya H, Kloosterman T, Narayanan G, Wandel M, Andrew P, et al. The Cop operon is required for copper homeostasis and contributes to virulence in *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol.* 2011; 81(5): 1255-1270. doi: 10.1111/j.1365-2958.2011.07758.x

60. Poujois A, Poupon J, Woimant F. Chapter 22 – Direct determination of non-ceruloplasmin-bound copper in plasma. In: Kerkar N, Roberts EA (eds.). *Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE*. Academic Press, 2019; 249-255. doi: 10.1016/B978-0-12-810532-0.00022-7

61. Gray JP, Suhali-Amacher N, Ray SD. Chapter 19 – Metals and metal antagonists. In: Sidhartha D. Ray (eds.). *Side Effects of Drugs Annual*. Elsevier, 2017; 39: 197-208. doi: 10.1016/bs.seda.2017.07.001

62. National Research Council (US) Committee on Copper in Drinking Water. *Copper in Drinking Water*. Washington, DC: The National Academies Press; 2000. doi: 10.17226/9782

63. Royer A, Sharman T. *Copper toxicity*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021: 1-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557456/> [date of access: 29.06.2021].

64. Henson T, Navratilova J, Griggs J, Bradham K, Bradham KD, Rogers KR, et al. *In vitro* intestinal toxicity of copper oxide nanoparticles in rat and human cell models. *Nanotoxicology.* 2019; 13(6): 795-811. doi: 10.1080/17435390.2019.1578428

65. Cholewińska E, Ognik K, Fotschki B, Zduńczyk Z, Juśkiewicz J. Comparison of the effect of dietary copper nanoparticles and one copper (II) salt on the copper biodistribution and gastrointestinal and hepatic morphology and function in a rat model. *PLoS One.* 2018; 13(5): e0197083. doi: 10.1371/journal.pone.0197083

66. Lee IC, Ko JW, Park SH, Shin NR, Shin IS, Moon C, et al. Comparative toxicity and biodistribution assessments in rats following subchronic oral exposure to copper nanoparticles and microparticles. *Part Fibre Toxicol.* 2016; 13(1): 56. doi: 10.1186/s12989-016-0169-x

67. Na I, Kennedy DC. Size-specific copper nanoparticle cytotoxicity varies between human cell lines. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4): 1548. doi: 10.3390/ijms22041548

68. Tang H, Xu M, Luo J, Zhao L, Ye G, Shi F, et al. Liver toxicity assessments in rats following sub-chronic oral exposure to copper nanoparticles. *Environ Sci Eur.* 2019; 31: 30. doi: 10.1186/s12302-019-0214-0

69. El Bialy BE, Hamouda RA, Abd Eldaim MA, El Ballal SS, Heikal HS, Khalifa HK, et al. Comparative toxicological effects of biologically and chemically synthesized copper oxide nanoparticles on mice. *Int J Nanomedicine.* 2020; 15: 3827-3842. doi: 10.2147/IJN.S241922

70. Azizi M, Ghourchian H, Yazdian F, Dashtestani F, Alizadeh-Zeinabad H. Cytotoxic effect of albumin coated copper nanoparticle on human breast cancer cells of MDA-MB 231. *PLoS One.* 2017; 12(11): e0188639. doi: 10.1371/journal.pone.0188639

REFERENCES

1. Meleshko AA, Afinogenova AG, Afinogenov GE, Spiridonova AA, Tolstoy VP. Antibacterial inorganic agents: Efficiency of using multicomponent systems. *Russian Journal of Infection and Immunity.* 2020; 10(4): 639-654. (In Russ.). doi: 10.15789/2220-7619-AIA-1512

2. Díez-Pascual AM. Antibacterial action of nanoparticle loaded nanocomposites based on graphene and its derivatives: A mini-review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(10): 3563. doi: 10.3390/ijms21103563

3. Mitra D, Kang ET, Neoh KG. Antimicrobial copper-based materials and coatings: Potential multifaceted biomedical applications. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2020; 12(19): 21159-21182. doi: 10.1021/acsami.9b17815
4. Tamayo L, Azócar M, Kogan M, Riveros A, Páez M. Copper-polymer nanocomposites: An excellent and cost-effective biocide for use on antibacterial surfaces. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2016; 1(69): 1391-1409. doi: 10.1016/j.msec.2016.08.041
5. Dennison C, David S, Lee J. Bacterial copper storage proteins. *J Biol Chem*. 2018; 293(13): 4616-4627. doi: 10.1074/jbc.TM117.000180
6. Ladomersky E, Petris MJ. Copper tolerance and virulence in bacteria. *Metallomics*. 2015; 7(6): 957-964. doi: 10.1039/c4mt00327f
7. Stafford SL, Bokil NJ, Achard ME, Kapetanovic R, Schembri MA, McEwan AG, et al. Metal ions in macrophage antimicrobial pathways: Emerging roles for zinc and copper. *Biosci Rep*. 2013; 33(4): e00049. doi: 10.1042/BSR20130014
8. Akhidime ID, Saubade F, Benson PS, Butler J, Olivier S, Kelly P, et al. The antimicrobial effect of metal substrates on food pathogens. *Food Bioprod Process*. 2019; 113: 68-76. doi: 10.1016/j.fbp.2018.09.003
9. Sánchez-Sanhueza G, Fuentes-Rodríguez D, Bello-Toledo H. Copper nanoparticles as potential antimicrobial agent in disinfecting root canals. A systematic review. *Int J Odontostomat*. 2016; 10(3): 547-554. doi: 10.4067/S0718-381X2016000300024
10. Macomber L, Imlay JA. The iron-sulfur clusters of dehydratases are primary intracellular targets of copper toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; 106(20): 8344-8349. doi: 10.1073/pnas.0812808106
11. Vimbela GV, Ngo SM, Frazee C, Yang L, Stout DA. Antibacterial properties and toxicity from metallic nanomaterials. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 3941-3965. doi: 10.2147/IJN.S134526
12. Pinto RJB, Daina S, Sadocco P, Neto CP, Trindade T. Antibacterial activity of nanocomposites of copper and cellulose. *Biomed Res Int*. 2013; 2013(1-2): 280512. doi: 10.1155/2013/280512
13. Meghana S, Kabra P, Chakraborty S, Padmavathy N. Understanding the pathway of antibacterial activity of copper oxide nanoparticles. *RSC Advances*. 2015; 5(16): 12293-12299. doi: 10.1039/C4RA12163E
14. Cheeseman S, Christofferson AJ, Kariuki R, Cozzolino D, Daeneke T, Crawford RJ, et al. Antimicrobial metal nanomaterials: From passive to stimuli-activated applications. *Adv Sci (Weinh)*. 2020; 7(10): 1902913. doi: 10.1002/advs.201902913
15. Pham AN, Xing G, Miller CJ, Waite TD. Fenton-like copper redox chemistry revisited: Hydrogen peroxide and superoxide mediation of copper-catalyzed oxidant production. *J Catal*. 2013; 301: 54-64. doi: 10.1016/j.jcat.2013.01.025
16. Ma Y, Chen Y, Huang J, Zhang Z, Zhao D, Zhang X, et al. A novel colloidal deposition method to prepare copper nanoparticles/polystyrene nanocomposite with antibacterial activity and its comparison to the liquid-phase in situ reduction method. *Chem Pap*. 2020; 74: 471-483. doi: 10.1007/s11696-019-00888-6
17. Fang FC. Antimicrobial actions of reactive oxygen species. *mBio*. 2011; 2(5): e00141-11. doi: 10.1128/mBio.00141-11
18. Yang Z, Hao X, Chen S, Ma Z, Wang W, Wang C, et al. Long-term antibacterial stable reduced graphene oxide nanocomposites loaded with cuprous oxide nanoparticles. *J Colloid Interface Sci*. 2019; 533: 13-23. doi: 10.1016/j.jcis.2018.08.053
19. Zakharova OV, Godymchuk AY, Gusev AA, Gulchenko SI, Vasyukova IA, Kuznetsov DV. Considerable variation of antibacterial activity of Cu nanoparticles suspensions depending on the storage time, dispersive medium, and particle sizes. *Biomed Res Int*. 2015; 2015(3): 412530. doi: 10.1155/2015/412530
20. Majumdar TD, Singh M, Thapa M, Dutta M, Mukherjee A, Ghosh CK. Size-dependent antibacterial activity of copper nanoparticles against *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* – A synthetic and mechanistic approach. *Colloids Interface Sci Commun*. 2019; 32: 100190. doi: 10.1016/j.colcom.2019.100190
21. Zhang S, Li J, Lykotrafitis G, Bao G, Suresh S. Size-dependent endocytosis of nanoparticles. *Adv Mater*. 2009; 21: 419-424. doi: 10.1002/adma.200801393
22. Yao D, Guo Y, Chen S, Tang J, Chen Y. Shaped core/shell polymer nanoobjects with high antibacterial activities via block copolymer microphase separation. *Polymer*. 2013; 54(14): 3485-3491. doi: 10.1016/j.polymer.2013.05.005
23. Usman M, El Zowalaty M, Shameli K, Zainuddin N, Salama M, Ibrahim NA. Synthesis, characterization, and antimicrobial properties of copper nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2013; 8: 4467-4479. doi: 10.2147/IJN.S50837
24. Bezza FA, Tichapondwa SM, Chirwa EMN. Fabrication of monodispersed copper oxide nanoparticles with potential application as antimicrobial agents. *Sci Rep*. 2020; 10: 16680. doi: 10.1038/s41598-020-73497-z
25. Hsueh YH, Tsai PH, Lin KS. pH-dependent antimicrobial properties of copper oxide nanoparticles in *Staphylococcus aureus*. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(4): 793. doi: 10.3390/ijms18040793
26. Krasowska A, Sigler K. How microorganisms use hydrophobicity and what does this mean for human needs? *Front Cell Infect Microbiol*. 2014; 4: 112. doi: 10.3389/fcimb.2014.00112
27. Chen Y, Ding Y, Zheng J. A polymer nanocomposite coating with enhanced hydrophilicity, antibacterial and antibiofouling properties: role of polymerizable emulsifier/anionic ligand. *Chem Eng J*. 2019; 379: 122268. doi: 10.1016/j.cej.2019.122268
28. He M, Wang Q, Zhao W, Zhao C. A substrate-independent ultrathin hydrogel film as an antifouling and antibacterial layer for a microfiltration membrane anchored via a layer-by-layer thiol-ene click reaction. *J Mater Chem B*. 2018; 6(23): 3904-3913. doi: 10.1039/C8TB00937F
29. Emelyanenko AM, Pytskii IS, Kaminsky VV, Chulkova EV, Domantovsky AG, Emelyanenko KA, et al. Superhydrophobic copper in biological liquids: Antibacterial activity and microbiologically induced or inhibited corrosion. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2020; 185: 110622. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.110622
30. Khatoon Z, McTiernan CD, Suuronen EJ, Mah TF, Alarcon EL. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon*. 2018; 4(12): e01067. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01067
31. Chan Y, Wu XH, Chieng BW, Ibrahim NA, Then YY. Superhydrophobic nanocoatings as intervention against biofilm-associated bacterial infections. *Nanomaterials*. 2021; 11(4): 1046. doi: 10.3390/nano11041046
32. Palza H, Quijada R, Delgado K. Antimicrobial polymer composites with copper micro- and nanoparticles: Effect of particle size and polymer matrix. *J Bioact Compat Polym*. 2015; 30(4): 366-380. doi: 10.1177/0883911515578870
33. Corbo C, Molinaro R, Parodi A, Toledano Furman NE, Salvatore F, Tasciotti E. The impact of nanoparticle protein corona

on cytotoxicity, immunotoxicity and target drug delivery. *Nano-medicine (Lond)*. 2016; 11(1): 81-100. doi: 10.2217/nnm.15.188

34. García-Álvarez R, Vallet-Regí M. Hard and soft protein corona of nanomaterials: Analysis and relevance. *Nanomaterials (Basel)*. 2021; 11(4): 888. doi: 10.3390/nano11040888

35. Singh J, Dutta T, Kim KH, Rawat M, Samddar P, Kumar P. 'Green' synthesis of metals and their oxide nanoparticles: applications for environmental remediation. *J Nanobiotechnol*. 2018; 16(1): 84. doi: 10.1186/s12951-018-0408-4

36. Felipe Jaramillo A, Riquelme S, Montoya LF, Sánchez-Sanhueza G, Medinam C, Rojas D, et al. Influence of the concentration of copper nanoparticles on the thermo-mechanical and antibacterial properties of nanocomposites based on poly(butylene adipate-co-terephthalate). *Polym Compos*. 2019; 40: 1870-1882. doi: 10.1002/pc.24949

37. John MS, Nagoth JA, Zannotti M, Giovannetti R, Mancini A, Ramasamy KP, et al. Biogenic synthesis of copper nanoparticles using bacterial strains isolated from an antarctic consortium associated to a psychrophilic marine ciliate: Characterization and potential application as antimicrobial agents. *Mar Drugs*. 2021; 19(5): 263. doi: 10.3390/md19050263

38. Regmi A, Bhandari J, Bhattarai S, Gautam SK. Synthesis, characterizations and antimicrobial activity of cuprous oxide (Cu₂O) nanoparticles. *J Nepal Chem Soc*. 2019; 40: 5-10. doi: 10.3126/jncs.v40i0.27271

39. Muñoz-Escobar A, Reyes-López SY. Antifungal susceptibility of *Candida* species to copper oxide nanoparticles on polycaprolactone fibers (PCL-CuONPs). *PLoS One*. 2020; 15(2): e0228864. doi: 10.1371/journal.pone.0228864

40. Chen H, Wu J, Wu M, Jia H. Preparation and antibacterial activities of copper nanoparticles encapsulated by carbon. *New Carbon Mater*. 2019; 34(4): 382-389. doi: 10.1016/S1872-5805(19)30023-X

41. Xie YY, Hu XH, Zhang YW, Wahid F, Chu LQ, Jia SR, et al. Development and antibacterial activities of bacterial cellulose/graphene oxide-CuO nanocomposite films. *Carbohydr Polym*. 2020; 229: 115456. doi: 10.1016/j.carbpol.2019.115456

42. Muñoz-Escobar A, Ruiz-Baltazar AJ, Reyes-López SY. Novel route of synthesis of PCL-CuONPs composites with antimicrobial properties. *Dose Response*. 2019; 17(3): 1559325819869502. doi: 10.1177/1559325819869502

43. Bogdanović U, Vodnik V, Mitrić M, Dimitrijević S, Škapin SD, Žunić V, et al. Nanomaterial with high antimicrobial efficacy – copper/polyaniline nanocomposite. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2015; 7(3): 1955-1966. doi: 10.1021/am507746m

44. Dobrovolný K, Ulbrich P, Švecová M, Rimpelová S, Malinčík J, Kohout M, et al. Copper nanoparticles in glycerol-polyvinyl alcohol matrix: In situ preparation, stabilisation and antimicrobial activity. *J Alloys Compd*. 2017; 697: 147-155. doi: 10.1016/j.jallcom.2016.12.144

45. Basumallick S, Rajasekaran P, Tetard L, Santra S. Hydrothermally derived water-dispersible mixed valence copper-chitosan nanocomposite as exceptionally potent antimicrobial agent. *J Nanopart Res*. 2014; 16: 2675. doi: 10.1007/s11051-014-2675-9

46. Kadhim A, Haleem AM, Abbas RH. Copper oxide NPs: Synthesis and their anti-dermatophyte activity against *Trichophyton rubrum*. *Engineering and Technology Journal*. 2019; 35(3): 276-281.

47. Beltrán-Partida E, Valdez-Salas B, Valdez-Salas E. Synthesis, characterization, and in situ antifungal and cytotoxicity evaluation

of ascorbic acid-capped copper nanoparticles. *J Nanomater*. 2019; 2019: 5287632. doi: 10.1155/2019/5287632

48. Xu X, Shen J, Qin J, Duan H, He G, Chen H. Cytotoxicity of bacteriostatic reduced graphene oxide-based copper oxide nanocomposites. *JOM*. 2019; 71(1): 294-301. doi: 10.1007/s11837-018-3197-1

49. Amiri M, Etemadifar Z, Daneshkazemi A, Nateghi M. Antimicrobial effect of copper oxide nanoparticles on some oral bacteria and *Candida* species. *J Dent Biomater*. 2017; 4(1): 347-352.

50. Ubaid R, Sah SK, Srinivasan H. Effect of biosynthesized copper nanoparticles (cunps) on the growth and biofilm formation of fluconazole-resistant *Candida albicans*. *J Microbiol Biotechnol Food Sci*. 2019; 9(1): 21-24. doi: 10.15414/jmbfs.2019.9.1.21-24

51. Abdelghany T, Bakri M, Al-Rajhi A, Al Abboud M, Alawlaqi M, Rhaman A, et al. Impact of copper and its nanoparticles on growth, ultrastructure, and laccase production of *Aspergillus niger* using Corn Cobs Wastes. *Bioresources*. 2020; 15(2): 3289-3306. doi: 10.15376/biores.15.2.3289-3306

52. Chudobova D, Dostalova S, Ruttkay-Nedecky B, Guran R, Rodrigo MAM, Tmejova K, et al. The effect of metal ions on *Staphylococcus aureus* revealed by biochemical and mass spectrometric analyses. *Microbiol Res*. 2015; 170: 147-156. doi: 10.1016/j.micres.2014.08.003

53. Lawton TJ, Kenney GE, Hurley JD, Rosenzweig AC. The CopC family: Structural and bioinformatic insights into a diverse group of periplasmic copper binding proteins. *Biochemistry*. 2016; 55(15): 2278-2290. doi: 10.1021/acs.biochem.6b00175

54. Altimira F, Yáñez C, Bravo G, González M, Rojas LA, Seeger M. Characterization of copper-resistant bacteria and bacterial communities from copper-polluted agricultural soils of central Chile. *BMC Microbiol*. 2012; 12: 193. doi: 10.1186/1471-2180-12-193

55. Doerrer L. Cu in biology: Unleashed by O₂ and now irreplaceable. *Inorganica Chim Acta*. 2017; 481: 4-24. doi: 10.1016/j.ica.2017.11.051

56. Chatterjee S, Kumari S, Rath S, Priyadarshane M, Das S. Diversity, structure and regulation of microbial metallothionein: metal resistance and possible applications in sequestration of toxic metals. *Metallomics*. 2020; 12(11): 1637-1655. doi: 10.1039/d0mt00140f

57. Lai YR, Lin CH, Chang CP, Ni HF, Tsai WS, Huang CJ. Distribution of copper resistance gene variants of *Xanthomonas citri* subsp. *citri* and *Xanthomonas euvesicatoria* pv. *perforans*. *Plant Protect Sci*. 2021; 57: 206-216. doi: 10.17221/160/2020-PPS

58. Wu F, Ying Y, Yin M, Jiang Y, Wu C, Qian C, et al. Molecular characterization of a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* Strain R46 isolated from a rabbit. *Int J Genomics*. 2019; 2019: 5459190. doi: 10.1155/2019/5459190

59. Shafeeq S, Yesilkaya H, Kloosterman T, Narayanan G, Wandel M, Andrew P, et al. The Cop operon is required for copper homeostasis and contributes to virulence in *Streptococcus pneumoniae*. *Mol Microbiol*. 2011; 81(5): 1255-1270. doi: 10.1111/j.1365-2958.2011.07758.x

60. Poujois A, Poupon J, Woimant F. Chapter 22 – Direct determination of non-ceruloplasmin-bound copper in plasma. In: Kerkar N, Roberts EA (eds.). *Clinical and Translational Perspectives on WILSON DISEASE*. Academic Press, 2019; 249-255. doi: 10.1016/B978-0-12-810532-0.00022-7

61. Gray JP, Suhali-Amacher N, Ray SD. *Chapter 19 – Metals and metal antagonists*. In: Sidhartha D. Ray (eds.). *Side Effects of Drugs Annual*. Elsevier, 2017; 39: 197-208. doi: 10.1016/bs.seda.2017.07.001
62. National Research Council (US) Committee on Copper in Drinking Water. *Copper in Drinking Water*. Washington, DC: The National Academies Press; 2000. doi: 10.17226/9782
63. Royer A, Sharman T. *Copper toxicity*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021: 1-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557456/> [date of access: 29.06.2021].
64. Henson T, Navratilova J, Griggs J, Bradham K, Bradham KD, Rogers KR, et al. *In vitro* intestinal toxicity of copper oxide nanoparticles in rat and human cell models. *Nanotoxicology*. 2019; 13(6): 795-811. doi: 10.1080/17435390.2019.1578428
65. Cholewińska E, Ognik K, Fotschki B, Zduńczyk Z, Juśkiewicz J. Comparison of the effect of dietary copper nanoparticles and one copper (II) salt on the copper biodistribution and gastrointestinal and hepatic morphology and function in a rat model. *PLoS One*. 2018; 13(5): e0197083. doi: 10.1371/journal.pone.0197083
66. Lee IC, Ko JW, Park SH, Shin NR, Shin IS, Moon C, et al. Comparative toxicity and biodistribution assessments in rats following subchronic oral exposure to copper nanoparticles and microparticles. *Part Fibre Toxicol*. 2016; 13(1): 56. doi: 10.1186/s12989-016-0169-x
67. Na I, Kennedy DC. Size-specific copper nanoparticle cytotoxicity varies between human cell lines. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4): 1548. doi: 10.3390/ijms22041548
68. Tang H, Xu M, Luo J, Zhao L, Ye G, Shi F, et al. Liver toxicity assessments in rats following sub-chronic oral exposure to copper nanoparticles. *Environ Sci Eur*. 2019; 31: 30. doi: 10.1186/s12302-019-0214-0
69. El Bialy BE, Hamouda RA, Abd Eldaim MA, El Ballal SS, Heikal HS, Khalifa HK, et al. Comparative toxicological effects of biologically and chemically synthesized copper oxide nanoparticles on mice. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15: 3827-3842. doi: 10.2147/IJN.S241922
70. Azizi M, Ghourchian H, Yazdian F, Dashtestani F, AlizadehZeinabad H. Cytotoxic effect of albumin coated copper nanoparticle on human breast cancer cells of MDA-MB 231. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188639. doi: 10.1371/journal.pone.0188639

Сведения об авторах

Невежина Анна Владимировна – младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: n4nnna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1551-5440>

Фадеева Татьяна Владимировна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий и регенеративной медицины, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: fadeeva05@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4681-905X>

Information about the authors

Anna V. Nevezhina – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, e-mail: n4nnna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1551-5440>

Tatiana V. Fadeeva – Dr. Sc. (Biol.), Leading Research Officer at the Laboratory of Cell Technologies and Regenerative Medicine, Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology, e-mail: fadeeva05@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4681-905X>

МОРФОЛОГИЯ, ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ MORPHOLOGY, PHYSIOLOGY AND PATHOPHYSIOLOGY

ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ ПЕРЕВОДЕ НА НЕИНВАЗИВНУЮ ИВЛ У БОЛЬНЫХ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

Шилин Д.С.^{1,2},
Шаповалов Ю.К.²,
Шаповалов К.Г.²

¹ ГУЗ «Городская клиническая больница
№ 1» (672010, г. Чита, ул. Ленина, 8,
Россия)

² ФГБОУ ВО «Читинская государственная
медицинская академия» Минздрава
России (672000, г. Чита, ул. Горького, 39А,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шилин Дмитрий Сергеевич,
e-mail: Untara100@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Пандемия Covid-19 привела к широкому использованию различных методов респираторной поддержки в сочетании с использованием прон-позиции. Совокупное влияние этих двух факторов на гемодинамику представляет практический интерес.

Цель исследования: оценить влияние на гемодинамику манёвра прон-позиции у больных с COVID-19 при смене респираторной поддержки с кислородотерапии на неинвазивную вентиляцию лёгких (НИВЛ).

Материалы и методы. Исследование выполнили с участием 17 пациентов (мужчины, женщины) с внебольничной полисегментарной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне COVID-19, у которых прогрессировала дыхательная недостаточность. Дизайн исследования предусматривал два этапа. Первый этап выполнялся, когда пациентам проводилась кислородная поддержка в виде инсuffляции увлажнённого кислорода потоком от 3 до 7 литров в минуту. Второй этап реализовывался после перехода к НИВЛ. Измерения осуществлялись комплексом аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объёмной компрессионной осциллометрии КАП ЦГосм-«Глобус» (Россия).

Результаты. Установили, что при выполнении манёвра прон-позиции у больных с тяжёлым течением COVID-19 при переходе с кислородной поддержки на НИВЛ модуль разницы диастолического артериального давления изменялся с 2,5 (1,0; 8,2) до 8,0 (5,7; 14,0) при $p = 0,016$. При эскалации кислородной поддержки модуль разницы объёмной скорости сердечного выброса изменялся с 11,5 (9,5; 34,2) до 31,0 (15,7; 42,0) при $p = 0,049$.

Заключение. У пациентов с внебольничной полисегментарной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне COVID-19 при выполнении манёвра прон-позиции после перевода на НИВЛ с кислородной поддержки изменялись параметры диастолического артериального давления и объёмная скорость сердечного выброса.

Ключевые слова: прон-позиция, Covid-19, гемодинамика, неинвазивная ИВЛ, кислородотерапия

Статья получена: 01.07.2021

Статья принята: 01.12.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Шилин Д.С., Шаповалов Ю.К., Шаповалов К.Г. Изменения гемодинамики при переводе на неинвазивную ИВЛ у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 51-57. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.6

BLOOD CIRCULATION CHANGES ASSOCIATED WITH SWITCHING TO NON-INVASIVE VENTILATION IN COVID-19 PATIENTS

Shilin D.S.^{1,2},
Shapovalov Yu.K.²,
Shapovalov K.G.²

¹ City Clinical Hospital No. 1
(Lenina str. 8, Chita 672010,
Russian Federation)

² Chita State Medical Academy
(Gorkogo str. 39A, Chita 672000,
Russian Federation)

Corresponding author:
Dmitry S. Shilin,
e-mail: Untara100@gmail.com

ABSTRACT

Background. Various methods of respiratory support in combination with prone positioning have been used during the COVID-19 pandemic. The effects of combination of these two factors on hemodynamics are of interest for clinical practitioners. **The aim:** to evaluate the effect of prone positioning on hemodynamics in COVID-19 patients depending on the method of respiratory support.

Materials and methods. The study included 17 patients of both sexes diagnosed with COVID-19-associated community-acquired polysegmental viral and bacterial pneumonia with progressive respiratory failure. The study consisted of two stages. During the first stage, the patients were receiving respiratory support with humidified oxygen (3–7 liters per minute). The second stage was initiated after switching to non-invasive ventilation (NIV). The measurements were performed using a technique of volumetric compression oscillometry on a non-invasive hemodynamic monitoring system KAP CGosm-Globus (Russia).

Results. The study showed that prone positioning in patients with severe COVID-19 when switching from oxygen therapy to NIV resulted in a change in the diastolic blood pressure difference module from 2.5 (1.0; 8.2) to 8.0 (5.7; 14.0) ($p = 0.016$). Escalation of respiratory support led to the changes in the left ventricular outflow tract velocity difference module from 11.5 (9.5; 34.2) to 31.0 (15.7; 42.0) ($p = 0.049$).

Conclusions. Patients with community-acquired polysegmental viral and bacterial pneumonia associated with COVID-19 demonstrated changes in diastolic blood pressure and left ventricular outflow tract velocity as a result of prone positioning following switching from oxygen therapy to NIV.

Key words: prone-position, Covid-19, hemodynamics, non-invasive mechanical ventilation, oxygen therapy

Received: 01.07.2021

Accepted: 01.12.2021

Published: 28.12.2021

For citation: Shilin D.S., Shapovalov Yu.K., Shapovalov K.G. Blood circulation changes associated with switching to non-invasive ventilation in COVID-19 patients. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 51-57. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.6

ВВЕДЕНИЕ

Существенное количество случаев пневмонии, ассоциированных с COVID-19, выявило необходимость в применении различных способов респираторной поддержки. Метод неинвазивной вентиляции лёгких (НИВЛ) получил новый виток развития, нередко превалируя над более агрессивными инвазивными подходами [1, 2]. В настоящее время многие профильные моностационары организовали специальные палаты респираторной поддержки. Это стало промежуточным этапом для пациентов с тяжёлой дыхательной недостаточностью между инфекционным и реанимационным отделениями. Палаты усиленной респираторной поддержки помогают разгрузить отделение реанимации [2].

Пациенту с прогрессирующим тяжёлым течением COVID-19 нередко проводятся три последовательные стадии респираторной поддержки. На начальном этапе ему начинают корректировать дыхательную недостаточность при помощи подачи кислорода, в сочетании с пропиранием. При этом изменяется процент кислорода во вдыхаемой смеси воздуха, и часто необходимость в усиленной вентиляции компенсируется дополнительной работой дыхательной мускулатуры, увеличением частоты дыхания, ограничением физической нагрузки [3, 4].

При прогрессировании дыхательной недостаточности пациенту начинают проводить неинвазивную вентиляцию лёгких. При этом виде поддержки значительно меняется уровень влияния респираторной поддержки на состояние дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Появление лицевой ороназальной герметичной маски и таких параметров, как давление поддержки, постоянное положительное давления конца выдоха (ПДКВ), изменение отношения вдоха к выдоху, изменение времени вдоха, влияет не только параметры дыхания пациента, но и его гемодинамику. Высокий уровень положительного давления в конце выдоха увеличивает внутригрудное давление (ВГД), снижая преднагрузку, несмотря на прежнюю потребность в кровотоке [5–7]. Сердце представляет собой камеру, обеспечивающую давление в системной циркуляции, находящуюся в грудной клетке, которая, в свою очередь, также поддерживает давление. Следовательно, изменение ВГД влияет на градиенты давления как для системного венозного возврата в правый желудочек, так и для системного оттока из левого желудочка, независимо от состояния самого сердца. Повышение ВГД за счёт нарастания давления в правом предсердии и снижение трансмурального систолического давления левого желудочка (ЛЖ) уменьшает градиенты давления для венозного возврата и выброса ЛЖ, ограничивая внутригрудной объём крови. Снижение ВГД повышает венозный возврат и препятствует выбросу ЛЖ, увеличивая внутригрудной объём крови [3–5].

При усугублении состояния пациента и эскалации инвазивности респираторной поддержки возрастает частота эпизодов нестабильности гемодинамики. Две трети реанимационных пациентов с тяжёлой пневмонией, которым проводит механическая вентиляция лёгких, нуждаются в вазопрессорной поддержке [8]. Нестабильная гемодинамика у них может быть вызвана гиповолемией, сепсисом, глубокой седацией, дисфункцией правого или левого желудочков, принудительной вентиляцией с высоким ПДКВ, тромбоэмболией лёгочной артерии [9]. Инвазивная искусственная вентиляция ассоциирована с высокими показателями смертности, составляющей 88 % [1].

Любые методики респираторной поддержки у пациентов с полисегментарной пневмонией на фоне COVID-19 используются в сочетании с проп-позицией [10, 11]. При этом увеличивается давление на грудную клетку, и у пациента вдох сопровождается дополнительным усилием. Лёгкие оказываются между двумя статическими плоскостями, что затрудняет экскурсию, при этом многие пациенты испытывают дискомфорт из-за непривычного положения. Гемодинамические эффекты при манёвре проп-позиции у пациентов с COVID-19 остаются плохо изученными, предполагается, что повреждение большого объёма лёгочной ткани приводит к депонированию жидкости в дорсальных отделах грудной полости [12]. При пропировании пациента происходит перераспределение кровотока на вентральные участки и открытие дополнительных альвеолярных единиц, что приводит к необходимости дополнительной перфузии открытых участков [13]. Этот эффект позволяет при прежнем уровне респираторной поддержки добиться целевых показателей газообмена [14], за счёт эффективного рекрутирования альвеол.

Манёвр проп-позиции пациентов на ИВЛ связан с определённым риском и большим разнообразием факторов, влияющих на гемодинамику, оценка показателей которой по отдельности не представляется возможным. Использование кардиотонических средств затрудняет оценку влияния проп-позиционирования на гемодинамику у пациентов, находящихся на механической вентиляции.

При эскалации респираторной поддержки и переводе с кислородотерапии на НИВЛ медикаментозная терапия не изменяется, это позволяет оценить показатели гемодинамики при проп-позиционировании пациентов с COVID-19.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние на гемодинамику манёвра проп-позиции у больных с COVID-19 при смене респираторной поддержки с кислородотерапии на НИВЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проспективное нерандомизированное исследование выполнялось в период с июня 2020 г. по март 2021 г. Объектом исследования были 17 пациентов обоего пола с внебольничной полисегментарной вирусно-бактериальной пневмонией на фоне COVID-19, в возрасте от 44 до 80 лет. Медианный возраст группы составил 65,0 (57,5; 72,2) лет. Медианный индекс массы тела – 29,9 (26,5; 34,3) кг/м².

Критерии включения в исследование: наличие пневмонии, вызванной вирусом COVID-19; рентгенологическая картина поражения при компьютерной томографии не менее 50 % лёгочных полей.

Больным назначалось необходимое лечение, согласно актуальной версии временных методических рекомендаций министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19». Исследование выполнялось на базе ГУЗ «Городская клиническая больница № 1» г. Читы. Работа проводилась в соответствии с решением локального этического комитета ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России (протокол № 102 от 15.05.2020) и утверждённых локальных протоколов лечения. Диагноз выставлялся в соответствии с принятыми временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» и локальным протоколом медицинской организации. В исследование включались пациенты, которым на фоне проводимой комплексной терапии проводилась в динамике сначала инсуффляция кислорода, а затем НИВЛ.

1. Тахипноэ (более 25 движений в минуту для взрослых), которое не исчезает после снижения температуры тела.

2. $PaO_2 < 60$ мм рт. ст. либо $PaO_2/FiO_2 < 300$, $PaCO_2 > 45$ мм рт. ст.

3. $pH < 7,35$.

4. $SpO_2 < 90$ %.

Критерии перевода на НИВЛ соответствовали обозначенным во временных методических рекомендациях министерства здравоохранения РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19».

Критерии исключения из исследования: наличие онкологических заболеваний, тяжёлого иммунодефицита, нестабильной гемодинамики, инфузии вазопрессоров, признаки гиповолемии.

ТАБЛИЦА 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ

TABLE 1

PATIENTS CHARACTERISTICS

Параметры	Количество пациентов	Процент от общего числа пациентов
Мужчины	11	64,7 %
Женщины	6	35,3 %
ИБС	6	35,3 %
Гипертоническая болезнь	11	64,7 %
Сахарный диабет	2	11,8 %
ХОБЛ	3	17,6 %
Летальный исход	10	58,8 %

Исследование было выполнено в два этапа. Первый этап выполнялся, когда пациентам проводилась кислородная поддержка в виде инсуффляции увлажнённого кислорода потоком от 3 до 7 литров в минуту. Первое измерение гемодинамики выполнялось в положении лёжа на спине. После пациент самостоятельно осуществлял манёвр прон-позиции. Выполнялось второе измерение, общее время исследования занимало 3–5 минут в зависимости от времени перемещения пациента. Третье измерение проводилось после того, как пациенту требовалась неинвазивная искусственная вентиляция лёгких (НИВЛ), которая проводилась аппаратом ИВЛ Neumovent GraphNet Advance, в режиме «неинвазивная ИВЛ», параметры подбирались индивидуально в положении лёжа на спине. Каждому пациенту осуществлялся подбор лицевой маски для герметичности и дальнейшей успешной синхронизации с аппаратом. Производился подбор: уровня ПДКВ, давления поддержки, фракции кислорода, соотношения вдоха к выдоху. Настройки выполнялись до полной коррекции респираторного статуса пациента и достижения целевых значений показателей газообмена. После пациент самостоятельно выполнял манёвр прон-позиции. Выполнялось четвёртое измерение. Время исследования, как и на первом этапе, занимало от 3 до 5 минут.

Исследования состояния гемодинамики осуществляли комплексом аппаратно-программного неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объёмной компрессионной осциллометрии КАП ЦГосм-«Глобус» (Россия).

Оценённые макрогемодинамические параметры были разбиты на три блока. К первому блоку относились показатели, относящиеся к системному артериальному давлению, такие как систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД), среднее артериальное давление (СрАД), боковое артериальное давление (БАД), пульсовое артериальное давление (АДп) и ударное артериальное давление (АДуд), а также скорость пульсового артериального давления (СКАДп).

Второй блок составляли показатели сердечной деятельности: параметры сердечного выброса (СВ) и сердечного индекса (СИ), ударного объёма (УО) и ударного индекса (УИ), объёмная скорость выброса (ОСВ), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ) и расход энергии (РЭ) на 1 л сердечного выброса за минуту.

Третий блок представлен показателями сосудистого русла: скоростью линейного кровотока (СКлин) и пульсовой волны (ПВ), податливостью сосудистой системы (ПСС), общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС) и удельным периферическим сосудистым сопротивлением (УПСС), а также соотношением УПСС фактическое/УПСС рабочее.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения (v. 7.5.0.0, AnalystSoft Inc., США). Сравнивалась разница показателей первой части исследования (дельта модуля разни-

цы показателей при проведении кислородной поддержки) и второй части (дельты модуля разницы показателей при проведении НИВЛ). Вычисляли медиану, 25-й и 75-й квартили исследуемых параметров. Данные не соответствовали нормальному распределению, статистическая значимость рассчитывалась помощью критерия Уилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнении группы показателей артериального давления было обнаружено, что при переходе от кислородной поддержки на НИВЛ выявлялось статистическое значимое различие показателя диастолического

артериального давления. Диастолическое артериальное давление у пациентов при НИВЛ было более вариативно и отличалось в 3,2 раза ($p = 0,016$) (табл. 2). Иных изменений параметров гемодинамики в первой группе пациентов на кислородотерапии не обнаружилось ($p > 0,05$).

При оценке группы показателей сердечной деятельности после выполнения prone-позиции было выявлено различие значений объёмной скорости сердечного выброса между показателями при кислородной поддержке и НИВЛ в 2,7 раза ($p = 0,049$) (табл. 3). Иных изменений параметров данного блока не отмечали.

При выполнении манёвра prone-позиции больным с тяжёлым течением COVID-19 разницы в блоке сосудистых показателей не наблюдалось.

ТАБЛИЦА 2
ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ НА ФОНЕ МАНЁВРА ПРОН-ПОЗИЦИИ, М (25; 75)

TABLE 2
CHANGES IN BLOOD PRESSURE VALUES AFTER PRONE POSITIONING, M (25; 75)

Показатель гемодинамики	Модуль при кислородотерапии	Модуль при НИВЛ	Статистическая значимость
САД, мм рт. ст.	7,500 (5,750; 9,250)	9,500 (4,250; 17,750)	$p = 0,233$
ДАД, мм рт. ст.	2,500 (1,000; 8,250)	8,000 (5,750; 14,000)	$p = 0,016$
БАД, мм рт. ст.	8,000 (5,000; 13,750)	8,000 (1,750; 21,000)	$p = 0,776$
СрАД, мм рт. ст.	4,000 (1,000; 11,250)	9,000 (4,500; 14,000)	$p = 0,349$
АДп, мм рт. ст.	6,500 (2,750; 8,000)	6,500 (5,750; 12,250)	$p = 0,121$
СКАДп, мм рт. ст./с	29,500 (16,000; 58,750)	21,000 (12,000; 75,750)	$p = 0,485$
АДуд, мм рт. ст.	2,000 (1,000; 7,000)	4,000 (2,000; 7,250)	$p = 0,485$
Пульс, уд./мин	2,500 (1,750; 6,750)	3,500 (2,000; 7,000)	$p = 0,589$

Примечание. p – статистическая значимость разницы показателей после перевода пациента в prone-позицию при разных способах респираторной поддержки.

ТАБЛИЦА 3
ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СЕРДЕЧНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ МАНЁВРА ПРОН-ПОЗИЦИИ, М (25; 75)

TABLE 3
CHANGES IN CARDIAC PARAMETERS AFTER PRONE POSITIONING, M (25; 75)

Показатель гемодинамики	Модуль при кислородотерапии	Модуль при НИВЛ	Статистическая значимость
СВ, л/мин	0,250 (0,000; 0,625)	0,450 (0,200; 0,800)	$p = 0,616$
СИ, л/(мин × м ²)	0,150 (0,000; 0,400)	0,250 (0,100; 0,400)	$p = 0,875$
УО, мл	7,500 (2,750; 12,250)	7,000 (2,750; 12,000)	$p = 0,900$
УИ, мл/м ²	4,000 (1,000; 6,000)	3,000 (1,000; 6,250)	$p = 0,733$
ОСВ, мл/с	11,500 (9,500; 34,250)	31,000 (15,750; 42,000)	$p = 0,049$
МСЛЖ, Вт.	0,250 (0,100; 0,825)	0,600 (0,350; 0,850)	$p = 0,201$
РЭ, Вт.	0,800 (0,100; 1,350)	1,200 (0,550; 2,000)	$p = 0,496$

Примечание. p – статистическая значимость разницы показателей после перевода пациента в prone-позицию при разных способах респираторной поддержки.

ТАБЛИЦА 4
ИЗМЕНЕНИЕ СОСУДИСТЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ
ПРИ МАНЁВРЕ ПРОН-ПОЗИЦИИ, М (25; 75)

TABLE 4
CHANGES IN VASCULAR PARAMETERS
AFTER PRONE POSITIONING, M (25; 75)

Показатель гемодинамики	Модуль при кислородотерапии	Модуль при НИВЛ	Статистическая значимость
СКлин, см/с	2,000 (1,000; 3,500)	3,500 (2,000; 8,000)	$p = 0,132$
СПВ, см/с	126,500 (67,000; 177,250)	91,500 (50,000; 143,500)	$p = 0,733$
ПСС, мл/мм рт. ст.	0,105 (0,040; 0,290)	0,110 (0,028; 0,198)	$p = 0,164$
ОПСС, дин $\times$ с/см ⁵	36,500 (19,000; 102,000)	79,000 (16,500; 168,000)	$p = 0,642$
УПСС, мм рт. ст./л/(мин $\times$ м ²)	1,000 (0,000; 3,000)	2,000 (0,000; 4,250)	$p = 0,480$
УПССф/УПССр, отн. ед.	0,037 (0,020; 0,093)	0,043 (0,026; 0,090)	$p = 0,650$

Примечание. p – статистическая значимость разницы показателей после перевода пациента в prone-позицию при разных способах респираторной поддержки.

ОБСУЖДЕНИЕ

Диастолическое артериальное давление является важным показателем гемодинамической функции сердечной деятельности. Именно в диастолу происходит наполнение коронарных сосудов, и происходит перфузия крови в ткани сердечной мышцы. Ранее выявлено, что снижение диастолического артериального давления говорит о субклиническом повреждении миокарда и может привести к неблагоприятным последствиям [15].

Значение диастолического артериального давления в нашем исследовании при повышении респираторной поддержки повышалось. Абсолютные значения диастолического артериального давления составляли на кислороде (71; 68) на НИВЛ (78; 73) на спине и животе, соответственно. Манёвр prone-позиции задействовал закрытые участки лёгочной ткани, что приводило к перераспределению кровотока. Успешное рекрутирование альвеол сопровождалось снижением показателей диастолического артериального давления. У пациентов на кислородотерапии, очевидно, степень повреждения лёгких была ниже и закрыто меньше участков лёгочной ткани, соответственно, перераспределительный эффект практически отсутствовал. При НИВЛ росло количество неентируемых альвеолярных единиц, prone-позиционирование требовало перфузии рекрутированных вентилируемых участков. Возможно, при механической вентиляции, даже небольшие колебания перфузии миокарда могут приводить к относительной гиповолемии, что значительно сказывается на гемодинамике, чем при НИВЛ [16]. Вероятно, этот эффект носит временный характер, в нашем исследовании были взяты данные до и после выполнения манёвра prone-позиции, возможно в дальнейшем могут проследиваться другие гемодинамические эффекты.

Показатель объёмной скорости выброса также был выше при проведении НИВЛ. Медианы значений составили на кислороде (227,1; 244,4) на НИВЛ (250,1; 241,3) на спине и животе, соответственно. Интересной особенностью изменений объёмной скорости выброса является его разнонаправленность. На кислородной поддержке разница объёмной скорости выброса составля-

ла 11,5 (9,5; 34,2), при переходе на НИВЛ разница увеличивалась до 31,0 (15,7; 42,0). Возможно, это связано с разным механизмом влияния на внутригрудное давление [1]. При кислородной поддержке пациент сам компенсировал давление на грудную клетку при манёвре prone-позиции и, вероятно, внутригрудное давление снижалось, что увеличивало скорость выброса. При НИВЛ у пациента в положении на спине аппарат в режиме вспомогательной вентиляции создавал дополнительное давление в грудной полости за счёт положительного давления в конце выдоха [17, 18]. При манёвре prone-позиции у пациента снижалась экскурсия грудной клетки, увеличивая ещё больше внутригрудное давление, что сказывалось на состоянии гемоциркуляции.

ВЫВОДЫ

При переводе пациентов с тяжёлой пневмонией на фоне COVID-19 от кислородной поддержки на неинвазивную вентиляцию лёгких, модуль разницы диастолического артериального давления повышался в 3,2 раза, а модуль разницы объёмной скорости сердечного выброса возрастал в 2,7 раза.

Изменения гомеостаза при выполнении манёвра prone-позиции сопровождаются позитивными изменениями газообмена в лёгких. Однако при этом наблюдается ряд негативных моментов в виде отёка и пролежней лица, а также гемодинамических реакций. Уточнение механизмов изменений кровообращения в таких случаях будет способствовать разработке мер по минимизации побочных эффектов.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Windisch W, Weber-Carstens S, Kluge S, Rossaint R, Welte TC, Karagiannidis C. Invasive and non-invasive ventilation in patients

with COVID-19. *Dtsch Arztebl Int.* 2020; 117(31-32): 528-533. doi: 10.3238/arztebl.2020.0528

2. Privitera D, Angaroni L, Capsoni N, Forni E, Pierotti F, Vincenzi F, et al. Flowchart for non-invasive ventilation support in COVID-19 patients from a northern Italy Emergency Department. *Intern Emerg Med.* 2020; 15(5): 767-771. doi: 10.1007/s11739-020-02370-8

3. Chynkiamis N, Armstrong M, Manifold J, Hume E, Reilly C, Aliverti A, et al. Hemodynamic effects of portable non-invasive ventilation in healthy men. *Respir Physiol Neurobiol.* 2019; 268: 103248. doi: 10.1016/j.resp.2019.06.005

4. Tyberg JV, Grant DA, Kingma I, Moore TD, Sun Y, Smith ER, et al. Effects of positive intrathoracic pressure on pulmonary and systemic hemodynamics. *Respir Physiol.* 2000; 119(2-3): 171-179. doi: 10.1016/S0034-5687(99)00112-7

5. Pinsky MR. Cardiopulmonary interactions: Physiologic basis and clinical applications. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(1): S45-S48. doi: 10.1513/AnnalsATS.201704-339FR

6. Pinsky MR. Determinants of pulmonary arterial flow variation during respiration. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1984; 56(5): 1237-1245. doi: 10.1152/jappl.1984.56.5.1237

7. Le M, Rosales R, Shapiro L, Huang YL. The down side of prone positioning: The case of a coronavirus 2019 survivor. *Am J Phys Med Rehabil.* 2020; 99(10): 870-872. doi: 10.1097/PHM.0000000000001530

8. Chotalia M, Ali M, Alderman JE, Kalla M, Parekh D, Bangash MN, et al. Right ventricular dysfunction and its association with mortality in Coronavirus Disease 2019 acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2021; 49(10): 1757-1768. doi: 10.1097/CCM.0000000000005167

9. Michard F, Vieillard-Baron A. Critically ill patients with COVID-19: Are they hemodynamically unstable and do we know why? *Intensive Care Med.* 2021; 47(2): 254-255. doi: 10.1007/s00134-020-06238-5

10. Carsetti A, Paciarini DA, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. *Crit Care.* 2020; 24(1): 225. doi: 10.1186/s13054-020-02956-w

11. Ball L, Neto AS, Trifiletti V, Mandelli M, Firpo I, Robba C, et al. Effects of higher PEEP and recruitment manoeuvres on mortality in patients with ARDS: A systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med Exp.* 2020; 8(Suppl 1): 39. doi: 10.1186/s40635-020-00322-2

12. Protti A, Chiumello D, Cressoni M, Carlesso E, Mietto C, Berto V, et al. Relationship between gas exchange response to prone position and lung recruitability during acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2009; 35(6): 1011-1017. doi: 10.1007/s00134-009-1411-x

13. Ali HS, Kamble M. Prone positioning in ARDS: Physiology, evidence and challenges. *Qatar Med J.* 2020; 2019(2 - Qatar Critical Care Conference Proceedings): 14. doi: 10.5339/qmj.2019.qccc.14

14. Ponnappa RM, Subramaniam A, Afroz A, Billah B, Lim ZJ, Zubarev A, et al. Prone positioning of nonintubated patients with Coronavirus Disease 2019 – A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2021; 49(10): e1001-e1014. doi: 10.1097/CCM.0000000000005086

15. McEvoy JW, Chen Y, Rawlings A, Hoogveen RC, Ballantyne CM, Blumenthal RS, et al. Diastolic blood pressure, subclinical myocardial damage, and cardiac events: Implications for blood pressure control. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68(16): 1713-1722. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.754

16. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, et al. Spectrum of cardiac manifestations in COVID-19: A systematic echocardiographic study. *Circulation.* 2020; 142(4): 342-353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971

17. Chin JH, Lee EH, Kim WJ, Choi DK, Hahm KD, Sim JY, et al. Positive end-expiratory pressure aggravates left ventricular diastolic relaxation further in patients with pre-existing relaxation abnormality. *Br J Anaesth.* 2013; 111(3): 368-373. doi: 10.1093/bja/aet061

18. Marini M, Caretta G, Vagnarelli F, Lucà F, Biscottini E, Lavorgna A, et al. Hemodynamic effects of positive end-expiratory pressure. *G Ital Cardiol (Rome).* 2017; 18(6): 505-512. (In Italian). doi: 10.1714/2700.27611

Сведения об авторах

Шилин Дмитрий Сергеевич – врач анестезиолог-реаниматолог, ГУЗ «Городская клиническая больница № 1»; преподаватель кафедры физической культуры, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: Untara100@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4665-1960>

Шаповалов Юрий Константинович – ассистент кафедры оториноларингологии, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0001-6408-239X>

Шаповалов Константин Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

Information about the authors

Dmitriy S. Shilin – Critical Care Physician, City Clinical Hospital No. 1; Lecturer at the Department of Physical Culture, Chita State Medical Academy, e-mail: Untara100@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4665-1960>

Yuri K. Shapovalov – Teaching Assistant at the Department of Otorhinolaryngology, Chita State Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0001-6408-239X>

Konstantin G. Shapovalov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Chita State Medical Academy, <https://orcid.org/0000-0002-3485-5176>

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

АКТИВНОСТЬ ГЕНОВ МАТРИЧНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В *LIGAMENTUM FLAVUM* ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ПРОЦЕССАМИ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА И ДУРАЛЬНОГО МЕШКА

Родионова Л.В.^{1,2},
Самойлова Л.Г.¹,
Сороковиков В.А.^{1,2}

¹ ФГБНУ «Иркутский научный
центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск,
ул. Борцов Революции, 1, Россия)

² Иркутская государственная
медицинская академия последипломного
образования – филиал ФГБОУ ДПО
«Российская медицинская академия
непрерывного профессионального
образования» Минздрава России
(664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100,
Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Родионова Любовь Викторовна,
e-mail: greidmacho@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Получены новые данные по экспрессии генов металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, TIMP-1 и TIMP-2) в *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне. Выявлены особенности метаболизма внеклеточного матрикса (ВКМ). Полученные данные сопоставлены с ранее исследованными генами-кандидатами. Произведён поиск взаимосвязей с особенностями метаболических характеристик внеклеточного матрикса.

Цель работы. Изучить экспрессию генов металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в интраоперационных биоптатах *Ligamentum flavum* пациентов со стенозами позвоночного канала и дурального мешка в поясничном отделе позвоночника.

Материалы и методы. Обследована группа из 33 человек со стенозами позвоночного канала и дурального мешка, локализованными в поясничном отделе (17 женщин и 16 мужчин; средний возраст – $45,73 \pm 1,95$ года). Из интраоперационных биоптатов *Ligamentum flavum* выделяли РНК и после проведения обратной транскрипции ставили ПЦР со специфичными праймерами.

Результаты. В *Ligamentum flavum* при стенозирующих процессах позвоночного канала и дурального мешка обнаружены повышенная активность MMP-1 и недостаточный ответ на это TIMP-1 и TIMP-2; экспрессия MMP-1 возрастала синхронно с *Dio2*, и оба гена снижали свою активность с увеличением возраста пациента. У пациентов с наличием оксификации *Ligamentum flavum* более активно экспрессировался ген MMP-8 и снижался синтез мРНК гена MMP-9 по сравнению с подгруппой без оксификации.

Ключевые слова: стеноз позвоночного канала, *Ligamentum flavum*, экспрессия генов, металлопротеиназы, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, тканевые ингибиторы металлопротеиназ

Статья поступила: 23.11.2021
Статья принята: 06.12.2021
Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Сороковиков В.А. Активность генов матричных металлопротеиназ и их ингибиторов в *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 58-72. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.7

ACTIVITY OF GENES OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR INHIBITORS IN THE *LIGAMENTUM FLAVUM* OF PATIENTS WITH STENOSING PROCESSES IN SPINAL CANAL AND DURAL SAC

Rodionova L.V.^{1,2},
Samoilova L.G.¹,
Sorokovikov V.A.^{1,2}

¹ Irkutsk Scientific Centre
of Surgery and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1, Irkutsk
664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian
Medical Academy of Continuing
Professional Education (Yubileyniy 100,
Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author:
Lyubov V. Rodionova,
e-mail: greidmacho@yandex.ru

ABSTRACT

New data have been obtained for assessing the expression of genes of metalloproteinases and their tissue inhibitors (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2) in the *Ligamentum flavum* in patients with lumbar stenosis of spinal canal and dural sac. The features of the metabolism of the extracellular matrix (ECM) were revealed, the data obtained were compared with those for previously studied candidate genes. The search for relationships with the features of the ECM metabolic characteristics was carried out.

The aim. To study the expression of genes of metalloproteinases and their tissue inhibitors in intraoperative biopsies of the *Ligamentum flavum* of patients with lumbar stenosis of the spinal canal and dural sac.

Materials and methods. A group of 33 people (17 women, 16 men) with lumbar stenosis of the spinal canal and dural sac was studied; the average age is 45.73 ± 1.95 years. RNA was isolated from intraoperative biopsies of the *Ligamentum flavum*, reverse transcription was performed, and PCR using specific primers was performed.

Results. In *Ligamentum flavum* of patients with stenosing processes of the spinal canal and dural sac, an increased activity of MMP-1 and insufficient response of TIMP-1 and TIMP-2 were found; the expression of MMP-1 increased synchronously with Dio2, and both genes decreased their activity with increasing age of the patient. In patients with *Ligamentum flavum* ossification, the MMP-8 gene was more actively expressed, and the synthesis of the mRNA of the MMP-9 gene decreased compared to the subgroup without ossification.

Key words: spinal canal stenosis, *Ligamentum flavum*, gene expression, metalloproteinases, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, TIMP-1, TIMP-2, tissue inhibitors of metalloproteinases

Received: 23.11.2021
Accepted: 06.12.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Rodionova L.V., Samoilova L.G., Sorokovikov V.A. Activity of genes of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the *Ligamentum flavum* of patients with stenosing processes in spinal canal and dural sac. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 58-72. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.7

ВВЕДЕНИЕ

В изучении механизмов и закономерностей развития дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника ещё достаточно много неисследованных областей. Так, опубликовано мало исследований, посвящённых биологическим субстратам, формирующим очаг патологии, и проведённых с применением современных молекулярно-генетических методов.

Ткани межпозвонковых дисков уникальны тем, что являются одними из немногих тканей организма, выполняющих функции, тесно связанные с составом их внеклеточного матрикса (ВКМ). При дегенерации межпозвонковых дисков прогрессируют уменьшение объёма и изменение качественного состава ВКМ. Эта потеря часто связана с усилением внеклеточного катаболизма при увеличении активности металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов, а также есть веские доказательства того, что дегенерация диска связана с нарушением регуляции ферментов, участвующих в биосинтезе гликозаминогликанов [1].

В настоящее время исследователи показывают, что потеря внеклеточного матрикса является одним из ранних проявлений дегенерации межпозвонковых дисков [2]. Дегенерация межпозвонкового диска является каскадной реакцией, вызванной изменением микроокружения пульпозного ядра и дисбалансом синтеза/катаболизма внеклеточного матрикса. Недавно появились работы, доказывающие, что в процессе дегенерации диска увеличивается экспрессия матриксных металлопротеиназ, что облегчает катаболизм внеклеточного матрикса и приводит к дегенеративно-дистрофической патологии позвоночника [2, 3].

Матриксные металлопротеиназы (MMPs, metalloproteinases) составляют семейство внеклеточных ферментов – цинк-зависимых эндопептидаз. В результате своей ферментативной активности они способны разрушать все типы белков внеклеточного матрикса, таким образом выполняя свою роль в ремоделировании тканей, ангиогенезе, пролиферации, миграции и дифференциации клеток, механизмах апоптоза, а также в сдерживании роста опухолей. Они также задействованы в расщеплении мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов и в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [4, 5, 6].

Также при многих как нормальных, так и патологических процессах происходит ремоделирование внеклеточного матрикса. В норме выработка протеаз и их ингибиторов – тканевых ингибиторов металлопротеиназ (TIMP, tissue inhibitors of metalloproteinases) – уравновешена. В живом организме активность MMPs контролируется на нескольких уровнях. Обычно эти ферменты экспрессируются в очень небольших количествах, и их транскрипция регулируется как в положительную, так и в отрицательную сторону гормонами, цитокинами и факторами роста (IL-1, IL-4, IL-6), трансформирующими факторами роста (EGF, HGF, TGFβ) или фактором некроза опухолей альфа (TNF-α, tumor necrosis factor α). Некоторые из этих молекул в свою очередь могут инактивироваться

протеолитическим путём посредством MMPs (эффект обратной связи) [7].

Активировать систему MMPs может любое повреждение, инфекция через активацию образования свободных радикалов и/или недостаточную их инактивацию. Активация MMPs свободными радикалами осуществляется прямым действием супероксида на аллостерический центр фермента и активацией фактора транскрипции NF-κB, повышающего транскрипцию генов MMPs [8].

Известно, что половые стероиды (эстрогены и особенно прогестерон) контролируют продукцию и активность MMPs через разветвлённую сеть локальных регуляторов, включая цитокины [9].

Таким образом, развитие нарушений метаболизма соединительной ткани включает активацию MMPs, и это изменение является одним из ключевых событий в развитии дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Генетически детерминированные особенности этих процессов могут ограничивать индивидуальные колебания, а также выраженность и скорость дегенерации ВКМ. В связи с вышесказанным была поставлена **цель исследования** – изучить экспрессию генов металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в интраоперационных биоптатах *Ligamentum flavum* пациентов со стенозами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном отделе позвоночника.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования интраоперационных образцов жёлтой связки проведены в группе пациентов со стенозами позвоночного канала и дурального мешка, локализованными в поясничном отделе, – 33 человека (17 женщин и 16 мужчин); средний возраст – $45,73 \pm 1,95$ года. Больные включались в исследование методом сплошной выборки. Биоптаты *Ligamentum flavum*, собранные интраоперационно, замораживали в жидком азоте, гомогенизировали и экстрагировали из них РНК. После проведения обратной транскрипции с комплементарной ДНК ставили полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с применением реагентов Promega (США) и термоциклера CFX96 (Biorad, США); со специфичными праймерами RealTimePrimers.com (табл. 1) и интеркалирующими красителями FAM и HEX (Promega, США). Контроль специфичности синтеза проводили по кривым плавления ампликонов. Для их построения после проведения ПЦР реакционную смесь с наработанными ампликонами нагревали при непрерывном измерении флуоресценции. При достижении температуры плавления продукта амплификации флуоресценция резко снижается, что позволяет выявить эту точку. Каждое резкое уменьшение флуоресценции соответствует количеству разных типов ампликонов. Для более наглядного представления этих данных проводили дифференциальный анализ кривой плавления с помощью встроенного программного обеспечения CFX96 (BioRad, США). В качестве генов домашнего хозяйства использовали *ACTB* (Actin beta), *GADP*

(Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase), *RPL13A* (Ribosomal protein L13a), *B2M* (Beta-2-microglobulin). С помощью встроенного программного обеспечения BioRad рассчитывали «пороговый» цикл и другие параметры, необходимые для интерпретации полученных данных. Для стандартизации применён оказавшийся наименее вариабельным для этих образцов *ACTB*. Значения, отражающие экспрессию генов, выражали в виде частного пороговых циклов исследуемого гена и гена домашнего

хозяйства $\left(\frac{C_t \text{ гена}}{C_t \text{ ACTB}} \right)$ для стандартизации и сопоста-

вимости данных. По результатам рассчитывали медиану, 5-й и 95-й перцентили, статистическую значимость различий оценивали с помощью однофакторного дисперсионного анализа. Более подробная методика подготовки образцов описана ранее [10]. Для интегральной оценки дополнительно использовали данные, полученные и опубликованные ранее [10, 11, 12].

Перечень исследуемых генов и краткая информация, которой руководствовались при выборе [13], приведены в таблице 2. Дополнительно критериями выбора генов-кандидатов также являлись: недостаточная изученность механизмов влияния на развитие дегенеративно-дистрофических процессов соединительной ткани; доказанное и/или потенциальное участие в метаболизме соединительной ткани; участие в регуляции активности локального метаболизма; влияние на процессы оссификации и пролиферации (табл. 2).

ТАБЛИЦА 1
ПРАЙМЕРЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ПОСТАНОВКИ ПЦР

Название	Референтная последовательность мРНК в базе данных Gene Bank [13]	Описание	Прямой праймер	Обратный праймер
MMP-1	NM_002421	Matrix metalloproteinase 1 (interstitial collagenase)	AGCCATCACTTACCTTGCACT	CTGGGAAGCTGTGAGACACC
MMP-2	NM_004530	Matrix metalloproteinase 2 (gelatinase A, 72kDa gelatinase, 72kDa type IV collagenase)	AACATACAAAGGGATTGCCAGG	CCGGGGAAGCTTGATGATGGG
MMP-3	NM_002422	Matrix metalloproteinase 3 (stromelysin 1, progelatinase)	TGAGGACACCAGCATGAACC	ACTTCGGGATGCCAGGAAAG
MMP-8	NM_002424	Matrix metalloproteinase 8 (neutrophil collagenase)	CCCTGAAGACGCTTCCATTTC	TCCAGGTAGTCCTGAACAGTTTTT
MMP-9	NM_004994	Matrix metalloproteinase 9 (gelatinase B, 92kDa gelatinase, 92kDa type IV collagenase)	TTTGAGTCCGGTGGACGATG	GCTCCTCAAAGACCGAGTCC
TIMP-1	NM_003254.2	TIMP metalloproteinase inhibitor 1	TTCTGCACTGATGGTGGGTG	GAACTTTGGCCCTGATGACGA
TIMP-2	NM_003255	TIMP metalloproteinase inhibitor 2	TGCTTTATCCGGGCTTGTGT	GCTTCGGTTTCATTGCGTGT

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведённых исследований выявлено, что в тканях жёлтой связки пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка позвоночного канала экспрессируются металлопротеиназы-1, -2, -3, -8, -9, а также их тканевые ингибиторы TIMP-1 и TIMP-2. Подробные данные приведены в таблице 3. Для оценки полученной информации проведено предварительное ранжирование по активности выявленной экспрессии исследуемых генов. Весь диапазон полученных значений (кратности C_t , соответствующей величине *ACTB*) для каждого гена был разбит на три равных отрезка, соответствующих активной (первая треть от разницы максимального и минимального размахов), средней (средняя треть от разницы максимального и минимального размахов) и низкой экспрессии (нижняя треть разницы максимального и минимального размахов). Разница минимального и максимального значений вычислялась вычитанием минимального значения из максимального. Эти значения приведены в нижних строках таблицы 3.

Абсолютно во всех образцах (100 %) *Ligamentum flavum* была обнаружена высокая активность только одного гена – *MMP-1* (если не считать гены «домашнего хозяйства» *ACTB*, *GADP*, *RPL13A*). Ген *ACTB* выбран для стандартизации данных как наименее вариабельный, экспрессирующийся на стабильном уровне для всех образцов.

TABLE 1
PRIMERS USED FOR PCR

ТАБЛИЦА 2

ПЕРЕЧЕНЬ ГЕНОВ, ЭКСПРЕССИЯ КОТОРЫХ БЫЛА ОПРЕДЕЛЕНА В ЖЁЛТОЙ СВЯЗКЕ ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ПРОЦЕССАМИ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА И ДУРАЛЬНОГО МЕШКА НА ПОЯСНИЧНОМ УРОВНЕ

TABLE 2

LIST OF GENES, THE EXPRESSION OF WHICH WAS DETERMINED IN THE YELLOW LIGAMENT OF PATIENTS WITH STENOSING PROCESSES OF THE SPINAL CANAL AND DURAL SAC AT THE LUMBAR LEVEL

Ген	Кластер MMP-генов (локализация 11q22.3)
<i>MMP-1</i>	Кодирует секретируемый фермент, который расщепляет интерстициальные коллагены, типы I, II, и III. Ген является частью кластера MMP-генов, которые локализируются в хромосоме 11q22.3 [13].
<i>MMP-2</i>	Кодирует фермент, расщепляющий коллаген IV типа, главный структурный компонент базальных мембран. Фермент играет важную роль в регулировании васкуляризации и воспалительной реакции [13].
<i>MMP-3</i>	Кодирует фермент, расщепляющий фибронектин, ламинин, коллагены III, IV, IX и X типов и протеогликаны хряща, участвует в заживлении ран, а также в прогрессировании атеросклероза и инициации опухоли [13].
<i>MMP-8</i>	Фермент, кодируемый этим геном, локализуется во вторичных гранулах внутри нейтрофилов и активируется аутолитическим расщеплением. Его функция заключается в деградации коллагенов I, II и III типов [13].
<i>MMP-9</i>	Фермент, кодируемый этим геном, расщепляет коллагены IV и V типов, участвует в IL-8-индуцированной мобилизации гемопоэтических клеток-предшественников из костного мозга, ремоделировании ткани [13].
<i>TIMP-1</i>	Кодирует естественные ингибиторы MMPs, участвующие в деградации внеклеточного матрикса. В дополнение к своей ингибирующей роли в отношении большинства известных MMP способен стимулировать пролиферацию в широком диапазоне типов клеток, а также имеет антиапоптозную функцию. Транскрипция этого гена индуцируется в ответ на многие цитокины и гормоны [13].
<i>TIMP-2</i>	В дополнение к ингибирующей активности в отношении металлопротеиназ кодируемый белок имеет уникальную роль – непосредственно подавляет пролиферацию эндотелиальных клеток. В результате кодируемый белок может иметь решающее значение для поддержания гомеостаза ткани путём подавления пролиферации покоящихся тканей в ответ на ангиогенные факторы и ингибирования протеаз в тканях, подвергающихся ремоделированию внеклеточного матрикса. Предполагают, что <i>TIMP-2</i> относится к числу генов-супрессоров метастазирования (при избыточной экспрессии <i>TIMP-2</i> способность опухоли к инвазивному росту падает, а при утрате этого гена инвазивность опухоли возрастает). Возможно, это связано с его ангиогенной активностью [13].

Таким образом, в *Ligamentum flavum* наиболее активен MMP-1; в таблице 3 и на рисунке 1 видно, что у всех без исключения пациентов выявлена его активная экспрессия, случаев «молчания» этого гена не было. Кроме того, уровень экспрессии также находился на более высоком уровне, по крайней мере по сравнению с MMP-3, MMP-9 и *TIMP-1* и *TIMP-2* (см. табл. 3, рис. 3). Обнаруженная нами увеличенная активность MMP-1 в жёлтой связке хорошо согласуется с данными литературы, свидетельствующими о том, что *MMP-1* может быть использован в качестве показателя дегенерации межпозвоночных дисков [14]. Известно также, что избыточная экспрессия *MMP-1*, индуцируемая IL-1 β , играет важную роль в воспалительном процессе дегенерации поясничного фасеточного сустава [15].

Профиль экспрессии генов металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов *TIMP-1* и *TIMP-2* в интраоперационных биоптатах *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне представлен на рисунке 1. По величине планок погрешностей видно, что внутри группы имеется гетерогенность по активности генов-кандидатов. Поэтому чтобы оценить соотношения и взаимозависимости экспрессии, образцы были ранжированы по наиболее гетерогенным показателям. Весь диапазон изменений подразделяли на три равных отрезка, соответствующих активной, средней и низкой экспрессии (см. табл. 3, рис. 2).

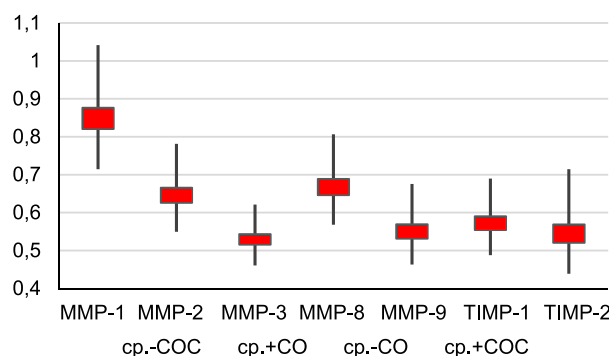


РИС. 1.

Профиль экспрессии генов MMPs, *TIMP-1* и *TIMP-2* в интраоперационных биоптатах *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне (n = 33): по оси ординат – обратные величины от частного порогового цикла C_t гена и C_t ACTB:

$$\frac{1}{C_t \text{ гена-кандидата} / C_t \text{ ACTB}}$$

FIG. 1.

Expression profiles of MMPs, *TIMP-1* and *TIMP-2* genes in intraoperative biopsies of the *Ligamentum flavum* of patients with lumbar stenosis of spinal canal and dural sac (n = 33): the ordinate is the reciprocal of the partial threshold cycle C_t of gene and ACTB

$$\frac{1}{C_t \text{ candidate gene} / C_t \text{ ACTB}}$$

ТАБЛИЦА 3
СТАТИСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ДАННЫХ
ПО ЭКСПРЕССИИ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ
ИНГИБИТОРОВ В ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ОБРАЗЦАХ
ЖЁЛТОЙ СВЯЗКИ

TABLE 3
STATISTICAL CHARACTERISTICS OF THE DATA
ON THE EXPRESSION OF METALLOPROTEINASES
AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN INTRAOPERATIVE
LIGAMENTUM FLAVUM SAMPLES

Показатель	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
Количество наблюдений (n)	33	32	31	29	30	28	28
Среднее арифметическое значение (C_t)	1,18	1,55	1,89	1,50	1,82	1,75	1,84
Стандартное отклонение	0,22	0,27	0,28	0,26	0,34	0,30	0,44
Стандартная ошибка среднего значения	0,039	0,048	0,050	0,048	0,063	0,056	0,082
Медиана	1,170	1,567	1,949	1,437	1,792	1,764	1,830
1-й квартиль	1,023	1,386	1,680	1,307	1,502	1,665	1,487
3-й квартиль	1,379	1,695	2,033	1,652	2,103	1,916	2,172
4-й квартиль	1,579	2,03	2,616	2,074	2,389	2,377	2,926
5-й процентиль	0,80	1,01	1,44	1,12	1,37	1,25	1,21
95-й процентиль	1,48	1,95	2,27	1,94	2,38	2,16	2,38
Экссесс	-0,71	-0,10	0,26	-0,49	-1,17	0,78	-0,13
Асимметрия	-0,15	-0,36	0,16	0,44	0,22	-0,48	0,33
Минимальное значение	0,720	0,972	1,386	1,117	1,317	0,987	1,078
Максимальное значение	1,579	2,030	2,616	2,074	2,389	2,377	2,926
Размах (мин. – макс.)	0,860	1,058	1,230	0,957	1,072	1,39	1,848
«Высокий» диапазон	0,720–1,006 (n = 11)	0,972–1,325 (n = 7)	1,386–1,796 (n = 10)	1,117–1,436 (n = 14)	1,317–1,674 (n = 11)	0,987–1,45 (n = 4)	1,078–1,694 (n = 10)
«Средний» диапазон	1,007–1,293 (n = 12)	1,326–1,677 (n = 15)	1,797–2,206 (n = 18)	1,437–1,755 (n = 11)	1,675–2,032 (n = 10)	1,451–1,914 (n = 17)	1,695–2,310 (n = 14)
«Низкий» диапазон	1,294–1,579 (n = 10)	1,678–2,030 (n = 10)	2,207–2,616 (n = 3)	1,756–2,074 (n = 4)	2,033–2,389 (n = 9)	1,915–2,377 (n = 7)	2,311–2,926 (n = 4)
«Молчание»	0	1	2	4	3	5	5

На рисунке 2 видно, что наименее активными являются гены тканевых ингибиторов MMPs, особенно TIMP-2.

Характеристика активности экспрессии генов, кодирующих матричные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы металлопротеиназ в интраоперационных образцах *Ligamentum flavum* пациентов, более наглядно представлена на рисунке 3. Гены представлены в порядке убывания их активности. Некоторая недостаточность синтеза TIMP, очевидно, имеет место, так как в 5 (15,1 %) случаях из 33 каждый из ферментов TIMP не проявлял свою активность, а вернее, не нарабатывалась мРНК, с которой он и/или его предшественник мог бы в последующем синтезироваться. Таким образом, известный механизм контроля активности MMPs с помощью образования комплекса MMPs – TIMP-1 для противодействия разрушения ВКМ [9] в данном случае, по-

видимому, не работал. Данные литературы сообщают о том, что TIMP-1 и TIMP-2 всё же играют роль в гипертрофии гладкой связки у пациентов со стенозом позвоночника, но это, скорее, является локальным явлением, а не системным [16].

Изменение баланса между экспрессией MMPs и активностью их ингибиторов TIMP-1 и TIMP-2, несомненно, действует на процессы деградации макромолекул матрикса и может приводить к изменению их количественного и качественного составов.

Подробно данные представлены в таблице 4. Из таблицы видно, что стандартная ошибка среднего для MMPs и TIMPs имеет самые маленькие величины из всех приведённых здесь генов. Возможно, это может быть связано с их важной ролью в данном субстрате.

Проведён анализ экспрессии генов-кандидатов при разделении пациентов на подгруппы по наличию/

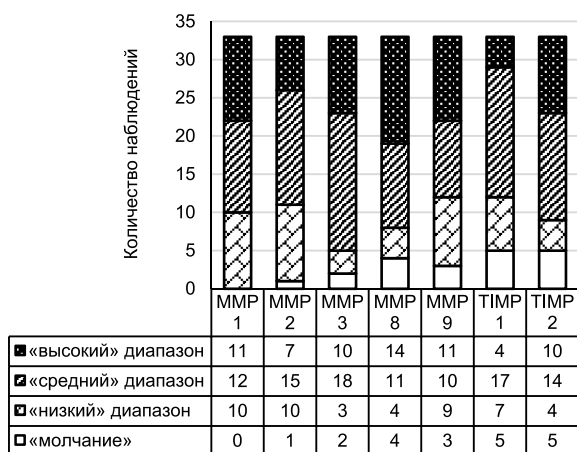


РИС. 2.

Распределение на диапазоны по активности экспрессии генов металлопротеиназ и их ингибиторов в ткани *Ligamentum flavum* ($n = 33$)

FIG. 2.

Distribution into ranges according to the activity of expression of genes of metalloproteinases and their inhibitors in the *Ligamentum flavum* tissue

отсутствию оссификации жёлтой связки (рис. 4). Подробно о разделении по признакам оссификации написано нами ранее [10]. Не было получено статистически значимых различий по большинству генов между пациентами с наличием и отсутствием выраженной оссификации жёлтой связки. Однако при сравнении уровня экспрессии MMPs и TIMPs в ткани *Ligamentum flavum* в группах без оссификации жёлтой связки и с признаками оссификации (табл. 5, 6; рис. 4) было обнаружено, что в группе с элементами оссификации жёлтой связки была более активна экспрессия MMP-8 и менее выражен синтез мРНК MMP-9 ($p < 0,05$). Другими словами, развитие оссификации было сопряжено с возрастанием экспрессии MMP-8, что косвенно может свидетельствовать о создании условий для усиления деградации коллагенов I–III типов и убыванием экспрессии MMP-9, которое сложно интерпретировать однозначно. На первые четыре типа коллагена приходится более 90 % всего коллагена организма. Всего на нынешний момент известно более 28 типов. MMP-9 может разрушать коллагены IV и V типов, а также участвовать в ремоделировании тканей. Возможно, в данном случае гетеротопическая ос-

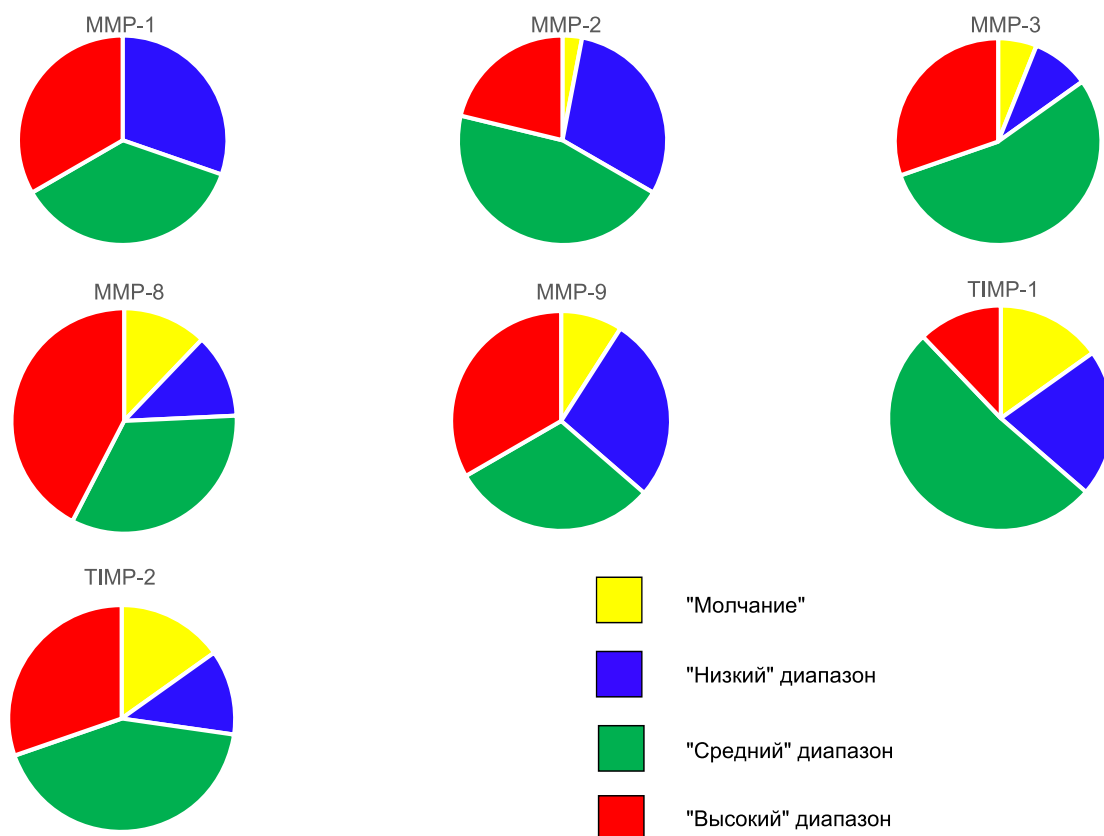


РИС. 3.

Характеристика активности экспрессии генов, кодирующих матричные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы металлопротеиназ в интраоперационных образцах *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне ($n = 33$)

FIG. 3.

Characteristics of the activity of expression of genes encoding matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in intraoperative *Ligamentum flavum* samples from patients with lumbar stenosis of spinal canal and dural sac ($n = 33$)

ТАБЛИЦА 4

ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЫЯВЛЕННОЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ В ИНТРАОПЕРАЦИОННЫХ ОБРАЗЦАХ *LIGAMENTUM FLAVUM* И СОПОСТАВЛЕНИЕ С СИНТЕЗОМ МРНК МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ

TABLE 4

CHARACTERISTICS OF THE EXPRESSION OF CANDIDATE GENES IN INTRAOPERATIVE SAMPLES OF *LIGAMENTUM FLAVUM* AND COMPARISON WITH THE SYNTHESIS OF MRNA OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS

Обозначение гена	Количество наблюдений (n)	Среднее арифметическое значение порогового цикла (C _t ср.) после стандартизации	Стандартное отклонение	Ошибка среднего арифметического, выраженная в процентах от среднего арифметического значения	Процент выявления от численности исследуемой совокупности биоптатов
<i>CALCR</i>	32	1,460	0,237	16,27	97
<i>ESR1</i>	32	1,141	0,110	9,63	97
<i>ESR2</i>	33	1,282	0,175	13,63	100
<i>FGFR1</i>	33	1,460	0,493	33,80	100
<i>FGFR3</i>	33	1,645	0,257	15,61	100
<i>GDF5</i>	23	2,015	0,654	32,47	69,7
<i>PDGFA</i>	31	1,429	0,467	32,67	93,9
<i>PDGFB</i>	32	1,453	0,322	22,16	97
<i>PTH1R</i>	33	1,658	0,255	15,38	100
<i>PTH2R</i>	33	1,441	0,212	14,73	100
<i>MMP-1</i>	33	1,179	0,222	3,31	100
<i>MMP-2</i>	32	1,545	0,272	3,11	96,97
<i>MMP-3</i>	31	1,888	0,280	2,65	93,94
<i>MMP8</i>	29	1,497	0,259	3,21	87,88
<i>MMP-9</i>	30	1,819	0,342	3,46	90,91
<i>TIMP-1</i>	28	1,746	0,299	3,21	84,85
<i>TIMP-2</i>	28	1,844	0,436	4,45	84,85
<i>ACTB*</i>	33	1	0	0,00	100
<i>GADP</i>	33	1,070	0,082	7,68	100
<i>RPL13A</i>	33	0,974	0,104	10,70	100

Примечание. * – выбран для стандартизации данных как наименее вариабельный, экспрессирующийся на стабильном уровне для всех образцов.

сификация жёлтой связки происходит при недостаточном синтезе MMP-9. Данный факт можно использовать для возможной разработки новой медицинской технологии для диагностики развития оссификатов.

Разделение на группы по гендерному признаку не повлекло возникновения различий в экспрессии изучаемых генов (табл. 7, 8).

При проведении корреляционного анализа выявлены структуры сетевых взаимодействий, отражающие метаболизм соединительной ткани в *Ligamentum flavum* (табл. 9).

MMP-1 была наиболее активно экспрессирующей-ся металлопротеиназой, возрастала синхронно с дейо-диназой 2-го типа (Dio2) и была связана отрицательной

ТАБЛИЦА 5
КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭКСПРЕССИИ,
ПОЛУЧЕННЫЕ ДЛЯ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ
БЕЗ ПРИЗНАКОВ ОССИФИКАЦИИ *LIGAMENTUM FLAVUM*

TABLE 5
QUANTITATIVE EXPRESSION PARAMETERS OBTAINED
FOR A GROUP OF PATIENTS WITHOUT SIGNS
OF *LIGAMENTUM FLAVUM* OSSIFICATION

Параметры	<i>MMP-1</i>	<i>MMP-2</i>	<i>MMP-3</i>	<i>MMP-8</i>	<i>MMP-9</i>	<i>TIMP-1</i>	<i>TIMP-2</i>
<i>n</i>	15	14	14	14	14	13	14
Среднее	1,17	1,54	1,93	1,72	1,68	1,81	1,80
Стандартное отклонение	0,21	0,31	0,28	0,16	0,32	0,29	0,36
Стандартная ошибка среднего арифметического	0,055	0,082	0,074	0,043	0,087	0,079	0,097
Медиана	1,128	1,567	1,951	1,681	1,604	1,786	1,830
1-й квартиль	0,999	1,334	1,810	1,620	1,414	1,72	1,576
3-й квартиль	1,382	1,699	2,052	1,722	2,096	1,920	2,169
4-й квартиль	1,476	1,980	2,616	2,074	2,383	2,377	2,347
5-й процентиль	0,94	1,02	1,57	1,57	1,34	1,38	1,23
95-й процентиль	1,47	1,92	2,29	2,03	2,20	2,25	2,32
Эксцесс	-1,55	-0,60	2,59	0,77	-0,09	0,96	-0,16
Асимметрия	0,40	-0,43	0,61	1,11	0,85	0,04	-0,37

ТАБЛИЦА 6
КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭКСПРЕССИИ,
ПОЛУЧЕННЫЕ ДЛЯ ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ
С ПРИЗНАКАМИ ОССИФИКАЦИИ *LIGAMENTUM FLAVUM*

TABLE 6
QUANTITATIVE EXPRESSION PARAMETERS OBTAINED
FOR A GROUP OF PATIENTS WITH SIGNS OF *LIGAMENTUM*
***FLAVUM* OSSIFICATION**

Параметры	<i>MMP-1</i>	<i>MMP-2</i>	<i>MMP-3</i>	<i>MMP-8</i>	<i>MMP-9</i>	<i>TIMP-1</i>	<i>TIMP-2</i>
<i>n</i>	16	16	15	13	14	13	13
Среднее	1,18	1,56	1,85	1,28	1,97	1,66	1,87
Стандартное отклонение	0,24	0,27	0,25	0,10	0,32	0,32	0,52
Стандартная ошибка среднего арифметического	0,061	0,067	0,065	0,028	0,086	0,089	0,145
Медиана	1,190	1,605	1,940	1,307	2,039	1,706	1,784
1-й квартиль	1,10725	1,435	1,621	1,227	1,738	1,486	1,468
3-й квартиль	1,311	1,641	2,005	1,354	2,203	1,929	2,299
4-й квартиль	1,579	2,03	2,250	1,424	2,389	2,126	2,926
5-й процентиль	0,78	1,15	1,49	1,12	1,46	1,15	1,29
95-й процентиль	1,52	1,96	2,19	1,39	2,38	2,05	2,60
Эксцесс	-0,16	0,47	-1,29	-0,90	-0,93	0,13	-0,56
Асимметрия	-0,49	-0,31	-0,13	-0,57	-0,34	-0,65	0,57

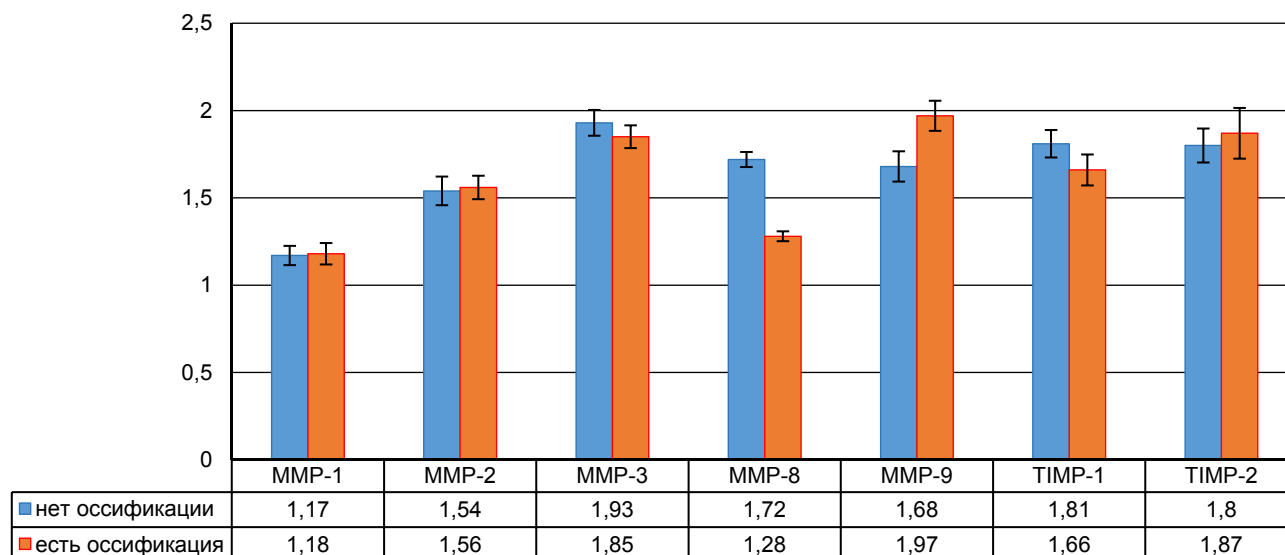


РИС. 4.

Сравнение экспрессии MMPs и TIMPs в образцах Ligamentum flavum пациентов с оссификацией и без неё: по оси ординат – C_t гена/ C_t АСТВ; * – уровень статистической значимости между сравниваемыми группами $p < 0,05$

FIG. 4.

Comparison of the MMPs and TIMPs expression in Ligamentum flavum samples from patients with and without ossification: ordinate – Ct of gene/Ct of ACTB; * – the level of statistical significance between the compared groups $p < 0.05$

ТАБЛИЦА 7

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ MMPs И TIMP-1/TIMP-2 У МУЖЧИН СО СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ПРОЦЕССАМИ ПОЗВОНОЧНОГО КАНАЛА И ДУРАЛЬНОГО МЕШКА

TABLE 7

STATISTICAL CHARACTERISTICS OF MMPs AND TIMP-1/TIMP-2 GENE EXPRESSION IN MEN WITH STENOSING PROCESSES OF SPINAL CANAL AND DURAL SAC

Параметры	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
<i>n</i>	15	14	15	14	15	12	14
Среднее	1,19	1,52	1,85	1,54	1,76	1,83	1,86
Стандартное отклонение	0,17	0,30	0,32	0,22	0,27	0,18	0,32
Стандартная ошибка среднего арифметического	0,044	0,081	0,084	0,060	0,071	0,053	0,085
Медиана	1,176	1,567	1,890	1,609	1,778	1,829	1,868
1-й квартиль	1,041	1,313	1,620	1,357	1,492	1,752	1,583
3-й квартиль	1,334	1,728	2,033	1,645	1,991	1,939	2,125
4-й квартиль	1,469	1,933	2,616	2,012	2,113	2,171	2,347
5-й процентиль	0,97	1,02	1,46	1,25	1,39	1,57	1,41
95-й процентиль	1,44	1,90	2,27	1,82	2,11	2,08	2,32
Экссесс	-1,19	-0,80	0,67	0,48	-1,71	0,75	-1,10
Асимметрия	0,26	-0,41	0,69	0,12	-0,06	-0,18	0,02

ТАБЛИЦА 8
СТАТИСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭКСПРЕССИИ
ГЕНОВ MMPs И TIMP-1/TIMP-2 У ЖЕНЩИН
СО СТЕНОЗИРУЮЩИМИ ПРОЦЕССАМИ ПОЗВОНОЧНОГО
КАНАЛА И ДУРАЛЬНОГО МЕШКА

TABLE 8
STATISTICAL CHARACTERISTICS OF MMPs
AND TIMP-1/TIMP-2 GENE EXPRESSION IN WOMEN
WITH STENOSING PROCESSES OF SPINAL CANAL
AND DURAL SAC

Параметры	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-8	MMP-9	TIMP-1	TIMP-2
<i>n</i>	18	18	16	15	15	16	14
Среднее	1,17	1,57	1,92	1,46	1,88	1,68	1,83
Стандартное отклонение	0,26	0,25	0,24	0,29	0,40	0,35	0,54
Стандартная ошибка среднего арифметического	0,062	0,059	0,059	0,075	0,103	0,089	0,145
Медиана	1,159	1,577	1,951	1,373	1,806	1,708	1,808
1-й квартиль	1,020	1,454	1,809	1,242	1,580	1,457	1,454
3-й квартиль	1,383	1,668	2,031	1,678	2,287	1,817	2,259
4-й квартиль	1,579	2,03	2,293	2,074	2,389	2,377	2,926
5-й процентиль	0,79	1,25	1,52	1,12	1,35	1,18	1,13
95-й процентиль	1,51	1,99	2,26	1,91	2,38	2,19	2,58
Экссесс	-1,02	1,01	0,62	-0,34	-1,57	0,12	-0,51
Асимметрия	-0,19	-0,21	-0,61	0,82	0,04	-0,07	0,44

корреляционной связью с возрастом. Между собой коррелировали только MMP-8, MMP-9 и TIMP-1. Остальные MMPs были связаны с другими показателями, но не друг с другом. Однако наибольшую сеть взаимодействий выявили именно для вышеуказанных ферментов – MMP-8 и MMP-9. На рисунке 5 эта структура располагается в центре. MMP-8/MMP-9 были тесно связаны с показателями веса, объема талии и бедер, а также концентрации общего тироксина в сыворотке крови, активности ацетилтрансферазы 2-го типа и рецепторов к фактору роста фибробластов 3-го типа. К структуре сетевых взаимодействий MMP-8 и MMP-9 была «привязана» экспрессия TIMP-1, которая в свою очередь имела довольно обширную сеть взаимодействий, включающую показатели гормонального профиля, а также возраст и активность ацетилтрансферазы NAA20.

Однако здесь нужно отметить, что трудно определить непосредственный тип клеток биоптата, которые экспрессируют конкретные гены. Из данных литературы известно, что, помимо фибробластов и остеокластов, источником MMP-8 и MMP-9 (в том числе даже *in vitro*) также могут быть Т-лимфоциты, мононуклеары периферической крови и полиморфноядерные гранулоциты [17]. Кроме того, MMPs могут образовываться также из гранулоцитов, инфильтрирующих пространство ликвора и из паренхиматозных клеток мозговых оболочек [18].

Известно, что половые стероиды (эстрогены и особенно прогестерон) контролируют продукцию и активность MMPs через разветвленную сеть локальных регуляторов, включая цитокины [9]. В настоящем исследовании экспрессия мРНК TIMP-2, несмотря на частые случаи «молчания», также была сопряжена с гормональным профилем (эстрадиол, общий и свободный трийодтиронин, рецепторы к паратиреоидному гормону) и, что особенно интересно, коррелировала с AANAT. Взаимосвязи с блоком ацетилтрансфераз необходимо отдельно интерпретировать с привлечением данных о полиморфизмах NAT2.

Таким образом, в результате корреляционного анализа для MMPs и TIMPs выявлены разнообразные сетевые взаимодействия с антропометрическими (вес, возраст, ИТБ, ОБ, ОТ), гормональными (половые, стрессорные стероиды, йодтиронины и ферменты, участвующие в их превращениях), а также другими метаболическими показателями.

Активность экспрессии дейодиназы 2-го типа была связана тесной корреляционной связью с наиболее активной MMP-1, обе они убывали с увеличением возраста и взаимодействовали с показателями гормонального профиля сыворотки крови. Таким образом, ранее выдвинутые нами гипотезы о том, что 1) возрастные дегенеративно-дистрофические процессы связаны со снижением локальной экспрессии Dio2, и 2) уровень секреции половых гор-

ТАБЛИЦА 9

КОЭФФИЦИЕНТЫ КОРРЕЛЯЦИИ (r) МЕЖДУ
ЭКСПРЕССИЕЙ *MMPs* И *TIMP-1/TIMP-2* И ДРУГИМИ
РАНЕЕ ИССЛЕДОВАННЫМИ ПАРАМЕТРАМИ [10, 11, 12]*

TABLE 9

CORRELATION COEFFICIENTS (r) BETWEEN
THE EXPRESSION OF *MMPs* AND *TIMP-1/TIMP-2* AND OTHER
PREVIOUSLY STUDIED PARAMETERS [10, 11, 12]*

Параметры, с которыми проведён поиск коррелятивных связей		Экспрессия генов						
		<i>MMP-1</i>	<i>MMP-2</i>	<i>MMP-3</i>	<i>MMP-8</i>	<i>MMP-9</i>	<i>TIMP-1</i>	<i>TIMP-2</i>
Экспрессия генов металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов	<i>MMP-1</i>	1,000	–	–	–	–	–	–
	<i>MMP-2</i>	–0,074	1,000	–	–	–	–	–
	<i>MMP-3</i>	–0,077	–0,105	1,000	–	–	–	–
	<i>MMP-8</i>	–0,040	–0,134	0,047	1,000	–	–	–
	<i>MMP-9</i>	–0,229	0,179	0,208	–0,440	1,000	–	–
	<i>TIMP-1</i>	–0,301	0,314	–0,005	0,125	–0,045	1,000	–
	<i>TIMP-2</i>	–0,102	–0,042	0,172	–0,112	–0,104	–0,078	1,000
Антропометрические данные	Пол	0,035	–0,088	–0,137	0,166	–0,182	0,257	0,033
	Возраст	–0,662	0,011	–0,034	–0,067	0,067	0,407	0,074
	Рост	0,163	–0,094	–0,029	0,092	–0,051	0,046	0,029
	Вес	0,213	–0,075	–0,183	0,422	–0,946	0,051	0,009
	ОТ	–0,219	–0,125	–0,155	0,155	–0,655	0,036	–0,006
	ОБ	0,012	0,058	–0,295	0,223	–0,606	–0,268	–0,160
	ИТБ	0,054	–0,099	0,022	0,302	–0,174	0,200	–0,037
Экспрессия других генов	<i>AANAT</i>	0,057	–0,004	–0,017	–0,004	–0,038	–0,322	–0,357
	<i>CALCR</i>	–0,008	0,010	0,193	0,142	–0,109	–0,265	0,021
	<i>Dio1</i>	0,125	0,164	0,395	0,119	–0,020	–0,053	0,098
	<i>Dio2</i>	0,375	–0,186	–0,106	–0,059	–0,276	–0,394	0,113
	<i>Dio3</i>	0,123	–0,042	–0,209	0,026	0,182	–0,168	–0,205
	<i>ESR1</i>	–0,238	–0,366	0,006	0,030	–0,105	–0,127	0,131
	<i>ESR2</i>	0,243	0,218	–0,031	–0,051	–0,162	–0,088	–0,208
	<i>FGFR1</i>	–0,131	–0,016	0,184	–0,181	0,100	–0,272	0,110
	<i>FGFR3</i>	0,386	–0,204	0,055	–0,067	–0,441	–0,289	–0,067
	<i>GDF5</i>	–0,157	0,098	–0,004	–0,252	0,123	0,051	–0,037
	<i>NAA20</i>	0,158	–0,092	–0,381	–0,030	–0,158	–0,390	–0,028
	<i>NAT1</i>	–0,060	–0,059	–0,046	–0,058	0,089	0,138	0,027
	<i>NAT2</i>	0,036	0,041	–0,036	–0,374	0,397	–0,003	–0,225
	<i>PDGFA</i>	–0,093	0,098	–0,247	0,302	–0,234	–0,049	0,424
	<i>PDGFB</i>	0,054	–0,067	–0,452	–0,187	–0,243	–0,011	0,132
	<i>PTH1R</i>	0,180	–0,015	–0,113	0,200	–0,250	–0,069	–0,444
	<i>PTH2R</i>	0,140	0,001	–0,098	–0,163	–0,136	–0,245	–0,337
	<i>GADP</i>	–0,157	–0,007	0,063	0,174	–0,029	0,375	0,154
	<i>RPL13A</i>	0,127	–0,288	–0,085	0,144	–0,364	–0,368	0,303
Концентрация гормонов в сыворотке крови	Пл	0,139	–0,139	0,011	0,243	–0,101	0,170	–0,050
	ЛГ	–0,359	–0,253	0,125	–0,016	–0,274	0,330	0,183
	ФСГ	0,322	–0,080	–0,165	–0,304	–0,124	–0,166	–0,102
	ДГЭА	–0,502	0,109	0,096	–0,022	0,302	–0,006	–0,332
	Эстр.	–0,486	0,135	–0,008	0,040	0,276	0,107	–0,321
	Тс	0,367	–0,173	–0,149	–0,055	0,040	–0,387	0,092
	17-ОН	–0,015	0,094	0,089	0,147	–0,274	–0,307	0,436
	Пг	0,204	–0,115	–0,165	0,023	0,029	0,148	–0,068
	ТТГ	0,391	–0,097	–0,054	0,013	–0,111	–0,490	–0,112
	св. Т4	0,353	–0,010	0,157	–0,169	–0,149	–0,766	0,152
	св. Т3	–0,235	–0,145	–0,208	–0,212	–0,125	0,065	–0,001
	общ. Т4	–0,164	0,162	–0,097	0,201	–0,009	0,087	0,288
	общ. Т3	0,273	0,047	–0,097	–0,022	0,007	–0,261	–0,421
	атТПО	–0,126	–0,179	–0,110	–0,384	–0,074	–0,051	0,234
	Кортизол	–0,193	–0,183	0,295	0,112	–0,165	0,004	0,498

Примечание. * – анализы, не описанные в данной статье, опубликованы ранее [10, 11, 12]. Жирным шрифтом выделены коэффициенты корреляции, достигающие уровня статистической значимости (критическое значение $r = 0,35$ при числе степеней свободы $df = 31$ ($n - 2$); $p < 0,05$. ОТ – объём талии; ОБ – объём бедер; ИТБ – индекс талия/бедра; Пл – пролактин; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ДГЭА – дегидроэпандростерон сульфат; Эстр. – эстрадиол; Тс – тестостерон; Пг – прогестерон; ТТГ – тиреотропный гормон; св. Т4 – свободный тироксин; св. Т3 – свободный трийодтиронин; общ. Т4 – общее содержание тироксина в сыворотке крови; общ. Т3 – общее содержание трийодтиронина в сыворотке крови; атТПО – антитела к тиропероксидазе.

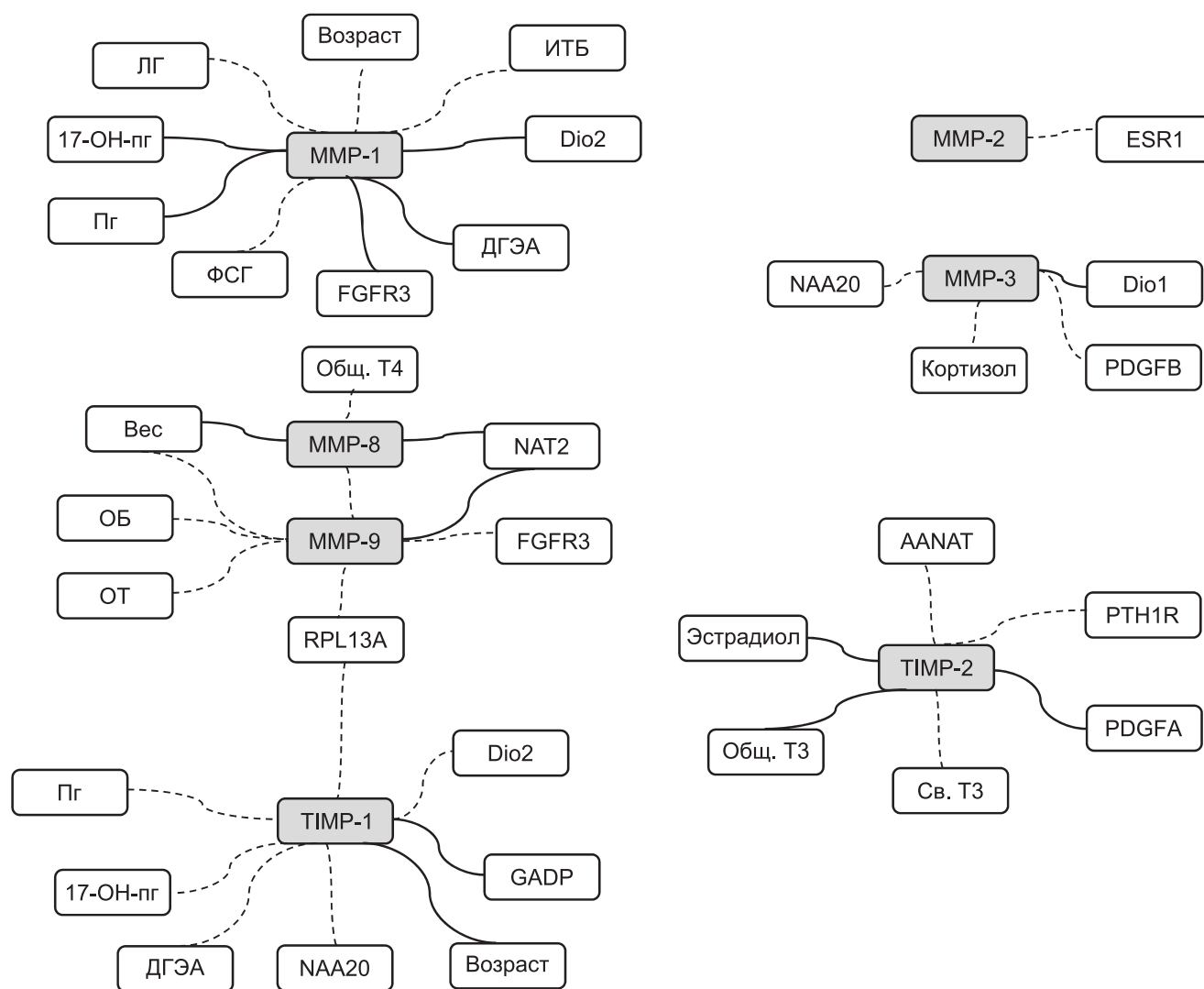


РИС. 5.

Структура корреляционных связей между экспрессией металлопротеиназ, их тканевых ингибиторов и ранее изученными анализатами [10, 11, 12]: ЛГ – лютеинизирующий гормон в сыворотке крови; ИТБ – индекс талия/бёдра; 17-ОН-пг – 17-ОН-прогестерон в сыворотке крови; Пг – прогестерон в сыворотке крови; ФСГ – фолликулостимулирующий гормон в сыворотке крови; ДГЭА – дегидроэпиандростерон сульфат в сыворотке крови; общ. Т4 – общее содержание тироксина (Т4) в сыворотке крови; ОБ – объём бёдер; ОТ – объём талии; общ. Т3 – общее содержание трийодтиронина (Т3) в сыворотке крови; св. Т3 – содержание свободного Т3 в сыворотке крови. Сплошной линией обозначены положительные коррелятивные связи, пунктиром – отрицательные.

FIG. 5.

The structure of correlations between the studied parameters and the expression of metalloproteinases and their tissue inhibitors: ЛГ – luteinizing hormone in serum; ИТБ – waist/hip index; 17-ОН-пг – 17-OH-progesterone in serum; Пг – progesterone in serum; ФСГ – follicle-stimulating hormone in serum; ДГЭА – dehydroepiandrosterone sulfate in serum; total T4 – total concentration of thyroxine in serum; ОБ – hips measurement; ОТ – waist measurement; общ. Т3 – total concentration of triiodothyronine in serum; св. Т3 – free triiodothyronine in serum. A solid line indicates positive correlative relationships, and a dotted line indicates negative ones

монов влияет на метаболизм *Ligamentum flavum*, получили ещё некоторое количество аргументов в свою пользу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведённых исследований выявлены локальные особенности метаболизма соединительной

ткани и равновесные отношения между металлопротеиназами и их тканевыми ингибиторами в ткани жёлтой связки пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка.

Развитие оксификации жёлтой связки было сопряжено с возрастанием экспрессии MMP-8, что косвенно может свидетельствовать об усилении деградации коллагенов I–III типов и убыванием экспрессии MMP-9. Гендер-

ных различий в активности металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов не обнаружено.

Наиболее активно у пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала в *Ligamentum flavum* экспрессируется MMP-1; она увеличивается синхронно с увеличением Dio2 и изменяется обратно пропорционально возрасту.

При проведении корреляционного анализа выявлены структуры сетевых взаимодействий, отражающие метаболизм соединительной ткани в *Ligamentum flavum*, вовлекающий не только металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы, но и гормоны, инициацию активного синтеза ферментов, рецепторного аппарата клеток, а также различных ацетилтрансфераз. Таким образом, метаболизм *Ligamentum flavum* состоит из большого числа сетевых взаимодействий, разнообразных звеньев биологических процессов и представляет собой единую целую, сложно регулируемую систему.

Полученные научные результаты позволяют увеличить объём знаний для более глубокого понимания механизмов и закономерностей развития дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Silagi ES, Shapiro IM, Risbud MV. Glycosaminoglycan synthesis in the nucleus pulposus: Dysregulation and the pathogenesis of disc degeneration. *Matrix Biol.* 2018; 71-72: 368-379. doi: 10.1016/j.matbio.2018.02.025
2. Yu L, Sun ZJ, Tan QC, Wang S, Wang WH, Yang XQ, et al. Thermosensitive injectable decellularized nucleus pulposus hydrogel as an ideal biomaterial for nucleus pulposus regeneration. *J Biomater Appl Actions.* 2020; 35(2): 182-192. doi: 10.1177/0885328220921328
3. Henry N, Clouet J, le Bideau J, le Visage C, Guicheux J. Innovative strategies for intervertebral disc regenerative medicine: From cell therapies to multiscale delivery systems. *Biotechnol Adv.* 2018; 36(1): 281-294. doi: 10.1016/j.biotechadv.2017.11.009
4. Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2007; 82(6): 1375-1381. doi: 10.1189/jlb.0607338
5. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А., Дремина Н.Н., Каня О.В. Матриксная металлопротеаза 9 и ремоделирование при инфаркте миокарда. *Acta biomedica scientifica.* 2013; 90(2-1): 138-141.
6. Shurygina IA, Rodionova LV, Ayushinova NI, Chepurnykh EE, Trukhan IS, Shurygin MG. The effect of the p38 MAPK inhibitor on the expression of metalloproteinases and their inhibitors during the formation of abdominal adhesions. *Int J Biomed.* 2021; (4).
7. Kamieniak P, Bielewicz J, Kurzepa J, Daniluk B, Kocot J, Trojanowski T. The impact of changes in serum levels of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 on pain perception in patients with disc herniation before and after surgery. *J Pain Res.* 2019; 12: 1457-1464. doi: 10.2147/JPR.S201199

8. Xue M, March L, Sambrook PN, Jackson CJ. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C: Relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(9): 2864-2874. doi: 10.1002/art.22844

9. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012; LXI(1): 113-125.

10. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Шурыгина И.А., Склярченко О.В., Животенко А.П., Кошкарёва З.В., и др. Особенности реакций ацетилирования у больных со стенозирующим процессом позвоночного канала и дурального мешка поясничного отдела позвоночника в зависимости от выраженности оксификации *Ligamentum flavum*. *Патогенез.* 2020; 18(3): 45-52. doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.45-52

11. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Невежина А.В., Шурыгина И.А. Экспрессия генов дейодиназ в интраоперационных образцах *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном отделе позвоночника. *Acta biomedica scientifica.* 2019; 4(6): 20-25. doi: 10.29413/ABS.2019-4.6.3

12. Родионова Л.В., Самойлова Л.Г., Сорокиных В.А. Активность генов рецепторов к паратиреоидному гормону в биоптатах *Ligamentum flavum* пациентов со стенозирующими процессами позвоночного канала и дурального мешка на поясничном уровне. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(6): 113-123. doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.13

13. National Center for Biotechnological Information. URL: <https://https.ncbi.nlm.nih.gov> [date of access: 01.11.2021].

14. Hsu HT, Yue CT, Teng MS, Tzeng IS, Li TC, Tai PA, et al. Immunohistochemical score of matrix metalloproteinase-1 may indicate the severity of symptomatic cervical and lumbar disc degeneration. *Spine J.* 2020; 20(1): 124-137. doi: 10.1016/j.spinee.2019.08.004

15. Xu D, Sun Y, Bao G, Liu W, Zhu X, Cui S, et al. MMP-1 overexpression induced by IL-1 β : Possible mechanism for inflammation in degenerative lumbar facet joint. *J Orthop Sci.* 2013; 18(6): 1012-1019. doi: 10.1007/s00776-013-0466-2

16. Kim HJ, Park JB, Won HY, Chang H. Serum levels of TGF- β 1, TIMP-1 and TIMP-2 in patients with lumbar spinal stenosis and disc herniation. *Asian Spine J.* 2007; 1(1): 8-11. doi: 10.4184/asj.2007.1.1.8

17. Lindberg RL, Sorsa T, Tervahartiala T, Hoffmann F, Melanen L, Kappos L, et al. Gelatinase B [matrix metalloproteinase (MMP)-9] and collagenases (MMP-8/-13) are upregulated in cerebrospinal fluid during aseptic and bacterial meningitis in children. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006; 32(3): 304-317. doi: 10.1111/j.1365-2990.2006.00729.x

18. Leppert D, Leib SL, Grygar C, Miller KM, Schaad UB, Hölzländer GA. Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and MMP-9 in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: Association with blood-brain barrier damage and neurological sequelae. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(1): 80-84. doi: 10.1086/313922

REFERENCES

1. Silagi ES, Shapiro IM, Risbud MV. Glycosaminoglycan synthesis in the nucleus pulposus: Dysregulation and the patho-

genesis of disc degeneration. *Matrix Biol.* 2018; 71-72: 368-379. doi: 10.1016/j.matbio.2018.02.025

2. Yu L, Sun ZJ, Tan QC, Wang S, Wang WH, Yang XQ, et al. Thermosensitive injectable decellularized nucleus pulposus hydrogel as an ideal biomaterial for nucleus pulposus regeneration. *J Biomater Appl Actions.* 2020; 35(2): 182-192. doi: 10.1177/0885328220921328

3. Henry N, Clouet J, le Bideau J, le Visage C, Guicheux J. Innovative strategies for intervertebral disc regenerative medicine: From cell therapies to multiscale delivery systems. *Biotechnol Adv.* 2018; 36(1): 281-294. doi: 10.1016/j.biotechadv.2017.11.009

4. Van Lint P, Libert C. Chemokine and cytokine processing by matrix metalloproteinases and its effect on leukocyte migration and inflammation. *J Leukoc Biol.* 2007; 82(6): 1375-1381. doi: 10.1189/jlb.0607338

5. Shurygin MG, Shurygina IA, Dremina NN, Kanya OV. Matrix metalloproteinase 9 and remodeling in myocardial infarction. *Acta biomedica scientifica.* 2013; 90(2-1): 138-141. (In Russ.).

6. Shurygina IA, Rodionova LV, Ayushinova NI, Chepurnykh EE, Trukhan IS, Shurygin MG. The effect of the p38 MAPK inhibitor on the expression of metalloproteinases and their inhibitors during the formation of abdominal adhesions. *Int J Biomed.* 2021; (4).

7. Kamieniak P, Bielewicz J, Kurzepa J, Daniluk B, Kocot J, Trojanowski T. The impact of changes in serum levels of metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 on pain perception in patients with disc herniation before and after surgery. *J Pain Res.* 2019; 12: 1457-1464. doi: 10.2147/JPR.S201199

8. Xue M, March L, Sambrook PN, Jackson CJ. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C: Relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2007; 56(9): 2864-2874. doi: 10.1002/art.22844

9. Yarmolinskaya MI, Molotkov AS, Denisova VM. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of action. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2012; LXI(1): 113-125. (In Russ.).

10. Rodionova LV, Samoilova LG, Shurygina IA, Sklyarenko OV, Zhivotenko AP, Koshkareva ZV, et al. Characteristic of acetylation reactions in patients with stenosing process of the lumbar spinal

canal and dural sac depending on the severity of *Ligamentum flavum* ossification. *Pathogenesis.* 2020; 18(3): 45-52. (In Russ.). doi: 10.25557/2310-0435.2020.03.45-52

11. Rodionova LV, Samoilova LG, Nevezhina AV, Shurygina IA. Expression of deiodinase genes in intraoperative *Ligamentum flavum* in patients with stenotic processes of the spinal canal and dural sac on the lumbar spine. *Acta biomedica scientifica.* 2019; 4(6): 20-25. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2019-4.6.3

12. Rodionova LV, Samoilova LG, Sorokovikov VA. Activity of parathyroid hormone receptor genes in *Ligamentum flavum* biopsies of patients with spinal canal and dural sac stenosis at the lumbar level. *Acta biomedica scientifica.* 2020; 5(6): 113-123. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2020-5.6.13

13. National Center for Biotechnological Information. URL: <https://https.ncbi.nlm.nih.gov> [date of access: 01.11.2021].

14. Hsu HT, Yue CT, Teng MS, Tzeng IS, Li TC, Tai PA, et al. Immunohistochemical score of matrix metalloproteinase-1 may indicate the severity of symptomatic cervical and lumbar disc degeneration. *Spine J.* 2020; 20(1): 124-137. doi: 10.1016/j.spinee.2019.08.004

15. Xu D, Sun Y, Bao G, Liu W, Zhu X, Cui S, et al. MMP-1 overexpression induced by IL-1 β : Possible mechanism for inflammation in degenerative lumbar facet joint. *J Orthop Sci.* 2013; 18(6): 1012-1019. doi: 10.1007/s00776-013-0466-2

16. Kim HJ, Park JB, Won HY, Chang H. Serum levels of TGF- β 1, TIMP-1 and TIMP-2 in patients with lumbar spinal stenosis and disc herniation. *Asian Spine J.* 2007; 1(1): 8-11. doi: 10.4184/asj.2007.1.1.8

17. Lindberg RL, Sorsa T, Tervahartiala T, Hoffmann F, Melanen L, Kappos L, et al. Gelatinase B [matrix metalloproteinase (MMP)-9] and collagenases (MMP-8/-13) are upregulated in cerebrospinal fluid during aseptic and bacterial meningitis in children. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2006; 32(3): 304-317. doi: 10.1111/j.1365-2990.2006.00729.x

18. Leppert D, Leib SL, Grygar C, Miller KM, Schaad UB, Holländer GA. Matrix metalloproteinase (MMP)-8 and MMP-9 in cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: Association with blood-brain barrier damage and neurological sequelae. *Clin Infect Dis.* 2000; 31(1): 80-84. doi: 10.1086/313922

Сведения об авторах

Родионова Любовь Викторовна – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; доцент кафедры лучевой и клинической лабораторной диагностики, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: greidmacho@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

Самойлова Лилия Григорьевна – младший научный сотрудник лаборатории клеточной патофизиологии и биохимии, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: popovalg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-6130>

Сорокиков Владимир Алексеевич – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии»; заведующий кафедрой травматологии, ортопедии и нейрохирургии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

Information about the authors

Lyubov V. Rodionova – Cand. Sc. (Biol.), Head of the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Associate Professor at the Department of X-Ray and Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: greidmacho@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5080-9225>

Liliya G. Samoilova – Junior Research Officer at the Laboratory of Cell Pathophysiology and Biochemistry, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: popovalg@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4482-6130>

Vladimir A. Sorokovikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology; Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: vasorokovikov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9008-6383>

ПЕДИАТРИЯ PEDIATRICS

АССОЦИАЦИИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ РАССТРОЙСТВ С ХАРАКТЕРИСТИКАМИ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПОДРОСТКОВ: ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Романица А.И.,
Немченко У.М.,
Погодина А.В.,
Григорова Е.В.,
Белькова Н.Л.,
Воропаева Н.М.,
Григорьева Е.А.,
Савелькаева М.В.,
Рычкова Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Романица Анастасия Игоревна,
e-mail: ranzypel93@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Введение. Ожирение – это мультифакторное заболевание, которое является одной из серьёзных проблем для общественного здравоохранения в XXI веке. Функциональные расстройства кишечника (ФРК) у детей и подростков с ожирением являются одной из распространённых патологий пищеварительного тракта.

Цель: охарактеризовать бактериологический состав микробиоты толстой кишки у подростков с ожирением и выявить её ассоциации с клиническими проявлениями ФРК.

Материалы и методы. В исследование было включено 20 подростков в возрасте 11–17 лет. Консистенцию кала оценивали при помощи Бристольской шкалы форм стула. Исследование биологического материала проводили стандартными бактериологическими методами. Для оценки силы связи между номинальными переменными использовали критерий V Крамера.

Результаты. Показано, что у подростков с ожирением и ФРК наблюдается снижение численности представителей бифидофлоры, увеличение микробной плотности *Escherichia coli* с изменёнными ферментативными свойствами и чрезмерный рост потенциально патогенных энтеробактерий. У подростков с ожирением при ФРК абдоминальная боль, ассоциированная с актом дефекации, связана с наличием энтеробактерий и *E. coli* с изменёнными ферментативными свойствами. Редкие дефекации связаны с повышенной численностью *Enterococcus spp.* и присутствием условно-патогенных микроорганизмов сем. *Enterobacteriaceae*. Частые дефекации ассоциированы с наличием *E. coli* с изменёнными ферментативными свойствами и *Clostridium spp.* При наличии неоформленного стула присутствует *Clostridium spp.*; неустойчивый стул (чередование твёрдого и жидкого стула у одного больного) ассоциирован со снижением количества лактобацилл и *E. coli* с нормальными ферментативными свойствами, появлением *E. coli* с изменёнными ферментативными свойствами, оппортунистических микроорганизмов сем. *Enterobacteriaceae* и *Clostridium spp.*

Заключение. Показанная нами связь клинических симптомов ФРК с диагностически значимыми изменениями состава кишечной микробиоты у подростков с ожирением может служить обоснованием для проведения углублённых исследований, направленных на поиск ранних предикторов формирования функциональных заболеваний кишечника, ассоциированных с ожирением во взрослой когорте.

Ключевые слова: микробиота кишечника, функциональные расстройства кишечника, функциональный запор, функциональная диарея, подростки, ожирение

Для цитирования: Романица А.И., Немченко У.М., Погодина А.В., Григорова Е.В., Белькова Н.Л., Воропаева Н.М., Григорьева Е.А., Савелькаева М.В., Рычкова Л.В. Ассоциации клинических проявлений функциональных кишечных расстройств с характеристиками микробиоты толстой кишки у подростков: пилотное исследование. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 73-81. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.8

Статья получена: 17.08.2021

Статья принята: 07.12.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

ASSOCIATIONS OF CLINICAL FEATURES OF FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS WITH GUT MICROBIOTA CHARACTERISTICS IN ADOLESCENTS: A PILOT STUDY

Romanitsa A.I.,
Nemchenko U.M.,
Pogodina A.V.,
Grigoryeva E.V.,
Belkova N.L.,
Voropaeva N.M.,
Grigoryeva E.A.,
Savelkaeva M.V.,
Rychkova L.V.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Anastasia I. Romanitsa,
e-mail: ranzypel93@gmail.com

ABSTRACT

Background. Obesity is a multifactorial disease that is one of the important public health problems in the 21st century. Functional bowel disorders in obese children and adolescents are one of the most common pathologies of the digestive tract.

The aim: to characterize the bacteriological composition of the colon microbiota in obese adolescents and identify its associations with the clinical manifestations of functional bowel disorders.

Materials and methods. The study included 20 adolescents aged 11–17 years. Stool consistency was assessed using the Bristol Stool Scale. The study of biological material was carried out using standard bacteriological methods. To assess the strength of the relationship between the nominal variables, Cramer's V test was used.

Results. It has been shown that in adolescents with obesity and functional bowel disorders, there is a decrease in the number of representatives of bifidoflora, an increase in the microbial density of *Escherichia coli* with altered enzymatic properties and an excessive growth of potentially pathogenic enterobacteria. In obese adolescents with functional bowel disorders, abdominal pain associated with the act of defecation is associated with the presence of enterobacteria and *E. coli* with altered enzymatic properties. Rare bowel movements are associated with an increased abundance of *Enterococcus* spp. and the presence of opportunistic *Enterobacteriaceae* microorganisms. Frequent bowel movements are associated with the presence of *E. coli* with altered enzymatic properties and *Clostridium* spp. In the presence of loose stool, *Clostridium* spp. is present; unstable stool (alternation of hard and liquid stools in one patient) is associated with a decrease in the number of lactobacilli and *E. coli* with normal enzymatic properties, the appearance of *E. coli* with altered enzymatic properties, opportunistic microorganisms of *Enterobacteriaceae* family and *Clostridium* spp.

Conclusion. The relationship between the clinical symptoms of functional bowel disorders and changes in the composition of the gut microbiota in obese adolescents may be a justification for conducting in-depth studies aimed at finding early predictors of functional bowel diseases associated with obesity in the adult cohort.

Key words: gut microbiota, functional bowel disorders, functional constipation, functional diarrhea, adolescents, obesity

Received: 17.08.2021
Accepted: 07.12.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Romanitsa A.I., Nemchenko U.M., Pogodina A.V., Grigoryeva E.V., Belkova N.L., Voropaeva N.M., Grigoryeva E.A., Savel'kaeva M.V., Rychkova L.V. Associations of clinical features of functional bowel disorders with gut microbiota characteristics in adolescents: A pilot study. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 73-81. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.8

Ожирение – это соматическое мультифакторное заболевание, которое является одной из серьёзных проблем в общественном здравоохранении XXI века [1]. Одной из теорий развития ожирения является изменение микробиоты кишечника [2]. Учитывая разнообразие микроорганизмов и различное их влияние на макроорганизм, изучение микробиома человека – достаточно актуальная тема в настоящее время. Уже длительное время существуют данные о корреляции ожирения и микробиоты кишечника человека [2–7]. Однако изменение бактериологического состава кишечной микробиоты, помимо влияния на метаболизм макроорганизма, может приводить к моторно-эвакуационным нарушениям кишечника [8, 9, 10]. При этом могут возникать функциональные расстройства кишечника (ФРК), представляющие собой гетерогенную группу рецидивирующих абдоминальных симптомов, происхождение которых нельзя объяснить структурными или биохимическими отклонениями [10, 11].

Этиология ФРК неизвестна, а патогенез изучен не полностью [11, 12]. Анализ доступной литературы предоставляет весомые доказательства связи ожирения с диареей во взрослой когорте, тогда как большинство педиатрических исследований дают противоположные результаты, свидетельствуя о связи ожирения с запорами. На каком этапе и в силу каких причин происходит смена направления ассоциации между ожирением и паттерном функционирования толстой кишки остаётся неясным, но изменённая микробиота и связанные с ней воспаление и повышенная проницаемость кишечника могут играть ключевую роль [7, 13, 14].

В настоящее время исследования, изучающих взаимосвязи клинических симптомов ФРК у детей с ожирением с качественным и количественным составом микробиоты, немного, и результаты их противоречивы [2, 4, 8, 15]. В связи с чем, на основании анализа небольшой, но тщательно отобранной выборки, мы предприняли попытку обосновать целесообразность и возможные направления исследований кишечного микробиома подростков, нацеленные на выявление ранних предикторов функциональных заболеваний кишечника, ассоциированных с ожирением во взрослой когорте.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование было проведено на базе Клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) в период с декабря 2016 г. по июль 2018 г. Объекты исследования – подростки в возрасте 11–17 лет. Критерии включения в исследование: наличие ожирения (стандартное отклонение (SDS, standard deviation score) индекса массы тела (ИМТ) $> 2,0$) для включения в основную группу и нормальной массы тела ($-2 < \text{SDS ИМТ} < 1,0$) для включения в группу контроля. Критерии исключения: симптоматические, ятрогенные, моногенные и синдромальные формы ожирения; наличие острых и обострение хронических заболеваний; наличие тяжёлых соматических за-

болеваний; наличие подтверждённых органических заболеваний пищеварительного тракта, ферментопатии, паразитарные инвазии; поражение других органов и систем, протекающих с симптомами диспепсии; антибактериальная терапия и/или лечение пре- и пробиотиками в течение последних шести месяцев; острая кишечная инфекция в течение последних шести месяцев; рождение путём кесарева сечения; антибактериальная терапия в периоде новорожденности.

В исследование было включено 20 детей: основную группу составили 13 подростков с ожирением, группу контроля – семь подростков I и IIa групп здоровья с нормальной массой тела. Сформированные группы были сопоставимы по полу и возрасту и включали подростков, проживающих на одной территории.

Клинические симптомы со стороны кишечника оценивали при помощи анкет, разработанных на основе Римских критериев IV [11, 14]. После заполнения анкет педиатром проводилось уточнение жалоб при личной беседе. Для верификации диагноза подростки были консультированы гастроэнтерологом. Консистенцию кала оценивали с помощью Бристольской шкалы форм стула (БШФС) (Bristol Stool Form Scale): плотному стулу, по типу запоров, соответствуют типы 1 и 2, жидкому, по типу диареи, – типы 6 и 7, неустойчивым стулом является чередование твёрдого и жидкого, типы 3, 4 и 5 – нормальный стул [11, 15, 16].

Исследование 20 образцов фекалий проводили стандартными бактериологическими методами (путём посева на специальные питательные среды) [13, 17]; учёт количественного и качественного состава микробиоты кишечника – согласно отраслевому стандарту «Дисбактериоз кишечника. Протокол ведения больных» (ОСТ 91500.11.0004-2003). Концентрацию бактерий рассчитывали, исходя из среднего числа бактерий на грамм влажной массы кала (колониеобразующие единицы/г (КОЕ/г)). Кишечную палочку (КП; *Escherichia coli*) разделяли на варианты по ферментативной активности: КП с нормальными ферментативными свойствами (НФС) и КП с изменёнными свойствами (ИС) (слабыми ферментативными свойствами и/или с гемолитической активностью).

Статистический анализ полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Для оценки межгрупповых различий для качественных переменных использовали точный критерий Фишера. При уровне $p \leq 0,05$ различия считались статистически значимыми. Для оценки силы связи между номинальными переменными использовали критерий V Крамера. Интерпретацию значений критерия V Крамера проводили следующим образом: $< 0,1$ – связь несущественная; от 0,1 до $< 0,2$ – слабая; от 0,2 до $< 0,4$ – средняя; от 0,4 до $< 0,6$ – относительно сильная; от 0,6 до $< 0,8$ – сильная; от 0,8 до 1,0 – очень сильная.

Исследование было одобрено Комитетом по биоэтической этике ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (протокол № 6 от 21.12.2015) и проведено с соблюдением этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной меди-

цинской ассоциации 1964 г. (в ред. 2013 г.) и Правил клинической практики в Российской Федерации, утверждённых Приказом Минздрава РФ № 200Н от 01.04.2016. Исследование выполнено с информированного согласия подростков старше 15 лет или родителей/законных представителей детей младше 15 лет на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спектр клинических симптомов со стороны кишечника у подростков основной и контрольной групп представлен в таблице 1.

Основные различия между группами касались частоты дефекаций, наличия связанных с ней болей в животе и формы стула. В группе подростков с ожирением преобладал второй тип кала, соответствующий замедленной эвакуации содержимого кишечника ($n = 7$). У одного подростка доминировал неоформленный стул, и пятеро пациентов охарактеризовали свой стул как неустойчивый. Подростки контрольной группы имели только 3-й и 4-й типы кала, соответствующие нормальному стулу.

Степень дисбиотических нарушений и состав микробиоты толстой кишки у подростков обследованных групп представлены в таблице 2.

ТАБЛИЦА 1
СПЕКТР КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ СО СТОРОНЫ
КИШЕЧНИКА У ПОДРОСТКОВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП
(В АБСОЛЮТНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ)

TABLE 1
THE SPECTRUM OF CLINICAL SYMPTOMS
FROM THE INTESTINES IN ADOLESCENTS
OF THE EXAMINED GROUPS (IN ABSOLUTE VALUES)

Параметры	Основная группа (n = 13)	Контрольная группа (n = 7)	Уровень статистической значимости (p)
Частота дефекаций (раз в день/неделю)			
Стул более 3 раз в день	5	0	< 0,001
Стул менее 3 раз в неделю	8	0	
Стул 4–7 раз в неделю	0	7	
Длительные дефекации			
При каждом акте дефекации	3	1	0,359
Иногда, периодически	10	5	
Никогда	0	1	
Натуживание при дефекации			
Иногда, периодически	9	5	0,919
Никогда	4	2	
Боли в животе, связанные с дефекацией			
При каждом акте	1	0	< 0,001
Иногда, периодически	12	0	
Нет	0	7	
Ощущение неполного опорожнения кишечника			
При каждом акте	1	0	0,299
Иногда, периодически	12	6	
Нет	0	1	
Тип формы стула (по Бристольской шкале)			
Неустойчивый стул	5	0	< 0,001
Тип 2	7	0	
Тип 3, 4	0	7	
Тип 6	1	0	

ТАБЛИЦА 2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТАВА МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ У ПОДРОСТКОВ ОБСЛЕДОВАННЫХ ГРУПП (В АБСОЛЮТНЫХ ЗНАЧЕНИЯХ)

TABLE 2

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE MICROBIOTA OF THE COLON IN ADOLESCENTS OF THE EXAMINED GROUPS (IN ABSOLUTE VALUES)

Параметры	Основная группа (n = 13)	Контрольная группа (n = 7)	Уровень статистической значимости (p)
<i>Дисбиоз кишечника и его степень</i>			
Эубиоз	2	0	0,521
1-я степень	7	7	0,051
2-я степень	4	0	0,249
<i>Представители индигенной микробиоты и УПМ* в толстой кишке</i>			
<i>Lactobacillus</i> spp. (10^7 – 10^8 КОЕ/г*)	5	3	1,000
<i>Lactobacillus</i> spp. ($> 10^8$ КОЕ/г*)	8	4	
<i>Bifidobacterium</i> spp. ($< 10^9$ КОЕ/г*)	10	7	0,521
<i>Bifidobacterium</i> spp. (10^9 – 10^{10} КОЕ/г*)	3	0	
КП с НФС ($< 10^7$ КОЕ/г*)	5	3	1,000
КП с НФС (10^7 – 10^8 КОЕ/г*)	8	4	
КП с ИС (суммарно)	8	1	0,070
<i>Enterococcus</i> spp. (10^5 – 10^8 КОЕ/г*)	5	2	1,000
УПМ сем. Enterobacteriaceae ($> 10^4$ КОЕ/г*)	6	0	0,051
<i>Clostridium</i> spp. ($< 10^5$ КОЕ/г*)	3	1	1,000

Примечание. * – титр согласно ОСТ 91500.11.0004-2003; КП с НФС – *E. coli* с нормальными ферментативными свойствами; КП с ИС – *E. coli* с изменёнными ферментативными свойствами; УПМ – условно-патогенные микроорганизмы.

При анализе данных бактериологического исследования дисбиотические нарушения выявлены у подростков в обеих группах. В основной группе преобладала первая степень дисбиоза кишечника, связанная со снижением численности индигенной флоры: бифидобактерий (до 10^6 КОЕ/г) и нормальной КП (до 10^4 КОЕ/г). Вторая степень дисбиоза толстой кишки: снижение численности бифидобактерий (до 10^6 КОЕ/г), появление штаммов КП с ИС и условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) в диагностически значимой концентрации было зарегистрировано у четырёх подростков основной группы. Эубиоз кишечника (микробиологическая норма) наблюдали у двух обследованных основной группы. В группе контроля не было зарегистрировано дисбиотических нарушений второй степени и эубиоза, у всех подростков наблюдали дисбиоз первой степени (снижение численности бифидобактерий до 10^6 КОЕ/г, КП с НФС до 10^5 КОЕ/г у трёх обследованных подростков), однако статистически значимых различий между группами не было.

Изменённые варианты КП регистрировали у восьми подростков основной группы. УПМ сем. Enterobacteriaceae

(суммарно) в диагностически значимой концентрации 10^4 – 10^6 КОЕ/г определяли у шести подростков основной группы. Из грамположительных бактерий в биоценозе толстой кишки у пяти подростков основной группы выделили *Enterococcus* spp., у трёх – *Clostridium* spp. (табл. 2). В контрольной группе КП с ИС и *Clostridium* spp. были определены у одного подростка, *Enterococcus* spp. – у двух, УПМ сем. Enterobacteriaceae в контрольной группе не регистрировали (табл. 2).

На следующем этапе работы был проведён анализ связи между наличием различных представителей микробиоценоза толстой кишки и клиническими симптомами ФРК (табл. 3).

Таким образом, абдоминальная боль при дефекации была связана с наличием диагностически значимой численности УПМ сем. Enterobacteriaceae (V Крамера = 0,480) и КП с ИС (суммарно) (V Крамера = 0,385). Редкие дефекации ассоциированы с наличием *Enterococcus* spp. (10^5 – 10^8 КОЕ/г) (V Крамера = 0,257) и УПМ сем. Enterobacteriaceae ($> 10^4$ КОЕ/г) (V Крамера = 0,356). Частые дефекации связаны с диагностиче-

ТАБЛИЦА 3

СИЛА СВЯЗИ МЕЖДУ ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ И НАЛИЧИЕМ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО РАССТРОЙСТВА КИШЕЧНИКА (ПО КРИТЕРИЮ V КРАМЕРА)

TABLE 3

THE STRENGTH OF THE RELATIONSHIP BETWEEN DIAGNOSTICALLY SIGNIFICANT CHARACTERISTICS OF THE COLON MICROBIOTA AND THE PRESENCE OF CLINICAL SYMPTOMS OF FUNCTIONAL BOWEL DISORDERS (CRAMER'S V CRITERION)

Характеристика микробиоты	Клинический симптом						
	Абдоминальная боль, связанная с дефекацией	Частота дефекаций			Тип формы кала по БШФС		
		редкая	норма	частая	типы 1, 2	типы 3, 4	неустойчивый
<i>Lactobacillus</i> spp. ($< 10^8$ КОЕ/г**)	0,043	0,042	0,043	0,00	0,171	0,043	0,236
КП с НФС ($< 10^7$ КОЕ/г*)	0,043	0,042	0,00	0,043	0,171	0,043	0,236
КП с ИС, суммарно	0,385	0,042	-0,385	0,471	0,043	-0,385	0,236
УПМ сем. Enterobacteriaceae ($> 10^4$ КОЕ/г*)	0,480	0,356	-0,480	0,126	0,206	-0,480	0,378
<i>Enterococcus</i> spp. (10^5 – 10^8 КОЕ/г*)	0,099	0,257	0,099	0,182	0,121	0,099	0,182
<i>Clostridium</i> spp. ($< 10^5$ КОЕ/г*)	0,105	0,153	0,105	0,289	-0,367	0,105	0,289

Примечание. Интерпретация значений критерия V Крамера: $< 0,1$ – связь несущественная; от 0,1 до $< 0,2$ – слабая; от 0,2 до $< 0,4$ – средняя; от 0,4 до $< 0,6$ – относительно сильная; от 0,6 до $< 0,8$ – сильная; 0,8–1,0 – очень сильная; * – титр согласно ГОСТ 91500.11.0004-2003; КП с НФС – *E. coli* с нормальными ферментативными свойствами; КП с ИС – *E. coli* с изменёнными ферментативными свойствами; УПМ – условно-патогенные микроорганизмы; БШФС – Бристольская шкала форм стула.

ски значимой концентрацией КП с ИС (V Крамера = 0,471) и *Clostridium* spp. (V Крамера = 0,289). Выявлено, что преобладание у подростков неустойчивого стула ассоциировано со сниженным титром лактобацилл (V Крамера = 0,236) и КП с НФС (V Крамера = 0,236), наличием КП с ИС (суммарно) (V Крамера = 0,236), УПМ сем. Enterobacteriaceae (V Крамера = 0,378) и *Clostridium* spp. (V Крамера = 0,289).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на существенный интерес к изучению роли кишечной микробиоты в патогенезе функциональных нарушений, остаётся нерешённым ряд вопросов, касающихся различий её качественного и количественного состава, а также роли в механизмах развития заболевания в зависимости от преобладания в клинической картине диареи или запора [18].

В настоящем исследовании мы выявили, что у подростков с ожирением и ФРК преобладали первая (снижение концентрации индигенных микроорганизмов) и вторая степень (снижение численности бифидобактерий, появление штаммов КП с ИС и УПМ) дисбиоза кишечника.

Следует отметить, что уменьшение содержания микроорганизмов, свойственных нормальной биоте толстой кишки (бифидо- и лактобактерий), было выявлено не только у подростков с ФРК, но и в группе контроля, однако КП с ИС и УПМ сем. Enterobacteriaceae в диагностически значимой концентрации регистрировали только в основной группе, что говорит о более глубоких дисбиотических нарушениях в биоценозе толстой кишки у подростков с ожирением [13].

Абдоминальная боль при дефекации, изменение частоты и консистенции стула у подростков с ожирением на фоне дисбиоза толстой кишки могут свидетельствовать об участии кишечной микробиоты в формировании основных клинических симптомов ФРК. Проведённый статистический анализ показал наличие связей между микроразнообразием характеристиками микробиоты толстой кишки и перечисленными симптомами ФРК.

Так, было показано, что абдоминальная боль у подростков связана с наличием УПМ сем. Enterobacteriaceae ($> 10^4$ КОЕ/г) и КП с ИС. Такая ассоциация, возможно, связана со способностью энтеробактерий производить такие вещества, как аммиак и сероводород, с последующим накоплением газа в просвете кишечника. Болевой абдоминальный синдром, при повышенном количестве КП с ИС, также может быть результатом метеоризма: дисбаланс состава микрофлоры приводит к увеличению объёма газа (*E. coli* поглощает кислород [19]), образующегося в кишечнике, что приводит к растяжению его петель и натяжению брыжейки [20, 21].

Наибольшее количество микроразнообразных ассоциаций было определено для неустойчивого стула (чередование твёрдого и жидкого стула у одного больного). Это проявление ФРК было связано со снижением количества лактобацилл и КП с НФС, появлением КП с ИС, УПМ сем. Enterobacteriaceae и *Clostridium* spp. Объяснением данных связей может быть, во-первых, то что высокий титр энтеробактерий приводит к замедлению транзита содержимого кишечника, формируя клинический симптом в виде редких дефекаций [9, 10, 22, 23]. Во-вторых, следует учитывать, что такие микроорганизмы как КП с ИС и *Clostridium* spp. выделяют мощные энтеротоксины, которые приводят к нарушениям работы кишечника в виде диареи [24]. Кроме того, некоторые виды клостридий сти-

мулируют эндокринные клетки в кишечнике, которые выделяют медиаторы воспаления, влияющие на кишечный транзит. Нарушение иммунитета толстой кишки может приводить к расстройствам её моторики по типу ускорения [10, 21, 25]. В нашем исследовании *Clostridium* spp. были связаны с диарейным и неустойчивым типом кала и учащённой дефекацией, что подтверждает их роль в патофизиологии ФРК [26, 27]. Данные ассоциации могут быть связаны с выбросом медиаторов воспаления (фон – ожирение), что приводит к нарушению проницаемости кишечной стенки (на данном этапе может сформироваться симптом диареи). Затем происходит снижение уровня лактобацилл и КП с НФС, что может привести к запорам [27].

Возможным объяснением связи между *Enterococcus* spp. и редкими дефекациями может быть следующая цепочка патогенеза. Как известно, энтерококки способны к ферментации углеводов (которых при ожирении в организм человека попадает избыточно), при этом образуется метан, замедляющий транзит по кишечнику, что приводит к редким дефекациям и запорам [23, 28].

Таким образом, установлена связь между клиническими симптомами ФРК и дисбалансом состава кишечной микробиоты в виде уменьшения содержания микроорганизмов, свойственных нормальной биоте толстой кишки, и повышения уровня потенциальных патобионтов (в диагностически значимой концентрации). Полученные результаты могут служить обоснованием для проведения углублённых исследований, направленных на поиск ранних предикторов формирования функциональных заболеваний кишечника, ассоциированных с ожирением во взрослой когорте.

Источник финансирования

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (Иркутск).

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Десятикратный рост числа детей и подростков с ожирением за последние сорок лет: новое исследование имперского колледжа в Лондоне. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/11-10-2017-tenfold-increase-in-childhood-and-adolescent-obesity-in-four-decades-new-study-by-imperial-college-london-and-who> [дата доступа: 11.11.2021].
2. Pogodina A, Romanitsa A, Rychkova L. Functional bowel disorders and obesity in children: State of the problem. *International Journal of Biomedicine*. 2020; 10(4): 316-323. doi: 10.21103/Article10(4)_RA2
3. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Duhamel ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity,

and metabolic disease. *Genome Med*. 2016; 8(1): 42. doi: 10.1186/s13073-016-0303-2

4. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, De Angelis P, Angelino G, Stagi S, et al. Association between obesity/overweight and functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(4): 517-520. doi: 10.1097/MPG.0000000000002208

5. Zhao L. The gut microbiota and obesity: From correlation to causality. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11(9): 639-647. doi: 10.1038/nrmicro3089

6. Погодина А.А., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные заболевания кишечника: существует ли связь? *Ожирение и метаболизм*. 2021; 18(2): 132-141. doi: 10.14341/omet12706

7. Немченко У.М., Савельяева М.В., Григорова Е.В., Иванова Е.И., Погодина А.В., Рычкова Л.В. Сравнение микробиологических показателей кишечника у детей с различной величиной индекса массы тела. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-1): 111-115. doi: 10.12737/article_59e85bd5a2a419.21754916

8. Shankar V, Agans R, Holmes B, Raymer M, Paliy O. Do gut microbial communities differ in pediatric IBS and health? *Gut Microbes*. 2013; 4(4): 347-352. doi: 10.4161/gmic.24827

9. Del PM, Carmagnola S, Anderloni A, Andorno S, Ballare M, Balzarini M, et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44(Suppl 1): S30-S34. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181ee31c3

10. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut*. 2013; 62(1): 159-176. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302167

11. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1262-1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032

12. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Tilburg M. Functional disorders: Children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1456-1468. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015

13. Grigорова EV, Belkova NL, Nemchenko UM, Klimenko ES, Pogodina AV, Romanitsa AI, et al. Metasequencing of V3–V4 variable regions of 16S rRNA gene in opportunistic microbiota and gut biocenosis in obese adolescents. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 170(3): 321-325. doi: 10.1007/s10517-021-05060-3

14. Бельмер С.В., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. *Болезни кишечника у детей*. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2018.

15. Kim MY, Choi SW. Dietary modulation of gut microbiota for the relief of irritable bowel syndrome. *Nutr Res Pract*. 2021; 15(4): 411-430. doi: 10.4162/nrp.2021.15.4.411

16. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32(9): 920-924. doi: 10.3109/00365529709011203

17. Меньшиков В.В. *Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. Т. 3. Клиническая микробиология*. М.: Лабора; 2009.

18. Pozuelo M, Pand S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, et al. Reduction of butyrate and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2015; 5: 12693. doi: 10.1038/srep12693

19. Копанев Ю.А., Соколов А.Л. *Дисбактериоз кишечника: микробиологические, иммунологические, клинические, микробиологические аспекты*. М.: Литагент Ридеро; 2002.

20. Летцель Х., Хергет Х.Ф. *Управление симбиозом (лечение больных дисбиозом)*; пер. с нем. М., 2009.

21. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013; 341(6150): 1241214. doi: 10.1126/science.1241214

22. Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1130. doi: 10.1186/s40064-016-2821-1

23. Pimentel M, Gunsalus RP, Rao SS, Zhang H. Methanogens in human health and disease. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2012; 1: 28-33. doi: 10.1038/ajgsup.2012.6

24. Fábrega VL, Ferreira AJ, Patricio FR, Brinkley S, Skalecki IC. Cell-detaching *Escherichia coli* (CDEC) strains from children with diarrhea: Identification of a protein with toxigenic activity. *FEMS Microbiol Lett*. 2002; 217(2): 191-197. doi: 10.1016/S0378-1097(02)01071-6

25. Ivanov II, Littman DR. Segmented filamentous bacteria take the stage. *Mucosal Immunol*. 2010; 3(3): 209-212. doi: 10.1038/mi.2010.3

26. Carco C, Young W, Gearry RB, Talley NJ, McNabb WC, Roy NC. Increasing evidence that irritable bowel syndrome and functional gastrointestinal disorders have a microbial pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 468. doi: 10.3389/fcimb.2020.00468

27. Collins SM, Denou E, Verdu EF, Bercik P. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis*. 2009; 41(12): 850-853. doi: 10.1016/j.dld.2009.07.023

28. Погодина А.В., Романица А.И., Рычкова Л.В. Ожирение и функциональные расстройства кишечника у детей. *Педиатр*. 2021; 12(1): 59-69. doi: 10.17816/PED12159-69

REFERENCES

1. World Health Organization. *Tenfold increase in childhood and adolescent obesity in four decades: New study by Imperial College London and WHO*. URL: <https://www.who.int/ru/news/item/11-10-2017-tenfold-increase-in-childhood-and-adolescent-obesity-in-four-decades-new-study-by-imperial-college-london-and-who> [date of access: 11.11.2021].

2. Pogodina A, Romanitsa A, Rychkova L. Functional bowel disorders and obesity in children: State of the problem. *International Journal of Biomedicine*. 2020; 10(4): 316-323. doi: 10.21103/Article10(4)_RA2

3. Boulange CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, DuMas ME. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome Med*. 2016; 8(1): 42. doi: 10.1186/s13073-016-0303-2

4. Tambucci R, Quitadamo P, Ambrosi M, De Angelis P, Angelino G, Stagi S, et al. Association between obesity/overweight and functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019; 68(4): 517-520. doi: 10.1097/MPG.0000000000002208

5. Zhao L. The gut microbiota and obesity: From correlation to causality. *Nat Rev Microbiol*. 2013; 11(9): 639-647. doi: 10.1038/nrmicro3089

6. Pogodina AA, Romanitsa AI, Rychkova LV. Obesity and functional bowel disorders: Are they linked? *Obesity and Metabolism*. 2021; 18(2): 132-141. (In Russ.). doi: 10.14341/omet12706

7. Nemchenko UM, Savelkaeva MV, Grigorova EV, Ivanova EI, Pogodina AV, Rychkova LV. Comparison of microecological intestinal indices in children with different value of body mass index. *Acta biomedica scientifica*. 2017; 2(5-1): 111-115. (In Russ.). doi: 10.12737/article_59e85bd5a2a419.21754916

8. Shankar V, Agans R, Holmes B, Raymer M, Paliy O. Do gut microbial communities differ in pediatric IBS and health? *Gut Microbes*. 2013; 4(4): 347-352. doi: 10.4161/gmic.24827

9. Del PM, Carmagnola S, Anderloni A, Andorno S, Ballare M, Balzarini M, et al. The use of probiotics in healthy volunteers with evacuation disorders and hard stools: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44(Suppl 1): S30-S34. doi: 10.1097/MCG.0b013e3181ee31c3

10. Simrén M, Barbara G, Flint HJ, Spiegel BMR, Spiller RC, Vanner S, et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: A Rome foundation report. *Gut*. 2013; 62(1): 159-176. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302167

11. Drossman DA. Functional gastrointestinal disorders: History, pathophysiology, clinical features and Rome IV. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1262-1279. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.032

12. Hyams JS, Di Lorenzo C, Saps M, Shulman RJ, Staiano A, Tilburg M. Functional disorders: Children and adolescents. *Gastroenterology*. 2016; 150(6): 1456-1468. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.015

13. Grigorova EV, Belkova NL, Nemchenko UM, Klimenko ES, Pogodina AV, Romanitsa AI, et al. Metasequencing of V3-V4 variable regions of 16S rRNA gene in opportunistic microbiota and gut biocenosis in obese adolescents. *Bull Exp Biol Med*. 2021; 170(3): 321-325. doi: 10.1007/s10517-021-05060-3

14. Belmer SV, Razumovsky AYU, Khavkin AI. *Bowel diseases in children*. Moscow: Publishing House "Medpraktika-M"; 2018. (In Russ.).

15. Kim MY, Choi SW. Dietary modulation of gut microbiota for the relief of irritable bowel syndrome. *Nutr Res Pract*. 2021; 15(4): 411-430. doi: 10.4162/nrp.2021.15.4.411

16. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32(9): 920-924. doi: 10.3109/00365529709011203

17. Menshikov VV. *Clinical laboratory research techniques: A reference guide. Vol. 3. Clinical Microbiology*. Moscow: Labora; 2009. (In Russ.).

18. Pozuelo M, Pand S, Santiago A, Mendez S, Accarino A, Santos J, et al. Reduction of butyrate-and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome. *Sci Rep*. 2015; 5: 12693. doi: 10.1038/srep12693

19. Kopanev YuA, Sokolov AL. *Intestinal dysbiosis: Microbiological, immunological, clinical, microecological aspects*. Moscow: Litagent Ridero; 2002. (In Russ.).

20. Letzel H, Herget HF. *Management of symbiosis (treatment of patients with dysbiosis)*. Moscow; 2009. (In Russ.).

21. Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013; 341(6150): 1241214. doi: 10.1126/science.1241214

22. Zhao Y, Yu YB. Intestinal microbiota and chronic constipation. *Springerplus*. 2016; 5(1): 1130. doi: 10.1186/s40064-016-2821-1

23. Pimentel M, Gunsalus RP, Rao SS, Zhang H. Methanogens in human health and disease. *Am J Gastroenterol Suppl*. 2012; 1: 28-33. doi: 10.1038/ajgsup.2012.6

24. Fábrega VL, Ferreira AJ, Patricio FR, Brinkley S, Skalecki IC. Cell-detaching *Escherichia coli* (CDEC) strains from children with diarrhea: Identification of a protein with toxigenic activity. *FEMS Microbiol Lett.* 2002; 217(2): 191-197. doi: 10.1016/S0378-1097(02)01071-6
25. Ivanov II, Littman DR. Segmented filamentous bacteria take the stage. *Mucosal Immunol.* 2010; 3(3): 209-212. doi: 10.1038/mi.2010.3
26. Carco C, Young W, Gearry RB, Talley NJ, McNabb WC, Roy NC. Increasing evidence that irritable bowel syndrome and functional gastrointestinal disorders have a microbial pathogenesis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020; 10: 468. doi: 10.3389/fcimb.2020.00468
27. Collins SM, Denou E, Verdu EF, Bercik P. The putative role of the intestinal microbiota in the irritable bowel syndrome. *Dig Liver Dis.* 2009; 41(12): 850-853. doi: 10.1016/j.dld.2009.07.023
28. Pogodina AV, Romanitsa AI, Rychkova LV. Obesity and functional bowel disorders in children. *Pediatr.* 2021; 12(1): 59-69. (In Russ.). doi: 10.17816/PED12159-69

Сведения об авторах

Романица Анастасия Игоревна – аспирант, лаборант-исследователь лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: ranzytel93@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5294-6808>

Немченко Ульяна Михайловна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: umnemch@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7656-342X>

Погодина Анна Валерьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: pogodina_av@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>

Григорова Екатерина Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6588-2591>

Белькова Наталья Леонидовна – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: nlbelkova@gmail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

Воропаева Наталья Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: n.m.shabanova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7026-2522>

Григорьева Екатерина Александровна – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории микробиома и микроэкологии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: ekaterina_kozlova_84@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4535-9397>

Савелькаева Марина Владимировна – врач-гастроэнтеролог, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: for-samarina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6793-6493>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Information about the authors

Anastasia I. Romanitsa – Postgraduate, Laboratory Assistant at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: ranzytel93@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5294-6808>

Ulyana M. Nemchenko – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: umnemch@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-7656-342X>

Anna V. Pogodina – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: pogodina_av@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8533-3119>

Ekaterina V. Grigoryeva – Cand. Sc. (Biol.), Research Officer at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6588-2591>

Natalia L. Belkova – Cand. Sc. (Biol.), Docent, Leader Research Officer, Head of the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: nlbelkova@gmail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9720-068X>

Natalia M. Voropayeva – Junior Research Officer at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: n.m.shabanova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-7026-2522>

Ekaterina A. Grigoryeva – Cand. Sc. (Biol.), Junior Research Officer at the Laboratory of Microbiome and Microecology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: ekaterina_kozlova_84@bk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4535-9397>

Marina V. Savelkayeva – Gastroenterologist, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: for-samarina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6793-6493>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

КОМПЛЕКСНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ДВИГАТЕЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПРИ СПАСТИЧЕСКИХ ФОРМАХ ДЦП

Бугун О.В.¹,
Машанская А.В.^{1,2},
Аталян А.В.¹,
Михнович В.И.¹,
Белогорова Т.А.¹,
Власенко А.В.¹,
Минулин В.Р.¹,
Прохорова Ж.В.¹

¹ ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Машанская Александра
Валерьевна,
e-mail: ale-mashanskaya@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

До настоящего времени радикального способа лечения детей с детским церебральным параличом (ДЦП) не существует, что позволяет считать научные исследования в этом направлении обоснованными и перспективными.

Цель исследования: изучить влияние упражнений на мини-тренажёре «Кинезиоплатформа-качели» с биологической обратной связью на показатели моторных навыков у детей со спастическими формами ДЦП.

Материалы и методы. Проведено открытое нерандомизированное проспективное сравнительное контролируемое исследование в парах (каждому участнику основной группы соответствует участник в контрольной группе). В исследовании участвовали 53 пациента в возрасте 4–12 лет с ДЦП: группа интервенции (группа 1: n = 27 (13 мальчиков, 14 девочек)) и группа контроля (группа 2: n = 26 (11 мальчиков, 15 девочек)), сопоставимые по полу, возрасту и тяжести двигательных нарушений. Характеристики медицинского вмешательства: группа 1 – ботулинический токсин типа А (БТА; для проведения занятий на фоне относительного мышечного нормотонуса) + ЛФК + упражнения на мини-тренажёре «Кинезиоплатформа-качели» с биологической обратной связью (БОС); группа 2 – БТА + ЛФК. Продолжительность исследования: 2019–2020 гг. Определялось различие групп по показателям моторных навыков в день госпитализации и после завершения программы тренировок (по 10 занятий). Оценка моторных навыков проводилась по таблице GMFM-66/88 (Gross Motor Function Measure 66/88) с использованием «Шкал измерения глобальных моторных функций».

Результаты. Включение в реабилитацию пациентов с двигательными нарушениями при спастических формах ДЦП (БТА + ЛФК) дополнительных упражнений на мини-тренажёре «Кинезиоплатформа-качели» с БОС показало положительную динамику моторных навыков по шкале GMFM-66/88 в блоке А (положение лёжа и повороты) в сравнении с контрольной группой. Однако остаётся открытым вопрос о долгосрочных эффектах таких тренировок, что требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: детский церебральный паралич (ДЦП), реабилитация, ботулинотерапия, физические упражнения, аппараты с биологической обратной связью

Для цитирования: Бугун О.В., Машанская А.В., Аталян А.В., Михнович В.И., Белогорова Т.А., Власенко А.В., Минулин В.Р., Прохорова Ж.В. Комплексная реабилитация пациентов с двигательными нарушениями при спастических формах ДЦП. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 82-91. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.9

Статья получена: 23.04.2021

Статья принята: 17.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

COMPREHENSIVE REHABILITATION OF PATIENTS WITH MOVEMENT DISORDERS WITH SPASTIC FORMS OF CEREBRAL PALSY

Bugun O.V.¹,
Mashanskaya A.V.^{1,2},
Atalyan A.V.^{1,2},
Mikhnovich V.I.¹,
Belogorova T.A.¹,
Vlasenko A.V.¹,
Minulin V.R.¹,
Prokhorova Zh.V.¹

¹ Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003, Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education (Yubileyniy 100, Irkutsk 664049, Russian Federation)

Corresponding author:

Aleksandra V. Mashanskaya,
e-mail: ale-mashanskaya@yandex.ru

ABSTRACT

Until now, there is no radical method of treating children with cerebral palsy, which allows us to consider scientific research in this direction reasonable and promising.

The aim of the research: to study the effect of exercises on the mini-simulator “Kinesioplatform-swing” with biofeedback on the indicators of motor skills in children with spastic cerebral palsy.

Materials and methods. We conducted an open, non-randomized, prospective, comparative, controlled study in pairs (each participant in the main group corresponds to a participant in the control group). The study involved 53 patients aged 4–12 years with cerebral palsy: the intervention group (group 1: n = 27 (13 boys, 14 girls)) and the control group (group 2: n = 26 (11 boys, 15 girls)), comparable in terms of gender, age and severity of movement disorders. Characteristics of the medical intervention: group 1 – botulinum toxin type A (BTA, for exercising against the background of relative muscular normotonus) + exercise therapy + exercises on the mini-simulator “Kinesioplatform-swing” with biofeedback (BFB); group 2 – BTA + exercise therapy. Duration of the study: 2019–2020. The difference between groups in terms of motor skills on the day of hospitalization and after completion of the training program (10 sessions each) was determined. Motor skills were assessed according to the GMFM-66/88 (Gross Motor Function Measure) table using the “Scales for measuring global motor functions”.

Results. The inclusion of additional exercises on the mini-simulator “Kinesioplatform-swing” with biofeedback in the rehabilitation of patients with movement disorders with spastic cerebral palsy (BTA + exercise therapy) in comparison with the control group. However, the question of the long-term effects of such training remains open and requires further study.

Key words: cerebral spastic infantile paralysis, rehabilitation, botulinum therapy, physical exercises, biofeedback devices

Received: 23.04.2021
Accepted: 17.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Bugun O.V., Mashanskaya A.V., Atalyan A.V., Mikhnovich V.I., Belogorova T.A., Vlasenko A.V., Minulin V.R., Prokhorova Zh.V. Comprehensive rehabilitation of patients with movement disorders with spastic forms of cerebral palsy. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 82-91. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.9

ОБОСНОВАНИЕ

Детский церебральный паралич (ДЦП) занимает первое место в структуре детской инвалидности по неврологическому профилю [1, 2]. По данным зарубежных исследований, распространённость этого заболевания в педиатрической популяции варьирует в диапазоне от 2 до 5 случаев на 1000 (в среднем 2,5 на 1000 родов) [3, 4]. Отечественные учёные приводят сопоставимые данные: распространённость ДЦП в России составляет 2,2–3,3 случая на 1000 родов [5–7]. Количество детей с этой тяжёлой патологией значительно возросло в последние годы [8].

Именно поэтому разработка реабилитационных программ, основанных на новых технологиях для индивидуализированной коррекции двигательных нарушений у детей с ДЦП, и быстрая их трансляция в практику являются актуальным направлением инновационных исследований в современной педиатрии [9–11].

Основной задачей нейрореабилитации пациентов с ДЦП является восстановление функции движения [12, 13]. Рациональным представляется комплексное применение медикаментозных средств [14, 15] и методов физической реабилитации [16], что часто определяет потенцирование лечебных эффектов [17, 18]. Для разработки оптимальных сочетаний методов восстановительного лечения, определения параметров реабилитационных процедур необходим анализ сравнительной эффективности и оценки непосредственных и отдалённых результатов применения лечебных реабилитационных комплексов, что требует проведения научных исследований [19, 20].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить влияние упражнений на мини-тренажёре «Кинезиоплатформа-качели» с биологической обратной связью на показатели моторных навыков у детей со спастическими формами ДЦП.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое нерандомизированное проспективное сравнительное контролируемое исследование в парах (каждому участнику основной группы соответствует участник в контрольной группе).

После проведённого первичного обследования, включающего клиничко-анамнестическое, неврологическое исследование, все пациенты были разделены на две группы по принципу «случай-пара».

Объектом исследования были 53 пациента в возрасте 4–12 лет с ДЦП, из них 27 детей вошли в основную группу и 26 детей в контрольную. На старте исследования группы были сопоставимы по полу, возрасту, клинической симптоматике, тяжести двигательных нарушений. Оценка степени двигательных нарушений проводилась по качественной классификации боль-

ших моторных функций (GMFCS, Gross Motor Function Classification System).

Критерии соответствия

Критерии включения:

- возраст детей от 4 до 12 лет;
- информированное добровольное согласие на участие в исследовании;
- спастические формы ДЦП.

Критерии не включения:

- последствия тяжёлых черепно-мозговых травм и нейроинфекций;
- врождённые пороки развития головного мозга с выраженным неврологическим дефицитом;
- прогрессирующие нервно-мышечные заболевания;
- хромосомные и наследственные заболевания;
- умеренная или тяжёлая умственная отсталость;
- судорожные приступы в анамнезе;
- наличие медицинских противопоказаний для проведения ботулинотерапии и ЛФК – острые (включая инфекционные) или обострение хронических заболеваний на момент госпитализации.

Критерии исключения из исследования:

- обострение сопутствующей патологии, инфекционные заболевания;
- побочные эффекты применяемых лекарственных препаратов;
- неудовлетворительная переносимость нагрузки (жалобы на плохое самочувствие, боли в мышцах, суставах).

Условия проведения

Отбор пациентов для участия в исследовании проводили в период с января 2019 г. по декабрь 2020 г. из числа больных со спастическими формами ДЦП, госпитализированных в отделение неврологии клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (НЦ ПЗСРЧ, Иркутск).

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования была ограничена временем госпитализации пациентов в отделение неврологии клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ – 12 дней. В первый день госпитализации и в день выписки после проведения программы тренировок (по 10 занятий с обязательным перерывом в выходные дни) оценивали различие групп по показателям моторных навыков.

Описание медицинского вмешательства

Пациентам основной и контрольной группы в день госпитализации были проведены инъекции БТА по протоколу [21, 22].

Пациенты контрольной группы после инъекций БТА занимались ЛФК (контроль выполнения – Литвинцева О.М., врач ЛФК клиники ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ). Занятия ЛФК проводились со второго дня госпитализации, через 1 ч после завтрака (после 9:30), всего 10 занятий с перерывом в выходные дни. Программа занятия ЛФК включала упражнения, направленные на координацию, баланс, силу, по программе для детей с церебральным параличом.

Задачи кинезотерапии: улучшение подвижности в суставах; уменьшение гипертонуса; стабилизация опороспособности; повышение работоспособности организма; обучение правильному дыханию; восстановление

двигательной активности; воспитание схемы тела (позы) и осанки; обучение жизненно-необходимым и прикладным навыкам; тренировка системы равновесия [23].

Пациенты в группе экспериментального вмешательства занимались ЛФК по протоколу контрольной группы. Дополнительно выполнялись упражнения на мини-тренажёре «Кинезиоплатформа-качели» с биологической обратной связью. На подвижной платформе с встроенным датчиком движения (разработчик – ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ) пациент выполнял игровое задание, представленное на экране монитора. Такие физические упражнения позволяют выработать уверенную опору и чувство равновесия у детей с нарушенной проприоцепцией (мышечно-суставное чувство) при ДЦП.

Исходы исследования

Основной исход исследования: различие групп по показателям моторных навыков в день госпитализации и после завершения программы тренировок (по 10 занятий).

Анализ в подгруппах

Анализ в подгруппах не проводился ввиду малого размера выборки.

Методы регистрации исходов

Анализ количественных показателей моторных функций в группе контроля и основной группе был проведён по стандартизированной таблице GMFM-66/88 (Gross Motor Function Measure 66/88) [24] с использованием «Шкал измерения глобальных моторных функций» по 5 разделам до и после лечения. Международный стандарт оценки моторных функций пациентов с ДЦП (GMFM-66/88) состоит из 88 заданий, объединённых в блоки А, Б, В, Г, Д. Каждое задание в блоке оценивается в баллах от 0 (отсутствие попытки выполнения задания) до 3 баллов (полное выполнение заданий). Блок А – положение лёжа и повороты (заданий – 17, максимальный бал – 51); Б – положение сидя (заданий – 20, максимальный бал – 60); В – ползание и положение на коленях (заданий – 14, максимальный бал – 42); Г – положение стоя (заданий – 13, максимальный бал – 39); Д – ходьба, бег и прыжки (заданий – 24, максимальный бал – 72). Задания постепенно усложняются от блока А к блоку Д. По результатам анализа по таблице GMFM-66/88 определялся суммарный коэффициент: сумма баллов каждого раздела в процентах, разделённая на 5. Разность суммарного коэффициента до и после лечения характеризует потенциальные возможности пациента.

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. Информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных получено непосредственно у законных представителей пациентов (родители или опекуны) в возрасте < 15 лет в день госпитализации.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Для проведения статистической обработки материала использовали пакет прикладных программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Для количественных признаков использовали: среднее (M) и среднеквадратичное отклонение (SD), если распределение признака близко к нор-

мальному закону, в противном случае – медиану (Me) и 25-й; 75-й процентиля. Сравнения непрерывных переменных в независимых группах проводили с применением параметрического t -критерия Стьюдента и непараметрического U -критерия Манна – Уитни, в случае связанных выборок были использованы параметрический t -критерий для связанных выборок и непараметрический W -критерий Вилкоксона. В случаях категориальных переменных использовали критерии Пирсона χ^2 , χ^2 с поправкой Йетса и односторонний критерий Фишера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего оценены с учётом критериев соответствия 53 ребёнка. Распределены в основную группу 27 человек, в контрольную группу – 26. Завершили программу исследования 53 пациента.

Характеристика групп сравнения

Пациенты, рандомизированные в основную и контрольную группы, на старте исследования были сопоставимы по полу и тяжести двигательных нарушений GMFCS (табл. 1–2).

ТАБЛИЦА 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕТЕЙ ПО ПОЛУ, n (%)

TABLE 1

DISTRIBUTION OF CHILDREN BY GENDER, n (%)

Пол	Контрольная группа ($n = 26$)	Основная группа ($n = 27$)	p^*
Девочки	15 (57,7 %)	14 (51,9 %)	0,669
Мальчики	11 (42,3 %)	13 (48,1 %)	

ТАБЛИЦА 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ (GMFCS), n (%)

TABLE 2

DISTRIBUTION OF PATIENTS BY SEVERITY OF MOTOR DISORDERS (GMFCS), n (%)

Нарушения по GMFCS	Контрольная группа ($n = 26$)	Основная группа ($n = 27$)	p^1
Степень выраженности 1	1 (3,8 %)	1 (3,7 %)	0,9999
Степень выраженности 2	14 (53,8 %)	12 (44,4 %)	0,4936 ¹
Степень выраженности 3	5 (19,2 %)	9 (33,3 %)	0,3939 ²
Степень выраженности 4	5 (19,23 %)	5 (18,52 %)	0,6109 ³
Степень выраженности 5	1 (3,84 %)	0 (0 %)	0

Примечание. Статистически значимые различия в группах с учётом критериев: ¹ – χ^2 Пирсона; ² – χ^2 с поправкой Йетса; ³ – односторонний критерий Фишера.

Основные результаты исследования

При сравнении показателей моторных функций по блокам и суммарному коэффициенту до лечения статистически значимых различий не было зарегистрировано. После курса комплексной реабилитации положительная динамика показателей была выявлена в контрольной и основной группе с постепенным убыванием от блока А к последующим, с усложнением заданий; лучшая динамика показателей отмечалась в основной группе в блоках В, Г, и суммарном коэффициенте, но без статистически значимых различий с контрольной группой (табл. 3).

ТАБЛИЦА 4

АНАЛИЗ РАЗНОСТИ СУММАРНОГО КОЭФФИЦИЕНТА МЕЖДУ КОНТРОЛЬНОЙ И ОСНОВНОЙ ГРУППОЙ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, $M \pm \sigma$

TABLE 4

ANALYSIS OF THE DIFFERENCE IN THE TOTAL COEFFICIENT BETWEEN THE CONTROL AND THE MAIN GROUP BEFORE AND AFTER TREATMENT, $M \pm \sigma$

Показатель	Контрольная группа (n = 26)	Основная группа (n = 27)	p
Изменение разности суммарного коэффициента моторных функций	5,446 $\pm$ 2,65	6,666 $\pm$ 2,67	0,100

Разность между суммарными коэффициентами до и после лечения выше в основной группе, что, воз-

можно, отражает положительную тенденцию моторных навыков у пациентов на фоне проводимой терапии с использованием упражнений на тренировку равновесия на «Кинезиоплатформе-качели».

В основной группе при количественной оценке моторных функций после лечения процент выполнения заданий был выше в основной группе в блоках А, Б, В и Г, что демонстрирует рисунок 1. При оценке заданий в блоке Д (ходьба, бег, прыжки) различий между основной и контрольной группой нет. По суммарному коэффициенту тенденция улучшения моторных навыков выше в основной группе.

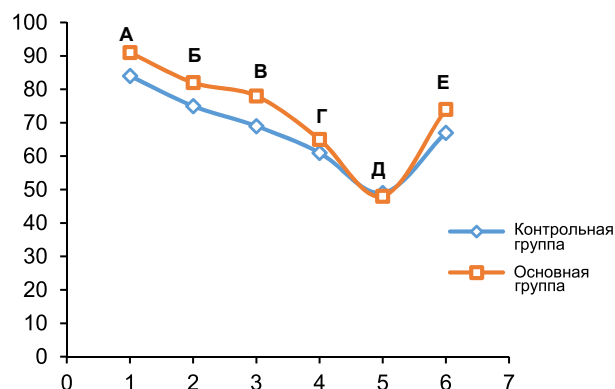


РИС. 1.

Показатели моторных функций по блокам в основной и контрольной группах после лечения: А, Б, В, Г, Д – блоки шкалы GMFM; Е – суммарный коэффициент выполненных заданий

FIG. 1. Indicators of motor functions by blocks in the main and control groups after treatment: А, Б, В, Г, Д – blocks of the GMFM scale; Е – total coefficient of completed tasks

ТАБЛИЦА 3

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МОТОРНЫХ ФУНКЦИЙ (GMFM) ПО БЛОКАМ ДО И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ, $M \pm \sigma$

Показатели	Период	Контрольная группа (n = 26)	Основная группа (n = 27)	p
А	исходно	79 $\pm$ 18,4	85 $\pm$ 11,4	0,137
	после лечения	84 $\pm$ 15,6	91 $\pm$ 8,5	0,041*
Б	исходно	69 $\pm$ 27,1	76 $\pm$ 16,3	0,266
	после лечения	75 $\pm$ 25,9	82 $\pm$ 16,6	0,228
В	исходно	63 $\pm$ 30,3	70 $\pm$ 23,4	0,385
	после лечения	69 $\pm$ 29,2	77 $\pm$ 21,8	0,237
Г	исходно	55 $\pm$ 30,3	56 $\pm$ 24,8	0,804
	после лечения	60 $\pm$ 30,9	65 $\pm$ 26,2	0,609
Д	исходно	43 $\pm$ 30,2	42 $\pm$ 24,4	0,903
	после лечения	48 $\pm$ 31,1	48 $\pm$ 26,5	0,948
Суммарный коэффициент	исходно	62 $\pm$ 25,9	66 $\pm$ 18,1	0,432
	после лечения	67 $\pm$ 24,7	73 $\pm$ 17,9	0,310

Примечание. Статистически значимые межгрупповые изменения после лечения выявлены только в блоке А ($p = 0,041$).

TABLE 3

COMPARATIVE ANALYSIS OF MOTOR FUNCTION INDICATORS (GMFM) BY BLOCKS BEFORE AND AFTER TREATMENT, $M \pm \sigma$

Наличие положительной динамики в обеих группах с более выраженной тенденцией в основной группе, но не достигающей статистической значимости, может объясняться как хорошей динамикой на проводимое комплексное лечение в контрольной группе, так и небольшой выборкой пациентов, не позволившей выявить статистически значимые различия.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основных результатов исследования

Включение в реабилитацию пациентов с двигательными нарушениями при спастических формах ДЦП (БТА + ЛФК) дополнительных упражнений на мини-тренажёре «Кинезиоплатформа-качели» с БОС показало положительную динамику моторных навыков по шкале GMFM-66/88 в блоке А (положение лёжа и повороты) в сравнении с контрольной группой.

Обсуждение основного результата исследования

Новые терапевтические подходы в реабилитации детей с тяжёлыми двигательными нарушениями нуждаются в научной оценке. Обзор ранее опубликованных исследований показал, что ботулинотерапия [25] и физические упражнения как планируемая, структурированная и повторяющаяся деятельность – основные компоненты программ реабилитации детей со спастическими формами ДЦП [26, 27].

В то же время предпринимаются попытки повышения эффективности тренировки с использованием дополнительных девайсов для уменьшения двигательных ограничений у детей с ДЦП. Так, К.М. Almeida et al. в систематическом обзоре оценивают потенциальные преимущества антигравитационных костюмов у детей с ДЦП [28].

На дополнительные преимущества вибротерапии в реабилитации пациентов с ДЦП, такие, как улучшение скорости ходьбы и функции стояния, указывают в недавнем обзоре M. Saquetto et al. [29].

Кроме этого, активно изучаются возможные преимущества комплексных программ с использованием акватерапии [30] и иппотерапии [31]. Авторы указывают на отсутствие единых стандартов проведения процедур, в то же время отмечают позитивное влияние на моторные функции и индивидуальную адаптацию к потребностям каждого пациента с церебральным параличом [32].

В последние годы количество научных публикаций на тему преимуществ робототехники в реабилитации пациентов с ДЦП увеличилось в разы [33]. Закономерно, что целью таких реабилитационных программ является повышение мобильности лиц с двигательными нарушениями. Полученные нами данные соотносятся с результатами ранее проведённых исследований. Так, на преимущества использования принципа биологической обратной связи при сравнении показателей моторных функций, оценённых по шкале GMFM, указывают L. Lobato Garcia et al. [34].

К сожалению, до настоящего времени единого радикального способа лечения детей с двигательными нарушениями не существует, что позволяет считать науч-

ные исследования в этом направлении обоснованными и перспективными [35, 36].

Ограничения исследования

Различия в эффективности ранее проведённых исследований комплексных реабилитационных программ детей с ДЦП могут быть связаны с различиями в дизайне исследования, характеристиках участников и функциональном уровне, размере выборки, интенсивности и продолжительности проводимой терапии [36–38].

Полученные нами результаты согласуются с гипотезой о том, что комплексные реабилитационные программы более эффективны у детей с GMFCS I–II [39–41].

Однако, к сожалению, объём выборки нашего исследования был слишком мал, что не позволило нам проанализировать эффективность реабилитационной программы в контексте принадлежности пациента к определённому функциональному классу GMFCS.

Дальнейшее исследование оправдано при больших размерах выборки для изучения изменений общей двигательной функции в соответствии с уровнем GMFCS.

С другой стороны на показатели моторных функций влияют личные факторы. Возможно тренировки с БОС-терапией повышают мотивацию и готовность ребёнка к участию в тренировке.

Мы не выявили разницы в среднем возрасте между группами. Возраст, вероятно, влияет на улучшение моторных функций, так как дети младшего возраста могут иметь более высокий реабилитационный потенциал. Необходимо изучение влияния возраста на эффективность реабилитационных программ.

Ещё одним ограничением нашего исследования является то, что мы не контролировали социально-экономический статус, уровень интеллекта. Каждый из этих факторов теоретически мог повлиять на результаты.

К ограничениям этого исследования можно отнести отсутствие катамnestического наблюдения, поскольку результаты должны оцениваться с точки зрения устойчивости положительных эффектов. Дальнейшие исследования необходимы для оценки эффективности использования «Кинезиоплатформы-качели» в качестве терапевтического вмешательства для улучшения двигательных навыков у детей со спастическими формами ДЦП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До настоящего времени нет единого радикального способа лечения детей с ДЦП, вместе с тем целенаправленно изучаются возможные преимущества комплексных программ, в том числе с использованием медицинских аппаратов с биологической обратной связью. Повышение мобильности пациентов – основная цель таких программ. В нашем исследовании включение в реабилитацию пациентов со спастическими формами ДЦП дополнительных упражнений на мини-тренажёре с БОС показало положительную динамику моторных навыков по шкале GMFM-66/88 в блоке А (положение лёжа и повороты) в сравнении с контрольной группой. Возможно, что упражнения на тренировку равновесия на «Ки-

незиоплатформе-качели» обладают реабилитационным потенциалом у детей с ДЦП. Однако остаётся открытым вопрос о долгосрочных эффектах таких тренировок, что требует дальнейшего изучения.

Финансирование

Работа выполнена в рамках госзадания ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Выражение признательности

Авторы статьи выражают признательность О.М. Литвинцевой за участие в разработке комплекса лечебной физкультуры и подборе физических упражнений, а также за помощь в проведении анализа и интерпретации результатов GMFM.

ЛИТЕРАТУРА

- Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin JP, Damiano DL, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82
- Prosser LA, Pierce SR, Dillingham TR, Bernbaum JC, Jawad AF. iMOVE: Intensive Mobility training with Variability and Error compared to conventional rehabilitation for young children with cerebral palsy: the protocol for a single blind randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2018; 18(1): 329. doi: 10.1186/s12887-018-1303-8
- Vitrikas K, Dalton H, Breish D. Cerebral palsy: An overview. *Am Fam Physician*. 2020; 101(4): 213-220.
- Michael-Asalu A, Taylor G, Campbell H, Lelea LL, Kirby RS. Cerebral palsy: Diagnosis, epidemiology, genetics, and clinical update. *Adv Pediatr*. 2019; 66: 189-208. doi: 10.1016/j.yapd.2019.04.002
- Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Намазова-Баранова Л.С., Терлецкая Р.Н. *Состояние здоровья детей в современной России*; 2-е изд., доп. М.: ООО Изд-во «Педиатр»; 2020.
- Мыльникова И.В., Кузьмина М.В., Туров В.М. Комплексная оценка потерь здоровья детского и подросткового населения Иркутской области. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(10): 1135-1140. doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1135-1140
- Зелинская Д.И., Терлецкая Р.Н. *Инвалидность детского населения России (современные правовые и медико-социальные процессы)*. М.: Изд-во «Юрайт»; 2019.
- Кондакова Н.А., Нацун Л.Н. Инвалидность детского населения как медико-социальная проблема. *Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта*. 2019; 4(15): 285-296.
- Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines A, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020; 20(2): 3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z
- Graham D, Paget SP, Wimalasundera N. Current thinking in the health care management of children with cerebral palsy. *Med J Aust*. 2019; 210(3): 129-135. doi: 10.5694/mja2.12106
- Бердина О., Михнович В., Белогорова Т., Власенко А., Большакова С., Бугун О., и др. Реабилитация детей со спастическими формами ДЦП (новые технологии). *Врач*. 2019; 30(9): 52-56. doi: 10.29296/25877305-2019-09-10
- Nicolini-Panisson RD, Tedesco AP, Folle MR, Donadio MV. Selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy: Selection criteria and postoperative physical therapy protocols. *Rev Paul Pediatr*. 2018; 36(1): 9. doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;1;00005
- Галкина Л.С. Особенности применения физических упражнений у детей с двигательными нарушениями и нарушением функции опоры. *Детская и подростковая реабилитация*. 2019; 4(40): 21.
- Blumetti FC, Belloti JC, Tamaoki MJ, Pinto JA. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 10(10): CD001408. doi: 10.1002/14651858.CD001408.pub2
- Клочкова О.А., Куренков А.Л. Выбор целей и приоритетов ботулинотерапии у пациентов с детским церебральным параличом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(2): 118-124. doi: 10.17116/jnevro201911902118
- Османов Э.А., Ларина Н.В., Власенко С.В., Голубова Т.Ф., Марусич И.И., Кушнир Г.М. Особенности санаторно-курортной реабилитации тяжёлых форм спастических двигательных расстройств у больных детским церебральным параличом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019; 119(6): 47-52. doi: 10.17116/jnevro201911906147
- Власенко С.В., Голубова Т.Ф., Марусич И.И., Ларина Н.В., Пономаренко Е.Н. Комплексная санаторно-курортная реабилитация больных ДЦП со спастической диплегией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118(7): 40-44. doi: 10.17116/jnevro20181187140
- Chiu HC, Ada L. Constraint-induced movement therapy improves upper limb activity and participation in hemiplegic cerebral palsy: A systematic review. *J Physiother*. 2016; 62(3): 130-137. doi: 10.1016/j.jphys.2016.05.013
- Ryan JM, Cassidy EE, Noorduyn SG, O'Connell NE. Exercise interventions for cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6(6): CD011660. doi: 10.1002/14651858.CD011660.pub2
- Дейнеко В.В., Крысюк О.Б., Сафонов Л.В., Шурыгин С.Н. Современные возможности и прогноз физической реабилитации детей с церебральным параличом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(6): 88-91. doi: 10.17116/jnevro202012006188
- Куренков А.Л., Клочкова О.А., Змановская В.А., Фальковский И.В., Кенис В.М., Владыкина Л.Н., и др. Первый российский консенсус по применению многоуровневых инъекций abobotulinumtoxin A при лечении спастических форм детского церебрального паралича. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116(11): 121-130. doi: 10.17116/jnevro2016116111121-130
- Змановская В.А., Левитина Е.В., Кашуба Е.В., Рудзевич И.Л., Бунькова С.А. Комплексная реабилитация детей с детским церебральным параличом. *Университетская медицина Урала*. 2018; 4(15): 8-10.
- Бийкузиева А.А., Шарипов У.А. Комплекс лечебной физкультуры и кинезиотерапии в реабилитации детей с детским церебральным параличом. *Развитие и актуальные вопросы современной науки*. 2019; 3(22): 41-43.
- Koca K, Yıldız C, Yurttaş Y, Balaban B, Hazneci B, Bilgiç S, et al. Serebral palsili çocuklarda çok seviyeli ortopedik cerrahi tedavinin sonuçları [Outcomes of multilevel orthopedic surgery

in children with cerebral palsy]. *Eklemler Hastalik Cerrahisi*. 2011; 22(2): 69-74. (In Turkish).

25. Куренков А.Л., Фисенко Д.А., Кузенкова Л.М., Черников В.В., Литвак Ф.Г., Ашрафова У.Ш., и др. Эффективность сочетанного применения ботулинотерапии и функциональной электрической стимуляции у амбулаторных пациентов со спастическими формами детского церебрального паралича. *Неврологический журнал им. Л.О. Бадаляна*. 2020; 1(2): 80-90. doi: 10.17816/2686-8997-2020-1-2-80-90

26. Ryan JM, Lavelle G, Theis N, Noorkoiv M, Kilbride C, Korff T, et al. Progressive resistance training for adolescents with cerebral palsy: The STAR randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. 2020; 62(11): 1283-1293. doi: 10.1111/dmcn.14601

27. van Vulpen LF, de Groot S, Rameckers E, Becher JG, Dallmeijer AJ. Improved walking capacity and muscle strength after functional power-training in young children with cerebral palsy. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017; 31(9): 827-841. doi: 10.1177/1545968317723750

28. Almeida KM, Fonseca ST, Figueiredo PRP, Aquino AA, Mancini MC. Effects of interventions with therapeutic suits (clothing) on impairments and functional limitations of children with cerebral palsy: A systematic review. *Braz J Phys Ther*. 2017; 21(5): 307-320. doi: 10.1016/j.bjpt.2017.06.009

29. Saquetto M, Carvalho V, Silva C, Conceição C, Gomes-Neto M. The effects of whole body vibration on mobility and balance in children with cerebral palsy: A systematic review with meta-analysis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2015; 15(2): 137-144.

30. Muñoz-Blanco E, Merino-Andrés J, Aguilar-Soto B, García YC, Puente-Villalba M, Pérez-Corrales J, et al. Influence of aquatic therapy in children and youth with cerebral palsy: A qualitative case study in a special education school. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(10): 3690. doi: 10.3390/ijerph17103690

31. Mendizábal Alonso P. Intervenciones fisioterápicas mediante hipoterapia en el tratamiento de la parálisis cerebral infantil. Revisión bibliográfica [Physiotherapy interventions through hippotherapy in the treatment of cerebral palsy. A literature review]. *Rehabilitacion (Madr)*. 2020; 54(2): 96-106. (In Spanish). doi: 10.1016/j.rh.2019.11.003

32. Федорова И.Н., Чуриков Е.Д. Адаптивная верховая езда как средство реабилитации детей 7-14 лет со спастической формой детского церебрального паралича. *Современные вопросы биомедицины*. 2019; 3(1-6): 55-62.

33. Berdina ON, Bairova TA, Rychkova LV, Sheptunov SA. The pediatric robotic-assisted rehabilitation complex for children and adolescents with cerebral palsy: Background and product design. *Quality Management, Transport and Information Security, Information Technologies (IT and QM and IS 2017): Proceedings of the International Conference*. St. Petersburg; 2017: 360-363. doi: 10.1109/ITMQIS.2017.8085834

34. Lobato García L, González González Y, Da Cuña Carrera I, Alonso Calvete A. Beneficios de la robótica en la rehabilitación de la marcha en la parálisis cerebral: una revisión sistemática [Benefits of robotics in gait rehabilitation in cerebral palsy: A systematic review]. *Rehabilitacion (Madr)*. 2020; 54(2): 128-136. (In Spanish). doi: 10.1016/j.rh.2020.01.004

35. Бердина О.Н., Михнович В.И., Белогорова Т.А., Влащенко А.В., Большакова С.Е., Бугун О.В., и др. Эффективные возможности применения роботизированной биомеханоте-

рапии в реабилитации пациентов с детским церебральным параличом. *Фарматека*. 2018; 55: 54-57.

36. Sorsdahl AB, Moe-Nilssen R, Kaale HK, Rieber J, Strand LI. Change in basic motor abilities, quality of movement and everyday activities following intensive, goal-directed, activity-focused physiotherapy in a group setting for children with cerebral palsy. *BMC Pediatr*. 2010; 10: 26. doi: 10.1186/1471-2431-10-26

37. Gimigliano F. Are exercise interventions effective in patients with cerebral palsy? A Cochrane Review summary with commentary. *Dev Med Child Neurol*. 2020; 62(1): 18-20. doi: 10.1111/dmcn.14400

38. Butler E, Greve K. Commentary on "Stretching and progressive resistance exercise in children with cerebral palsy: A randomized controlled trial". *Pediatr Phys Ther*. 2019; 31(3): 271. doi: 10.1097/PEP.0000000000000623

39. van Vulpen LF, de Groot S, Rameckers E, Becher JG, Dallmeijer AJ. Improved walking capacity and muscle strength after functional power-training in young children with cerebral palsy. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017; 31(9): 827-841. doi: 10.1177/1545968317723750

40. Alotaibi M, Long T, Kennedy E, Bavishi S. The efficacy of GMFM-88 and GMFM-66 to detect changes in gross motor function in children with cerebral palsy (CP): A literature review. *Disabil Rehabil*. 2014; 36(8): 617-627. doi: 10.3109/09638288.2013.805820

41. Liang X, Tan Z, Yun G, Cao J, Wang J, Liu Q, et al. Effectiveness of exercise interventions for children with cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med*. 2021; 53(4): jrm00176. doi: 10.2340/16501977-2772

REFERENCES

1. Graham HK, Rosenbaum P, Paneth N, Dan B, Lin JP, Damiano DL, et al. Cerebral palsy. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2: 15082. doi: 10.1038/nrdp.2015.82

2. Prosser LA, Pierce SR, Dillingham TR, Bernbaum JC, Jawad AF. iMOVE: Intensive Mobility training with Variability and Error compared to conventional rehabilitation for young children with cerebral palsy: the protocol for a single blind randomized controlled trial. *BMC Pediatr*. 2018; 18(1): 329. doi: 10.1186/s12887-018-1303-8

3. Vitrikas K, Dalton H, Breish D. Cerebral palsy: An overview. *Am Fam Physician*. 2020; 101(4): 213-220.

4. Michael-Asalu A, Taylor G, Campbell H, Lelea LL, Kirby RS. Cerebral palsy: Diagnosis, epidemiology, genetics, and clinical update. *Adv Pediatr*. 2019; 66: 189-208. doi: 10.1016/j.yapd.2019.04.002

5. Baranov AA, Al'bickij VYu, Namazova-Baranova LS, Terleckaya RN. *The state of children's health in modern Russia*. Moscow: Pediatr; 2020. (In Russ.).

6. Mylnikova IV, Kuzmina MV, Turov VM. Complex assessment of loss of health of children's and adolescent population of the Irkutsk region. *Hygiene and Sanitation*. 2019; 98(10): 1135-1140. (In Russ.). doi: 10.18821/0016-9900-2019-98-10-1135-1140

7. Zelinskaya DI, Terleckaya RN. *Disability of the children's population of Russia (modern legal and medical-social processes)*. Moscow: Yurayt; 2019: 194 p. (In Russ.).

8. Kondakova NA, Nacun LN. Disability of the child population as a medical and social problem. *Health, Physical Culture and Sports*. 2019; 4(15): 285-296. (In Russ.).

9. Novak I, Morgan C, Fahey M, Finch-Edmondson M, Galea C, Hines A, et al. State of the Evidence Traffic Lights 2019: Systematic review of interventions for preventing and treating children with cerebral palsy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020; 20(2): 3. doi: 10.1007/s11910-020-1022-z
10. Graham D, Paget SP, Wimalasundera N. Current thinking in the health care management of children with cerebral palsy. *Med J Aust*. 2019; 210(3): 129-135. doi: 10.5694/mja2.12106
11. Berdina O, Mikhnovich V, Belogorova T, Vlasenko A, Bolshakova S, Bugun O, et al. Rehabilitation of children with spastic forms of cerebral palsy (new technologies). *Vrach*. 2019; 30(9): 52-56. (In Russ.). doi: 10.29296/25877305-2019-09-10
12. Nicolini-Panisson RD, Tedesco AP, Folle MR, Donadio MVF. Selective dorsal rhizotomy in cerebral palsy: Selection criteria and postoperative physical therapy protocols. *Rev Paul Pediatr*. 2018; 36(1): 9. doi: 10.1590/1984-0462/2018;36;1;00005
13. Galkina LS. Features of the use of physical exercises in children with motor disorders and impaired support function. *Child and Adolescent Rehabilitation*. 2019; 4(40): 21. (In Russ.).
14. Blumetti FC, Belloti JC, Tamaoki MJ, Pinto JA. Botulinum toxin type A in the treatment of lower limb spasticity in children with cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 10(10): CD001408. doi: 10.1002/14651858.CD001408.pub2
15. Klochkova OA, Kurenkov AL. Choosing the goals and priorities of botulinum therapy in patients with cerebral palsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(2): 118-124. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro2019119021118
16. Osmanov EA, Larina NV, Vlasenko SV, Golubova TF, Marusich II, Kushnir GM. Features of sanatorium-resort rehabilitation of severe forms of spastic motor disorders in patients with cerebral palsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019; 119(6): 47-52. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911906147
17. Vlasenko SV, Golubova TF, Marusich II, Larina NV, Pomarenko EN. Complex sanatorium-resort rehabilitation of patients with cerebral palsy with spastic diplegia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 118(7): 40-44. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181187140
18. Chiu HC, Ada L. Constraint-induced movement therapy improves upper limb activity and participation in hemiplegic cerebral palsy: A systematic review. *J Physiother*. 2016; 62(3): 130-137. doi: 10.1016/j.jphys.2016.05.013
19. Ryan JM, Cassidy EE, Noorduyn SG, O'Connell NE. Exercise interventions for cerebral palsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6(6): CD011660. doi: 10.1002/14651858.CD011660.pub2
20. Dejneko VV, Krysyuk OB, Safonov LV, Shurygin SN. Modern possibilities and prognosis of physical rehabilitation of children with cerebral palsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020; 120(6): 88-91. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202012006188
21. Kurenkov AL, Klochkova OA, Zmanovskaya VA, Fal'kovskij IV, Kenis VM, Vladykina LN, et al. The First Russian Consensus on the multilevel Abobotulinumtoxin A injections in spastic forms of cerebral palsy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116(11): 121-130. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201611611121-130
22. Zmanovskaya VA, Levitina EV, Kashuba EV, Rudzevich IL, Bunkova SA. Comprehensive rehabilitation of children with cerebral palsy. *University Medicine of the Urals*. 2018; 4(15): 8-10. (In Russ.).
23. Biykuziyeva AA, Sharipov UA. Complex of medical and physical culture and kinesiotherapy in rehabilitation of children with children's cerebral paralytic. *Razvitie i aktual'nye voprosy sovremennoy nauki*. 2019; 3(22): 41-43. (In Russ.).
24. Koca K, Yıldız C, Yurttaş Y, Balaban B, Hazneci B, Bilgiç S, et al. Serebral palsili çocuklarda çok seviyeli ortopedik cerrahi tedavinin sonuçları [Outcomes of multilevel orthopedic surgery in children with cerebral palsy]. *Eklem Hastalık Cerrahisi*. 2011; 22(2): 69-74. (In Turkish).
25. Kurenkov AL, Fisenko DA, Kuzenkova LM, Chernikov VV, Litvak FG, Ashrafova US, et al. The effectiveness of the combined use of botulinum toxin therapy and functional electrical stimulation in ambulatory patients with spastic forms of cerebral palsy. *L.O. Badalyan Neurological Journal*. 2020; 1(2): 80-90. (In Russ.). doi: 10.17816/2686-8997-2020-1-2-80-90
26. Ryan JM, Lavelle G, Theis N, Noorkoiv M, Kilbride C, Korff T, et al. Progressive resistance training for adolescents with cerebral palsy: The STAR randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol*. 2020; 62(11): 1283-1293. doi: 10.1111/dmcn.14601
27. van Vulpen LF, de Groot S, Rameckers E, Becher JG, Dallmeijer AJ. Improved walking capacity and muscle strength after functional power-training in young children with cerebral palsy. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017; 31(9): 827-841. doi: 10.1177/1545968317723750
28. Almeida KM, Fonseca ST, Figueiredo PRP, Aquino AA, Mancini MC. Effects of interventions with therapeutic suits (clothing) on impairments and functional limitations of children with cerebral palsy: A systematic review. *Braz J Phys Ther*. 2017; 21(5): 307-320. doi: 10.1016/j.bjpt.2017.06.009
29. Saquetto M, Carvalho V, Silva C, Conceição C, Gomes-Neto M. The effects of whole body vibration on mobility and balance in children with cerebral palsy: A systematic review with meta-analysis. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2015; 15(2): 137-144.
30. Muñoz-Blanco E, Merino-Andrés J, Aguilar-Soto B, García YC, Puente-Villalba M, Pérez-Corrales J, et al. Influence of aquatic therapy in children and youth with cerebral palsy: A qualitative case study in a special education school. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17(10): 3690. doi: 10.3390/ijerph17103690
31. Mendizábal Alonso P. Intervenciones fisioterápicas mediante hipoterapia en el tratamiento de la parálisis cerebral infantil. Revisión bibliográfica [Physiotherapy interventions through hippotherapy in the treatment of cerebral palsy. A literature review]. *Rehabilitacion (Madr)*. 2020; 54(2): 96-106. (In Spanish). doi: 10.1016/j.rh.2019.11.003
32. Fedorova IN, Churikov ED. Adaptive riding as a means of rehabilitation of children 7-14 years old with spastic form of cerebral palsy. *Modern Issues of Biomedicine*. 2019; 3(1(6)): 55-62. (In Russ.).
33. Berdina ON, Bairova TA, Rychkova LV, Sheptunov SA. The pediatric robotic-assisted rehabilitation complex for children and adolescents with cerebral palsy: Background and product design. *Quality Management, Transport and Information Security, Information Technologies (IT and QM and IS 2017): Proceedings of the International Conference*. St. Petersburg, 2017; 360-363. doi: 10.1109/ITMQIS.2017.8085834
34. Lobato Garcia L, González González Y, Da Cuña Carrera I, Alonso Calvete A. Beneficios de la robótica en la rehabilitación de la marcha en la parálisis cerebral: una revisión sistemática [Benefits of robotics in gait rehabilitation in cerebral palsy: A systematic

review]. *Rehabilitacion (Madr)*. 2020; 54(2): 128-136. (In Spanish). doi: 10.1016/j.rh.2020.01.004

35. Berdina ON, Mihnovich VI, Belogorova TA, Vlasenko AV, Bolshakova SE, Bugun OV, et al. Effective possibilities of using robotic mechanotherapy in the rehabilitation of patients with cerebral palsy. *Farmateka*. 2018; S5: 54-57. (In Russ.).

36. Sorsdahl AB, Moe-Nilssen R, Kaale HK, Rieber J, Strand LI. Change in basic motor abilities, quality of movement and everyday activities following intensive, goal-directed, activity-focused physiotherapy in a group setting for children with cerebral palsy. *BMC Pediatr*. 2010; 10: 26. doi: 10.1186/1471-2431-10-26

37. Gimigliano F. Are exercise interventions effective in patients with cerebral palsy? A Cochrane Review summary with commentary. *Dev Med Child Neurol*. 2020; 62(1): 18-20. doi: 10.1111/dmcn.14400

38. Butler E, Greve K. Commentary on "Stretching and progressive resistance exercise in children with cerebral palsy:

A randomized controlled trial". *Pediatr Phys Ther*. 2019; 31(3): 271. doi: 10.1097/PEP.0000000000000623

39. van Vulpen LF, de Groot S, Rameckers E, Becher JG, Dallmeijer AJ. Improved walking capacity and muscle strength after functional power-training in young children with cerebral palsy. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017; 31(9): 827-841. doi: 10.1177/1545968317723750

40. Alotaibi M, Long T, Kennedy E, Bavishi S. The efficacy of GMFM-88 and GMFM-66 to detect changes in gross motor function in children with cerebral palsy (CP): A literature review. *Disabil Rehabil*. 2014; 36(8): 617-627. doi: 10.3109/09638288.2013.805820

41. Liang X, Tan Z, Yun G, Cao J, Wang J, Liu Q, et al. Effectiveness of exercise interventions for children with cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rehabil Med*. 2021; 53(4): jrm00176. doi: 10.2340/16501977-2772

Сведения об авторах

Бугун Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, главный врач клиники, заместитель директора по клинической работе, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: clinica_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8546-0897>

Машанская Александра Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физической и реабилитационной медицины, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; врач-рефлексотерапевт отделения физиотерапии, ЛФК и массажа клиники, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: ale-mashanskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1792-6822>

Аталян Алина Валерьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, руководитель функциональной группы информационных систем и биостатистики, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4854-3277>

Михнович Ванда Иосифовна – кандидат медицинских наук, врач-невролог отделения неврологии клиники, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», <https://orcid.org/0000-0001-8421-7028>

Белогорова Татьяна Альбертовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением неврологии клиники, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: belogorova.tat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8982-9282>

Власенко Анастасия Вячеславовна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением физиотерапии, ЛФК и массажа клиники, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: clin.fizio@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-5474>

Минулин Вячеслав Рафаильевич – инструктор ЛФК клиники, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Прохорова Жанна Владимировна – кандидат биологических наук, медицинский психолог, заведующая кабинетом медицинской психологии и психотерапии клиники, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

Information about the authors

Olga. V. Bugun – Dr. Sc. (Med.), Chief Physician of the Clinic, Deputy Director for Clinical Work, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: clinica_zam1@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8546-0897>

Alexandra V. Mashanskaya – Cand. Sc. (Med.), Associate Professor at the Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; Reflexologist at the Department of Physiotherapy, Physical Therapy and Massage, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: ale-mashanskaya@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1792-6822>

Alina V. Atalyan – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer, Head of the Functional Group of Information Systems and Biostatistics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: alinaa@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4854-3277>

Vanda I. Mikhnovich – Cand. Sc. (Med.), Neurologist at the Department of Neurology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, <https://orcid.org/0000-0001-8421-7028>

Tatiana A. Belogorova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Neurology, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: belogorova.tat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8982-9282>

Anastasia V. Vlasenko – Cand. Sc. (Med.), Head of the Department of Physical Therapy and Massage, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: clin.fizio@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7083-5474>

Vyacheslav R. Minulin – Physical Therapy Instructor, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Zhanna V. Prokhorova – Cand. Sc. (Med.), Medical Psychologist, Head of the Office of Medical Psychology and Psychotherapy, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: proxorowa.janna2011@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8236-1747>

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПЕРИОДА НОВОРОЖДЕННОСТИ У ПЕРИНАТАЛЬНО ВИЧ-ЭКСПОНИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ КОМБИНИРОВАННУЮ ХИМИОПРОФИЛАКТИКУ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ОТ МАТЕРИ РЕБЁНКУ

Ваняркина А.С.,
Петрова А.Г.,
Рычкова Л.В.,
Москалёва Е.В.,
Новикова Е.А.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Новикова Евгения Анатольевна,
e-mail: europe411@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Цель. Изучить особенности течения периода новорожденности у перинатально ВИЧ-экспонированных детей, получающих усиленную схему химио-профилактики передачи ВИЧ от матери ребёнку.

Пациенты и методы. Проведено ретроспективное продольное когортное исследование пар «мать – ребёнок» за период 2017–2019 гг. В группу клинического наблюдения вошли ВИЧ-позитивные женщины с высоким риском вертикальной трансмиссии вируса иммунодефицита ($n = 213$) и их новорождённые дети ($n = 214$), которым была назначена усиленная схема химио-профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку.

Результаты. У матерей с ВИЧ-инфекцией выявлена высокая распространённость вторичных заболеваний, высокая вирусная нагрузка ВИЧ *per partum* – 1700 (222–18342) копий/мл. 35,9 % детей родились недоношенными, 27,5 % – маловесными к сроку гестации. У новорождённых преобладали заболевания респираторной (24,3 %) и нервной (17,2 %) системы. 17,2 % детей реализовали внутриутробную инфекцию; РНК ВИЧ выявлена у 3,7 %. Врождённые пороки развития наблюдались у 7,4 % детей. Симптомы энтеропатии выявлены у 24,7 % новорождённых. Снижение показателей красной крови обнаруживали у всех детей к 28-м суткам жизни ($p_w < 0,001$). Летальный исход отмечался в 2,3 % случаев.

Заключение. Проведённое исследование подтверждает необходимость повышенного внимания и совершенствования подходов к медицинскому сопровождению перинатально ВИЧ-экспонированных детей из группы высокого риска вертикального заражения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, перинатально ВИЧ-экспонированные дети, комбинированная химио-профилактика, вертикальная передача ВИЧ, ретроспективное исследование

Статья получена: 09.07.2021
Статья принята: 08.12.2021
Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Ваняркина А.С., Петрова А.Г., Рычкова Л.В., Москалёва Е.В., Новикова Е.А. Особенности течения периода новорожденности у перинатально ВИЧ-экспонированных детей, получающих комбинированную химио-профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 92-102. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.10

FEATURES OF THE NEONATAL PERIOD IN PERINATALLY HIV-EXPOSED CHILDREN RECEIVING COMBINED CHEMOPROPHYLAXIS OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV

Vanyarkina A.S.,
Petrova A.G.,
Rychkova L.V.,
Moskaleva E.V.,
Novikova E.A.

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Evgenia A. Novikova,
e-mail: europe411@mail.ru

ABSTRACT

The aim. To study the features of the course of the neonatal period in children, perinatally exposed to HIV, who receive an enhanced regimen of chemoprophylaxis of HIV mother-to-child transmission.

Patients and methods. A retrospective longitudinal cohort study of mother – child pairs for the period from 2017 to 2019 was carried out. The clinical observation group included HIV-positive women with a high risk of vertical transmission of the immuno-deficiency virus ($n = 213$) and their newborn children ($n = 214$), who were prescribed an enhanced chemoprophylaxis regimen of HIV transmission from mother to child. **Results.** According to the results of the study of HIV-positive mothers we revealed a high prevalence of secondary diseases and a high per partum viremia – 1700 (222–18342) copies/ml. 35.9 % of children were born prematurely, 27.5 % – had low birth weight by gestational age. In newborns, diseases of the respiratory (24.3 %) and nervous (17.2 %) systems prevailed. 17.2 % of children developed intrauterine infection; HIV RNA was detected in 3.7 %. Congenital malformations were observed in 7.4 % of children. Symptoms of enteropathy were noted in 24.7 % of newborns. A decrease in red blood counts was found in all children by the 28th day of life ($p_w < 0.001$).

Conclusion. The study confirms the need for increased attention and improvement of approaches to medical support of children who were perinatally exposed to high risk of vertical HIV infection.

Key words: HIV infection, children perinatally exposed to HIV, combined chemoprophylaxis, vertical HIV transmission, retrospective study

Received: 09.07.2021
Accepted: 08.12.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Vanyarkina A.S., Petrova A.G., Rychkova L.V., Moskaleva E.V., Novikova E.A. Features of the neonatal period in perinatally HIV-exposed children receiving combined chemoprophylaxis of mother-to-child transmission of HIV. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 92-102. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.10

ВВЕДЕНИЕ

Увеличение количества беременностей и родов среди ВИЧ-инфицированных женщин в России и в мире остаётся важной проблемой современной медицины. Согласно оценкам UNAIDS, среди всех ВИЧ-позитивных взрослых (36,2 млн) большинство составляют женщины (19,2 млн), многие из которых достигли репродуктивного возраста [1, 2]. Успех стратегии, позволяющей минимизировать риск передачи ВИЧ от матери ребёнку, неоспорим, однако в фокусе внимания теперь оказываются дети с нерализованной перинатальной трансмиссией ВИЧ (по терминологии ВОЗ – дети, перинатально экспонированные ВИЧ). Это свободные от ВИЧ-инфекции дети, проживающие в семьях, где мать ребёнка больна ВИЧ-инфекцией. Существуют исследования, в которых показана высокая частота заболеваемости и смертности перинатально ВИЧ-экспонированных неинфицированных (ПВЭН) детей по сравнению с детьми, рождёнными от женщин без ВИЧ-инфекции. В работах С. Evans et al. выявлено, что смертность перинатально ВИЧ-экспонированных детей в возрасте 18 месяцев на 40 % выше, чем в когорте детей, рождённых от ВИЧ-серонегативных женщин [3]. Доказано, что ПВЭН дети имеют высокий уровень инфекционной заболеваемости [4]. Серьёзную обеспокоенность вызывают данные о нарушениях физического и нейropsychического развития у ПВЭН детей по сравнению со сверстниками, рождёнными от матерей без ВИЧ-инфекции [3, 5, 6].

В России в 2020 году насчитывалось 98,5 % детей, которые избежали перинатальной передачи ВИЧ. При оценке основных характеристик эпидемического процесса в России установлено, что кумулятивное число детей, рождённых от ВИЧ-инфицированных матерей, будет увеличиваться и в ближайшие 3–4 года превысит 250 тыс. [7]. Особую настороженность вызывают субъекты РФ с высоким уровнем поражённости жителей вирусом иммунодефицита, к которым относится Иркутская область, где с 1999 года родилось 12 682 перинатально ВИЧ-экспонированных детей [8]. Несмотря на то, что Россия является одним из лидеров в организации медицинской помощи детям, живущим с ВИЧ, до настоящего времени отсутствует единая система длительного мониторинга состояния здоровья перинатально ВИЧ-экспонированных неинфицированных детей, не разработаны алгоритмы их динамического наблюдения на этапе детской поликлиники. В этой связи понимание некоторых факторов медико-социальной уязвимости женщин с ВИЧ-инфекцией, выявление проблемных вопросов по оценке состояния здоровья перинатально ВИЧ-экспонированных детей, которые в периоде новорожденности получили комбинированную химиопрофилактику ВИЧ-инфекции, позволит обосновать внедрение единых подходов к наблюдению за онтогенезом детей, рождённых от ВИЧ-серопозитивных матерей.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности течения периода новорожденности у перинатально ВИЧ-экспонированных детей, по-

лучающих усиленную схему химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребёнку.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное продольное когортное исследование пар «мать – ребёнок» в Иркутском городском перинатальном центре (III уровень) за период с января 2017 по декабрь 2019 гг. В группу клинического наблюдения вошли женщины с ВИЧ-инфекцией ($n = 213$) и их новорождённые дети с высоким риском перинатального инфицирования вирусом иммунодефицита ($n = 214$).

Критериями включения в исследование было наличие высокого риска передачи ВИЧ от матери ребёнку [9]. Риск считался высоким в следующих случаях:

- у ВИЧ-инфицированной матери перед родами (на сроке беременности 34 недели и более) уровень вирусной нагрузки (ВН) ВИЧ – более 50 коп./мл или неизвестен;
- отсутствие результатов обследования/неизвестный уровень вирусной нагрузки ВИЧ;
- мать не получала антиретровирусную терапию (АРВТ) во время беременности;
- выявлены эпидемиологические показания (парентеральное употребление матерью наркотиков во время беременности, половые контакты с ВИЧ-позитивным половым партнёром, у которого определяемый или неизвестный уровень вирусной нагрузки ВИЧ);
- положительный результат экспресс тестирования на ВИЧ-инфекцию у матери;
- отсутствие АРВТ матери в родах.

Критерии исключения: неопределяемая ВН у ВИЧ-инфицированной матери перед родами (на сроке 34 недели и более) – менее 50 коп./мл [9].

Информированное согласие на лечебные и диагностические процедуры было получено от каждой ВИЧ-серопозитивной женщины, госпитализированной в Иркутский городской перинатальный центр. Дизайн не предусматривал назначения и оценки исследователями какого-либо экспериментального вмешательства. Обследование детей от матерей с ВИЧ-инфекцией проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями по оказанию медицинской помощи по профилю «ВИЧ-инфекция», подготовленными Министерством здравоохранения Российской Федерации для детей [9].

Все перинатально ВИЧ-экспонированные дети с рождения получали схему химиопрофилактики в виде комбинированной АРВТ, включающей три антиретровирусных препарата (зидовудин, невирапин, ламивудин), находились на искусственном вскармливании и были обследованы на нуклеиновые кислоты ВИЧ молекулярно-генетическим методом (полимеразная цепная реакция (ПЦР)) в первые 48 часов жизни [9].

Проведена оценка некоторых внешних (социальных) и внутренних (медицинских) факторов ВИЧ-

положительных матерей, влияющих на состояние ребёнка после рождения. Изучена медицинская документация ВИЧ-позитивной женщины и её ребёнка (обменные карты беременной, истории родов, истории развития новорождённых), проведены клиническое наблюдение и обследование детей в указанной группе в течение 28 суток жизни, их микробиологический, вирусологический мониторинг.

Статистический анализ результатов исследования проведён с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Подсчёт 95%-го доверительного интервала (ДИ) для частот и долей производился онлайн-калькулятором на ресурсе Vassar Stats: Web Site for Statistical Computation (<http://vassarstats.net>). При анализе качественных признаков проводилась оценка относительной частоты признака (распространённость) P и ДИ с уровнем значимости 95 % (95% ДИ); количественные признаки представлены с указанием медианы (Me) 25%-го и 75%-го квартилей (Q25–Q75). Для оценки статистической значимости различий количественных признаков, измеренных в динамике, при условии их распределения, отличного от нормального, и неравенства дисперсий применялся непараметрический критерий Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами (p) принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования данные показали, что медиана и квартили возраста беременных женщин с высоким риском вертикальной передачи ВИЧ-инфекции составили 30 (27–34) лет. Преобладающее большинство ВИЧ-инфицированных беременных постоянно проживали в городе (153/213 – 71,8 %) и имели среднее (81/213 – 38 %) или неполное среднее (66/213 – 30,9 %) образование. У трети беременных женщин (67/213 – 31,45 %) партнёр также имел ВИЧ-серопозитивный статус. При оценке ВИЧ-статуса женщин с высоким риском вертикальной передачи вируса иммунодефицита было установлено, что большинству пациенток диагноз был установлен до наступления данной беременности (150/213 – 70,4 %). Треть пациенток узнали о своём ВИЧ-серопозитивном статусе только во время обращения за медицинской помощью при наступлении данной беременности (63/213 – 29,5 %). Медиана и квартили длительности ВИЧ-инфекции – 3 (1–7) года. Основной путь передачи: гетеросексуальные контакты (131/213 – 61,5 %) и парентеральный путь (27/213 – 12,6 %). В 25,3 % (54/213) случаев путь инфицирования ВИЧ остался неизвестным. Полученные данные отражают общие закономерности эпидемического процесса, согласно которым начиная с 2003 г. основным стал половой путь передачи инфекции, доля которого достигла 84,7 % среди женщин в 2020 г. [1].

При изучении ВИЧ-статуса установлено, что у большинства женщин диагностированы субклиническая стадия 3 (77/213 – 36,1 %) и стадии вторичных заболеваний 4А, 4Б и 4В (86/213 – 40,3 %). Стадия первичных проявлений выявлена у 23,6 % (50/213) женщин, при этом у 22 % (47/213) отмечена стадия 2В.

Выявлено, что только 68,5 % (146/213) пациенток во время данной беременности посетили профильного врача-инфекциониста, причём среди данной когорты женщин регулярным наблюдением было лишь у 69,8 % (102/146). Во время беременности, согласно протоколам, всем женщинам при посещении врача-инфекциониста были назначены химиопрофилактические схемы лечения ВИЧ-инфекции (первый этап профилактики передачи инфекции от матери ребёнку (ППМР)). Однако приверженность к лечению была невысокой: выполняли назначения врача только 49,3 % (72/146) ВИЧ-позитивных женщин. Это привело к тому, что у большинства матерей с ВИЧ-инфекцией вирусная нагрузка не достигла неопределяемых значений (при лабораторном обследовании женщины в родах медиана и квартили ВН ВИЧ составили 1700 (222–18342) копий/мл), что стало значимым фактором риска, влияющим на вероятность передачи ВИЧ-инфекции от матери плоду и ребёнку.

Известно, что перинатальные исходы во многом зависят от вторичной и сопутствующей патологии при ВИЧ-инфекции [10, 11]. Установлено, что доминирующими нозологиями у ВИЧ-позитивных матерей были гепатит С (105/213 – 49,2 %), грибковая инфекция (68/213 – 31,9 %), сифилис в острой стадии заболевания или ранее перенесённый сифилис с положительными трепонемными тестами (51/213 – 23,9 %). Нередко у женщин с высоким риском вертикальной передачи ВИЧ регистрировали туберкулёз лёгких (18/213 – 8,4 %). Анализ полученных данных указывает на высокую распространённость вторичных заболеваний у ВИЧ-инфицированных женщин в активном репродуктивном периоде, что может увеличивать риск вертикальной передачи от матери плоду не только вируса иммунодефицита, но и других патогенов. Необходимо также отметить, что при неконтролируемой ВИЧ-инфекции наблюдается снижение неспецифической резистентности организма с утратой большинства внутрисистемных зависимостей, развитием реакций окислительного стресса и изменением активности системы антиоксидантной защиты [12, 13, 14].

При оценке полноценности комплекса мероприятий ППМР у женщин с высоким риском вертикальной передачи ВИЧ выявлено, что первый этап проведён только у 49,3 % (146/213) беременных с хорошей приверженностью к антиретровирусной терапии (рис. 1). Второй этап ППМР проведён у большинства родильниц. Отсутствие данного этапа химиопрофилактики у 2,9 % (6/213) женщин было связано либо с внебольничными родами, либо с поступлением в стационар в потужном периоде. Третий этап ППМР проведён у всех новорождённых детей с высоким риском вертикальной передачи ВИЧ.

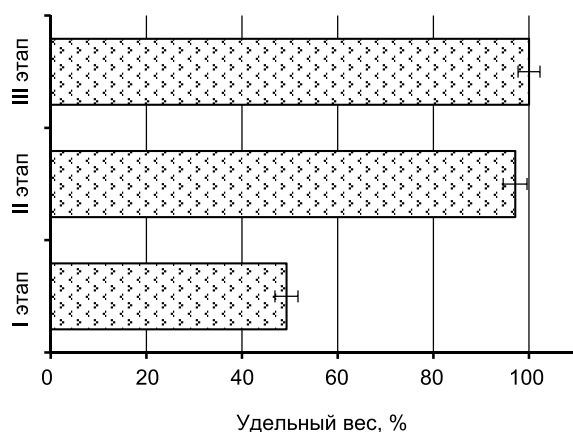


РИС. 1.

Химиопрофилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку: мониторинг уровня охвата

FIG. 1.

Chemoprophylaxis of mother-to-child transmission of HIV: monitoring coverage

ТАБЛИЦА 1

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНО ВИЧ-ЭКСПОНИРОВАННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ УСИЛЕННУЮ СХЕМУ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ОТ МАТЕРИ РЕБЁНКУ (n = 214)

Показатели	Me (UQ–LQ)	
Масса при рождении, г	2630 (1980–3050)	
Рост при рождении, см	46 (28–55)	
Срок гестации, нед.	37 (34–38)	
Оценка по шкале Апгар на 1-й мин	8 (7–8)	
Оценка по шкале Апгар на 5-й мин	9 (8–9)	
Показатели	Абс.	95% ДИ
Девочки	112	52,3 [45,4÷59,16]
Маловесные к сроку гестации	59	27,5 [21,8÷34,1]
Крупные к сроку гестации	1	0,47 [0,002÷2,9]
Недоношенные дети	77	35,9 [29,6÷42,8]
Материнские факторы высокого риска вертикальной передачи ВИЧ, обусловившие назначение усиленной схемы химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребёнку		
Показатели	Абс.	95% ДИ
ВН ВИЧ перед родами не снизилась до неопределяемого уровня (< 50 копий/мл)	86	40,1 [33,6÷47,1]
Неизвестный уровень ВН ВИЧ перед родами	74	34,5 [28,3÷41,4]
Отсутствие приёма АРВТ во время беременности	76	35,5 [29,1÷42,3]
Низкая приверженность АРВТ во время беременности	50	23,3 [17,9÷29,7]
Употребление парентеральных наркотиков во время беременности и перед родами	16	7,4 [4,4÷12,08]
Контакт с ВИЧ-инфицированным партнёром	5	2,3 [0,8÷5,6]
Отсутствие АРВТ в родах	6	2,8 [1,1÷6,2]

В таблице 1 представлена характеристика перинатально ВИЧ-экспонированных новорождённых.

При изучении клинико-анамнестических особенностей перинатально ВИЧ-экспонированных новорождённых (n = 214) установлено, что дети чаще рождались путём кесарева сечения (119/214 – 55,6 %). В одном случае наблюдали рождение дихориальной диамниотической двойни. Мальчиков рождалось меньше, чем девочек (102/214 – 47,6 %). Более трети детей родились недоношенными (77/214 – 35,9 %), из них 15,5 % (12/77) – дети с экстремально низкой массой тела, 22 % (17/77) – дети с очень низкой массой тела. Полученные результаты отражают общую тенденцию увеличения частоты преждевременных родов у женщин с ВИЧ-инфекцией по сравнению с беременными женщинами без ВИЧ-инфекции [15]. В таблице 1 показано, что среди перинатально ВИЧ-экспонированных новорождённых также было выявлено увеличение числа детей, маловесных к сроку гестации (59/214 – 27,5 %). Снижение темпов внутриутробного и постнатального роста в на-

TABLE 1

CHARACTERISTICS OF PERINATALLY HIV-EXPOSED NEWBORNS RECEIVING AN ENHANCED CHEMOPROPHYLAXIS REGIMEN OF MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION OF HIV (n = 214)

стоящее время связывают с возможным увеличением у перинатально ВИЧ-экспонированных детей провоспалительных маркеров при рождении (С-реактивный белок, TNF-RI, интерлейкин-6, IFN-γ-индуцированный белок) [16]. Также показано, что повышение уровня растворимого ангиогенного фактора (эндоглина) у женщины с ВИЧ-инфекцией, получающей АРВТ, ассоциировано с преждевременными родами, а снижение плацентарного фактора роста – с задержкой внутриутробного развития ребёнка [17].

Одним из факторов, обеспечивавших очень низкие показатели вертикальной передачи ВИЧ от матери ребёнку (< 1 %), является своевременное назначение усиленной схемы химиопрофилактики новорождённым с высоким риском ВИЧ-инфекции, в т. ч. недоношенным [9]. Как видно из таблицы 1, наиболее частыми показаниями к назначению данного типа терапии детям были: высокая вирусная нагрузка у матери *per partum* (86/214 – 40,1 %) или неизвестный уровень ВН в родах (74/214 – 34,5 %), а также отсутствие приёма АРВТ во время беременности (76/214 – 35,5 %). Среди выявленных эпидемиологических показаний лидировало парентеральное употребление ВИЧ-положительной женщиной наркотиков во время беременности (16/214 – 7,4 %).

Наблюдение за перинатально ВИЧ-экспонированными детьми выявило ряд состояний, нарушающих нормальное течение периода новорожденности. В таблице 2 представлен спектр заболеваний, которые были диагностированы у перинатально ВИЧ-экспонированных детей, получающих усиленную схему химиопрофилактики. Необходимо отметить, что некоторые нозологии были связаны с недоношенностью (респираторный дистресс-синдром 1-го типа, внутрижелудочковые кровоизлияния и т. д.). Наиболее часто обнаруживали заболевания респираторной и нервной системы (24,3 % и 17,2 % случаев соответственно). Среди заболеваний нервной системы преобладали токсико-метаболические поражения (20/214 –

9,3 %), что было связано с высокой частотой употребления психоактивных веществ ВИЧ-инфицированной матерью. Курение сигарет и употребление наркотических веществ имели наибольшее распространение у матерей с ВИЧ-инфекцией (56,8 % и 13,6 % случаев соответственно), нередко отмечалось их сочетанное употребление.

Большинство перинатально ВИЧ-экспонированных новорождённых реализовали внутриутробную инфекцию (ВУИ) с поражением лёгких (21/37 – 56,7 %), желудочно-кишечного тракта (7/37 – 18,9 %), нервной системы (3/37 – 8,1 %), кожи (3/37 – 8,1 %). В 10,8 % (4/37) случаев внутриутробная инфекция носила мультиорганный характер поражения. В ряде исследований также показано увеличение инфекционной заболеваемости перинатально ВИЧ-экспонированных новорождённых, что может быть обусловлено ВИЧ-опосредованной иммуносупрессией, снижением трансплацентарной передачи IgG от матери к ребёнку, искусственным вскармливанием [11, 18]. Доказано также, что наличие у ВИЧ-положительной женщины высокой вирусной нагрузки (более 1 млн копий/мл) повышает вероятность реализации инфекционного процесса у её ребёнка. Данный факт может свидетельствовать о наличии прямого воздействия ВИЧ на формирование иммунологических нарушений и снижение противоинфекционной защиты у перинатально ВИЧ-экспонированных детей [19].

Верификация этиологической структуры ВУИ (рис. 2) показала преобладание бактериальных возбудителей в виде моноинфекции (8/37 – 21,6 %) и микст-инфекции с вирусами (18/37 – 48,6 %). В структуре бактериальных возбудителей доминировала грамотрицательная флора (24/37 – 64,8 %). У 13,5 % (5/37) детей выявлена врождённая цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) с манифестным течением, у 8,1 % (3/37) детей – симптомы врождённого сифилиса. Один случай манифестного течения врождённой ЦМВИ был диагностиро-

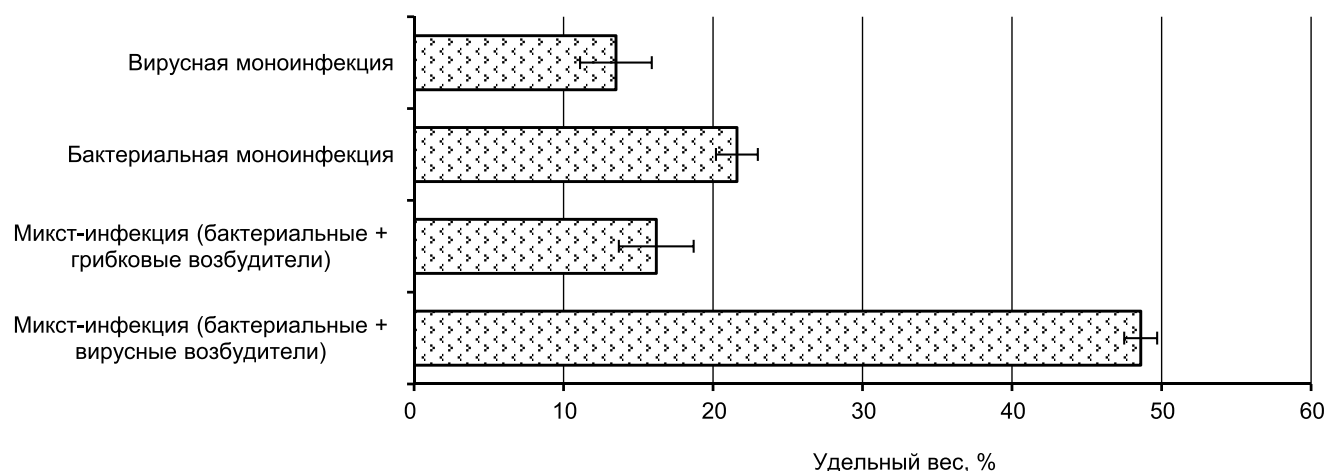


РИС. 2.
Структура верифицированной инфекционной патологии у перинатально ВИЧ-экспонированных новорождённых (n = 214)

FIG. 2.
Structure of verified infectious pathology in perinatally HIV-exposed newborns (n = 214)

ван у ребёнка с реализованной перинатальной трансмиссией ВИЧ. По данным литературы, перинатально ВИЧ-экспонированные дети могут подвергаться более высокому риску реализации врождённой ЦМВИ; частота может составлять от 2,3 до 5,6 %. Кроме того, ЦМВИ может способствовать активации иммунной системы и повышать риск инфицирования ВИЧ-инфекцией постнатально [20].

Врождённые пороки развития (ВПР) встречались у 7,4 % (16/214) перинатально ВИЧ-экспонированных новорождённых. На рисунке 3 представлена структура выявленных мальформаций. Отмечено преобладание пороков мочевыделительной системы (10/16 – 62,5 %): гидронефроз ($n = 3$), пиелозктазия ($n = 4$), удвоение левой почки ($n = 2$), агенезия правой почки ($n = 1$). Среди пороков нервной системы выявлена двусторонняя расщелина лица в сочетании с голопрозэнцефалией ($n = 1$), а также киста мозжечка ($n = 1$). В двух случаях были верифицированы врождённые пороки сердца – транспозиция магистральных сосудов ($n = 1$) и дефект межпредсердной перегородки ($n = 1$). Необходимо отметить, что исследования по выявлению связи мальформаций с АРВТ проводятся постоянно. Однако было установлено, что даже без внутриутробного воздействия антиретровирусных препаратов у ребёнка возможно появление ВПР, что может свидетельствовать о тератогенных свойствах вируса иммунодефицита [21].

ТАБЛИЦА 2

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕРИНАТАЛЬНО ВИЧ-ЭКСПОНИРОВАННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ УСИЛЕННУЮ СХЕМУ ХИМИОПРОФИЛАКТИКИ ПЕРЕДАЧИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ ОТ МАТЕРИ РЕБЁНКУ ($n = 214$)

Наименование заболевания	Абс.	95% ДИ
1. Заболевания дыхательной системы	52	24,3 [18,8÷30,7]
1.1. Транзиторное тахипноэ	8	3,7 [1,7÷7,5]
1.2. Респираторный дистресс-синдром 1-го типа	27	12,6 [8,6÷18]
1.3. Бронхолёгочная дисплазия	16	7,4 [4,4÷12]
1.4. Аспирация околоплодными водами	1	0,4 [0,02÷2,9]
2. Заболевания нервной системы	37	17,2 [12,6÷23,18]
2.1. Токсико-метаболическое поражение нервной системы	20	9,3 [5,9÷14,2]
2.2. Церебральная ишемия	11	5,1 [2,7÷9,2]
2.3. Внутрижелудочковые кровоизлияния	6	2,8 [1,1÷6,2]
3. Заболевания эндокринной системы	2	0,9 [0,16÷3,6]
4. Гемолитическая болезнь новорождённого	1	0,4 [0,02÷2,9]
5. Некротизирующий энтероколит	4	1,8 [0,6÷5]
6. Внутриутробная инфекция	37	17,2 [12,6÷23,1]
7. Врождённые пороки развития	16	7,4 [4,4÷12,08]

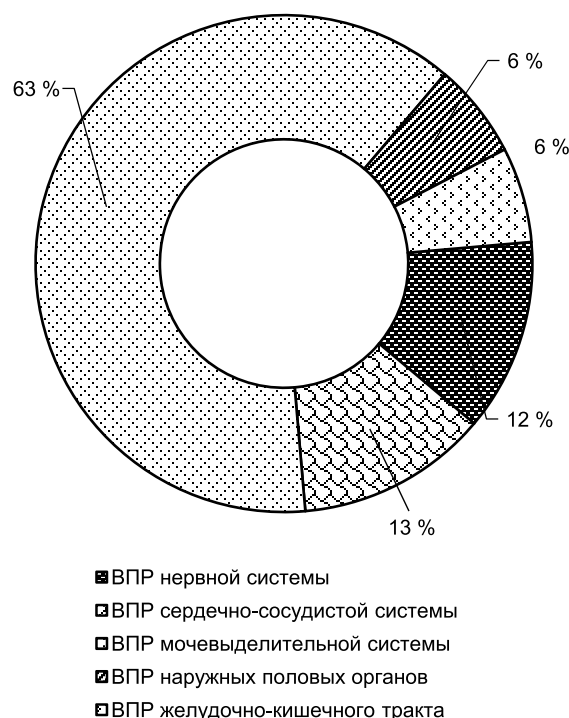


РИС. 3.

Структура ВПР у перинатально ВИЧ-экспонированных новорождённых ($n = 214$)

FIG. 3. T

he structure of congenital malformations in perinatally HIV-exposed newborns ($n = 214$)

TABLE 2

DISEASES OF PERINATALLY HIV-EXPOSED NEWBORNS RECEIVING AN ENHANCED CHEMOPROPHYLAXIS REGIMEN OF MOTHER-TO-CHILD HIV TRANSMISSION ($n = 214$)

У всех перинатально ВИЧ-экспонированных детей, получающих комбинированную схему химиопрофилактики, большое внимание уделяется выявлению клинико-лабораторных симптомов токсичности и нарушения переносимости препаратов [22]. Выявлено, что расстройство системы пищеварения в перинатальном периоде (энтеропатия) наблюдалось у 24,7 % (53/214) новорождённых. Клиническое развитие симптомов энтеропатии отмечено преимущественно у недоношенных детей – 59,7 % (46/77) и у детей, «маловесных» относительно гестационного возраста, – 11,8 % (7/59). При реализации симптомов энтеропатии у всех детей приём АРВТ *per os* был прекращён, начато парентеральное введение зидовудина (после консультации с профильным специалистом регионального центра СПИД). По мере купирования симптомов нарушения пищевой толерантности комбинированная АРВТ была возобновлена.

Динамика гематологических показателей у перинатально ВИЧ-экспонированных детей представлена в таблице 3. Наиболее часто у новорождённых выявляли анемию: средней степени тяжести – у 12,6 % (27/214) детей, тяжёлую – у 6,5 % (14/214) детей. У 4,2 % (9/214) новорождённых отмечалась тромбоцитопения, у 0,9 % (2/214) – лейкопения. Установлено, что тромбоцитопения чаще была ассоциирована с течением ВУИ вирусной этиологии (преимущественно при ЦМВИ).

У перинатально ВИЧ-экспонированных новорождённых, получающих усиленную схему химиопрофилактики, по сравнению с показателями в первые дни жизни к концу неонатального периода (28-е сутки) отмечено прогрессивное нарастание лабораторных маркеров анемии: гемоглобин ($Z = 12,6; p_w < 0,001$); гематокрит ($Z = 12,3; p_w < 0,001$); эритроциты ($Z = 12,2; p_w < 0,001$); средний объём эритроцитов ($Z = 9,3; p_w < 0,001$); среднее содержание гемоглобина в эритроцитах ($Z = 12; p_w < 0,001$). При развитии гематологических нарушений у новорождённых коррекция тяжёлой анемии и тромбоцитопении проводилась заместительной трансфузионной терапией. Также проводилась дифференциальная диагностика состояний, вызывающих данные осложнения (например, инфекции), определялись причинные факторы миелотоксичности и их коррекция. Вопрос о продолжении трёхкомпонентной профилактической схемы АРТ согласовывали со специалистом СПИД-центра. Динамика некоторых биохимических показателей представлена в таблице 4. Выявлено двукратное увеличение содержания аланинаминотрансферазы (АЛТ) на 14-е сутки жизни ($Z = 9,3; p_w < 0,001$). Возвращение данного показателя к референсным значениям происходило на 28-й день жизни. На 3-и сутки жизни обнаружено повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) относительно референсных значений, однако к 28-му дню

ТАБЛИЦА 3
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИНАТАЛЬНО ВИЧ-ЭКСПОНИРОВАННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ ($n = 214$)

TABLE 3
HEMATOLOGICAL PARAMETERS OF PERINATALLY HIV-EXPOSED NEWBORNS ($n = 214$)

Этапы	Показатели*						
	Эр. ($10^9/\text{л}$)	Нт (л/л)	Нб (г/л)	MCV (фл)	MCH (пг)	Tr ($10^9/\text{л}$)	L ($10^9/\text{л}$)
3-и сутки	4,7 (4,3; 5,2)	0,52 (0,46; 0,56)	171,5 (160; 185)	110,5 (106,6; 114,0)	35,1 (33,7; 36,8)	345 (274; 420)	13,35 (10,8; 16,4)
14-е сутки	3,6 (3,2; 4,1) [#]	0,38 (0,34; 0,44) [#]	140,5 (126; 153) [#]	110 (103,2; 113,0) [#]	33,3 (31,3; 34,5) [#]	360 (260; 456)	9,5 (7,4; 11,3) [#]
28-е сутки	3,0 (2,6; 3,6) ^{#, ##}	0,31 (0,28; 0,37) ^{#, ##}	116 (104; 127) ^{#, ##}	100,3 (96,6; 105,2) ^{#, ##}	30,5 (29,3; 32,2) ^{#, ##}	350,0 (280; 410) [#]	8,0 (7,0; 9,3) [#]

Примечание. * – данные представлены в виде Ме (Q25; Q75); [#] – различия по сравнению с предыдущим этапом (3-и и 14-е сутки) статистически значимы при $p < 0,05$; ^{##} – различия по сравнению с предыдущим этапом (3-и и 28-е сутки) статистически значимы при $p < 0,05$; Нт – гематокрит; Нб – гемоглобин; MCV – средний объём эритроцитов; MCH – среднее содержание Нб в эритроцитах; Tr – тромбоциты; L – лейкоциты; фл – фемтолитр (1 фл = 1 мкм³); пг – пикограмм (1 пг = 1⁻¹² г).

ТАБЛИЦА 4
БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ ПЕРИНАТАЛЬНО ВИЧ-ЭКСПОНИРОВАННЫХ НОВОРОЖДЁННЫХ ($n = 214$)

TABLE 4
BIOCHEMICAL PARAMETERS OF LIVER FUNCTION IN PERINATALLY HIV-EXPOSED NEWBORNS ($n = 214$)

Этапы	Показатели*		
	АЛТ, Ед/л (норма: 0–34 Ед./л)	АСТ, Ед/л (норма: 0–31 Ед./л)	Общий билирубин, ммоль/л
3-и сутки жизни	16,35 (12; 25)	58 (45,4; 80)	135 (85,4; 169,4)
14-е сутки жизни	31 (22,7; 38) [#]	34,0 (25; 44) [#]	180,2 (144; 208) [#]
28-е сутки жизни	25 (16; 34) ^{#, ##}	25 (17; 34) ^{#, ##}	37,4 (30,3; 59,5) ^{#, ##}

Примечание. * – данные представлены в виде Ме (Q25; Q75); [#] – различия по сравнению с предыдущим этапом (3-и и 14-е сутки) статистически значимы при $p < 0,05$; ^{##} – различия по сравнению с предыдущим этапом (3-и и 28-е сутки) статистически значимы при $p < 0,05$.

жизни данный показатель снизился в 2,3 раза ($Z = 12,4$; $p_w < 0,001$). При выявлении изменений биохимических маркёров АРВТ не прекращалась, всем детям назначали расширенный мониторинг профиля печёночных функций. Также проводился анализ межлекарственного взаимодействия и возможной гепатотоксичности медикаментозной терапии.

По данным литературы, перинатально ВИЧ-экспонированные дети от матерей с ВИЧ-инфекцией могут иметь повышение риска смерти в перинатальном периоде, что связано не только с вирусом иммунодефицита, но и с морфофункциональной незрелостью ребёнка, недоношенностью, наличием сопутствующих заболеваний, особенностей вскармливания, доступности медицинской помощи [3, 23]. В нашем исследовании летальный исход наблюдался у 2,3 % (5/214) перинатально ВИЧ-экспонированных детей. Основными причинами стали некротизирующий энтероколит (2/5 – 40 %), сочетание внутриутробной инфекции вирусно-бактериальной этиологии и внутрижелудочкового кровоизлияния III степени (1/5 – 20 %), а также манифестная форма врождённой ЦМВИ с мультиорганным поражением (2/5 – 40 %).

У 3,7 % (8/214) перинатально ВИЧ-экспонированных детей из группы высокого риска вертикальной передачи вируса иммунодефицита была обнаружена РНК ВИЧ. Диагноз был подтверждён после исследования второго образца крови ребёнка, взятого на 2-й день после получения положительного результата. Все дети были направлены к профильному специалисту по ВИЧ-инфекции для верификации диагноза, углублённого обследования и назначения лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведённое исследование показало, что 96,3 % перинатально ВИЧ-экспонированных детей из группы высокого риска вертикальной трансмиссии вируса иммунодефицита остаются свободными от ВИЧ-инфекции. Однако отсутствие ВИЧ-инфекции у таких детей не означает, что они не требуют внимания. Показано, что большинство ВИЧ-позитивных матерей новорождённых данной группы имеют многочисленные факторы медико-социальной уязвимости, низкую приверженность к медицинскому наблюдению, определяемый уровень вирусной нагрузки *per partum* (более 50 коп./мл) и высокую частоту ВИЧ-инфекции с реализацией вторичных заболеваний. У детей с нереализованной перинатальной трансмиссией ВИЧ из группы высокого риска вертикальной передачи вируса иммунодефицита выявлен ряд состояний, нарушающих нормальное течение периода новорожденности: недоношенность; снижение массо-ростовых показателей относительно гестационного возраста; заболевания респираторной и нервной системы; симптомы энтеропатии; реализация внутриутробных инфекций; гематологические нарушения. Это диктует необходимость проведения углублённых когортных исследований на территории высокого риска ВИЧ-инфекции, создания единого

регистра детей, избежавших перинатальной трансмиссии ВИЧ, с оценкой состояния их здоровья, учитывая соматическое и нервно-психическое развитие в детском возрасте, а также создания системы катamnестического наблюдения за детьми данной группы в региональной педиатрической сети. Очевидна потребность в более тесном взаимодействии врача-педиатра Центра СПИД и врачей смежных специальностей, которые принимают участие в наблюдении ребёнка, избежавшего перинатальной трансмиссии ВИЧ, начиная с периода новорожденности. Медико-социальное сопровождение семьи и соблюдение алгоритма последовательного наблюдения каждого перинатально ВИЧ-экспонированного неинфицированного ребёнка, начиная с неонатального периода, позволит врачу-педиатру избежать задержки в диагностике и коррекции нарушений эмоционального, социального, физического и умственного развития ребёнка, а также предотвратит несвоевременное начало реабилитационных мероприятий.

Конфликт интересов

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

Источник финансирования

Авторы заявляют о финансировании проведённого исследования из собственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Покровский В.В. Основные тенденции развития эпидемии ВИЧ-инфекции среди женщин в Российской Федерации в 2020 году. *Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребёнка: Материалы конференции*. СПб.: Человек и его здоровье; 2021: 5-15.
2. *Global HIV & AIDS statistics – 2021 fact sheet*. URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf [date of access: 30.06.2021].
3. Evans C, Chasekwa B, Ntozini R, Majo FD, Mutasa K, Tavengwa N, et al. Mortality, human immunodeficiency virus (HIV) transmission, and growth in children exposed to HIV in rural Zimbabwe. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(4): 586-594. doi: 10.1093/cid/ciaa076
4. Brennan AT, Bonawitz R, Gill CJ, Thea DM, Kleinman M, Long L, et al. A meta-analysis assessing diarrhea and pneumonia in HIV-exposed uninfected compared with HIV-unexposed uninfected infants and children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019; 82(1): 1-8. doi: 10.1097/QAI.0000000000002097
5. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanter S, Mills EJ, Renaud F, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017; 4(1): e21-e30. doi: 10.1016/S2352-3018(16)30195-3
6. Chaudhury S, Williams PL, Mayondi GK, Leidner J, Holding P, Tepper V, et al. Neurodevelopment of HIV-exposed and HIV-unexposed uninfected children at 24 months. *Pediatrics*. 2017; 140(4): e20170988. doi: 10.1542/peds.2017-0988
7. Латышева И.Б., Воронин Е.Е. ВИЧ-инфекция у детей в Российской Федерации. *Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции*.

Охрана здоровья матери и ребёнка: Материалы конференции. СПб.: Человек и его здоровье; 2021: 3-5.

8. Экспресс-информация об эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции на 01.01.2021 г. по Иркутской области. URL: https://aids38.ru/?page_id=35 [дата доступа: 30.06.2021].

9. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. *ВИЧ-инфекция у детей: клинические рекомендации*. М.; 2020.

10. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д., Кошкина О.Г., Суздальницкий А.Е., Чemezova Н.Н. Особенности эпидемического процесса туберкулёза на территории с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 73-78. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.12

11. Петрова А.Г. *Перинатальная ВИЧ-инфекция*; 2-е изд., испр. и доп. Иркутск: ИНЦХТ; 2020.

12. Лещенко О.Я., Генич Е.В., Даренская М.А., Колесникова Л.И. ВИЧ и фертильность: нейроэндокринные и метаболические аспекты. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2020; 12(4): 73-80.

13. Никитина О. А., Маранян А.Ю., Колесникова Л. И. Оксидативный стресс при ВИЧ-инфекции и ее влияние на женскую репродуктивную систему и беременность. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2020; 69(4): 61-72

14. Колесникова Л.И., Колесников С.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Тимофеева Е.В., Лещенко О.Я., и др. Оценка про- и антиоксидантного статуса у женщин в ВИЧ и коинфекцией. *Терапевтический архив*. 2016; 88 (11): 61-72.

15. Stringer EM, Kendall MA, Lockman S, Campbell TB, Nielsen-Saines K, Sawe F, et al. Pregnancy outcomes among HIV-infected women who conceived on antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2018; 13(7): e0199555. doi: 10.1371/journal.pone.0199555

16. Dirajlal-Fargo S, Mussi-Pinhata MM, Weinberg A, Yu Q, Cohen R, Harris DR, et al. HIV-exposed-uninfected infants have increased inflammation and monocyte activation. *AIDS*. 2019; 33(5): 845-853. doi: 10.1097/QAD.0000000000002128

17. Conroy AL, McDonald CR, Gamble JL, Olwoch P, Natureeba P, Cohan D, et al. Altered angiogenesis as a common mechanism underlying preterm birth, small for gestational age, and stillbirth in women living with HIV. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(6): 684.e1-684.e17. doi: 10.1016/j.jog.2017.10.003

18. Slogrove AL, Powis KM, Johnson LF, Stover J, Mahy M. Estimates of the global population of children who are HIV-exposed and uninfected, 2000-18: A modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020; 8(1): e67-e75. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30448-6

19. Goetghebuer T, Smolen KK, Adler C, Das J, McBride T, Smits G, et al. Initiation of antiretroviral therapy before pregnancy reduces the risk of infection-related hospitalization in HIV-exposed uninfected infants born in a high-income country. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(7): 1193-1203. doi: 10.1093/cid/ciy673

20. Adachi K, Xu J, Ank B, Watts DH, Mofenson LM, Pilotto JH, et al. Cytomegalovirus urinary shedding in HIV-infected pregnant women and congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(3): 405-413. doi: 10.1093/cid/cix222

21. Eckard AR, Kirk SE, Hagood NL. Contemporary issues in pregnancy (and offspring) in the current HIV era. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019; 16(6): 492-500. doi: 10.1007/s11904-019-00465-2

22. Ерёмченко Н.Н., Ших Е.В., Гаджиева С.Ф. Источники объективной информации о режиме дозирования лекарственных препаратов для профилактики и лечения ВИЧ-инфекции у де-

тей и подростков, зарегистрированных в РФ. *Вопросы практической педиатрии*. 2019; 14(4): 106-114. doi: 10.20953/1817-7646-2019-4-106-114

23. Козырина Н.В., Ладная Н.Н., Шахгильдян В.И., Иванова Л.А., Нарсия Р.С., Дементьева Л.А. Профилактика вертикального пути передачи ВИЧ и проблема перинатальной смертности детей, рождённых женщинами с ВИЧ. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020; 10(3): 79-86. doi: 10.18565/epidem.2020.10.3.79-86

REFERENCES

1. Ladhaya NN, Sokolova EV, Pokrovskiy VV. Main trends in the development of the HIV epidemic among women in the Russian Federation in 2020. *Aktualnye voprosy VICH-infektsii. Okhrana zdorovya materi i rebenka: Materialy konferentsii*. SPb.: Chelovek i ego zdorovye; 2021: 5-15. (In Russ.)

2. *Global HIV & AIDS statistics – 2021 fact sheet*. URL: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf [date of access: 30.06.2021].

3. Evans C, Chasakwa B, Ntozini R, Majo FD, Mutasa K, Tavengwa N, et al. Mortality, human immunodeficiency virus (HIV) transmission, and growth in children exposed to HIV in rural Zimbabwe. *Clin Infect Dis*. 2021; 72(4): 586-594. doi: 10.1093/cid/ciaa076

4. Brennan AT, Bonawitz R, Gill CJ, Thea DM, Kleinman M, Long L, et al. A meta-analysis assessing diarrhea and pneumonia in HIV-exposed uninfected compared with HIV-unexposed uninfected infants and children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2019; 82(1): 1-8. doi: 10.1097/QAI.0000000000002097

5. Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanter S, Mills EJ, Renaud F, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017; 4(1): e21-e30. doi: 10.1016/S2352-3018(16)30195-3

6. Chaudhury S, Williams PL, Mayondi GK, Leidner J, Holding P, Tepper V, et al. Neurodevelopment of HIV-exposed and HIV-unexposed uninfected children at 24 months. *Pediatrics*. 2017; 140(4): e20170988. doi: 10.1542/peds.2017-0988

7. Latysheva IB, Voronin EE. HIV infection in children in the Russian Federation. *Aktualnye voprosy VICH-infektsii. Okhrana zdorovya materi i rebenka: Materialy konferentsii*. SPb.: Chelovek i ego zdorovye; 2021: 3-5. (In Russ.)

8. *Express information on the epidemic situation of HIV infection as of 01.01.2021 in the Irkutsk region*. URL: https://aids38.ru/?page_id=35. [date of access: 30.06.21]. (In Russ.)

9. National Association of Specialists in the Prevention, Diagnostics and Treatment of HIV Infection. *HIV infection in children: Clinical guidelines*. Moscow; 2020. (In Russ.)

10. Shugaeva SN, Savilov ED, Koshkina OG, Suzdalnitskiy AE, Chemezova NN. Features of epidemic process of tuberculosis in the territory with high prevalence of HIV infection. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 73-78. (In Russ.). doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.12

11. Petrova AG. *Perinatal HIV-infection*. Irkutsk: ISCST; 2020. (In Russ.)

12. Leshchenko OYa, Genich EV, Darenkaya MA, Kolesnikova LI. HIV and fertility: Neuroendocrine and metabolic aspects. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2020; 12(4): 73-80. (In Russ.)

13. Nikitina OA, Maryanyan AYU, Kolesnikova LI. Oxidative stress in HIV infection and its effects on the female reproductive

system and pregnancy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(4):61-72. (In Russ.)

14. Kolesnikova LI, Kolesnikov SI, Darenskaya MA, Grebenkina LA, Timofeeva EV, Leshchenko OYa, et al. Evaluation of the pro- and antioxidant status of women with HIV or coinfection. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016; 88 (11): 61-72. (In Russ.)

15. Stringer EM, Kendall MA, Lockman S, Campbell TB, Nielsen-Saines K, Sawe F, et al. Pregnancy outcomes among HIV-infected women who conceived on antiretroviral therapy. *PloS One*. 2018; 13(7): e0199555. doi: 10.1371/journal.pone.0199555

16. Dirajlal-Fargo S, Mussi-Pinhata MM, Weinberg A, Yu Q, Cohen R, Harris DR, et al. HIV-exposed-uninfected infants have increased inflammation and monocyte activation. *AIDS*. 2019; 33(5): 845-853. doi: 10.1097/QAD.0000000000002128

17. Conroy AL, McDonald CR, Gamble JL, Olwoch P, Natureeba P, Cohan D, et al. Altered angiogenesis as a common mechanism underlying preterm birth, small for gestational age, and stillbirth in women living with HIV. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(6): 684. e1-684.e17. doi: 10.1016/j.ajog.2017.10.003

18. Slogrove AL, Powis KM, Johnson LF, Stover J, Mahy M. Estimates of the global population of children who are HIV-exposed and uninfected, 2000-18: A modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020; 8(1): e67-e75. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30448-6

19. Goetghebuer T, Smolen KK, Adler C, Das J, McBride T, Smits G, et al. Initiation of antiretroviral therapy before pregnancy reduces the risk of infection-related hospitalization in HIV-exposed uninfected infants born in a high-income country. *Clin Infect Dis*. 2019; 68(7): 1193-1203. doi: 10.1093/cid/ciy673

20. Adachi K, Xu J, Ank B, Watts DH, Mofenson LM, Pilotto JH, et al. Cytomegalovirus urinary shedding in HIV-infected pregnant women and congenital cytomegalovirus infection. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(3): 405-413. doi: 10.1093/cid/cix222

21. Eckard AR, Kirk SE, Hagood NL. Contemporary issues in pregnancy (and offspring) in the current HIV era. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2019; 16(6): 492-500. doi: 10.1007/s11904-019-00465-2

22. Eremenko NN, Shikh EV, Gadzhieva SF. Sources of objective information on the dosage regimen of drugs for the prevention and treatment of HIV infection in children and adolescents registered in the Russian Federation. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2019; 14(4): 106-114. (In Russ.). doi: 10.20953/1817-7646-2019-4-106-114

23. Kozyrina NV, Ladnaya NN, Shakhgildyan VI, Ivanova LA, Narsiya RS, Dementyeva LA. Prevention of the vertical route of HIV transmission and the problem of perinatal mortality of children born to women with HIV. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2020; (3). (In Russ.). doi: 10.18565/epidem.2020.10.3.79-86

Сведения об авторах

Ваняркина Анастасия Сергеевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: avanyarkina@yahoo.com, <http://orcid.org/0000-0001-8434-1600>

Петрова Алла Германовна – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rudial75@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Москалёва Екатерина Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: mkatena@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4196-0713>

Новикова Евгения Анатольевна – младший научный сотрудник лаборатории инфектологии и иммунопрофилактики в педиатрии, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: europe411@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9353-7928>

Information about the authors

Anastasiya S. Vanyarkina – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immune Prophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: avanyarkina@yahoo.com, <http://orcid.org/0000-0001-8434-1600>

Alla G. Petrova – Dr. Sc. (Med.), Chief Research Officer, Head of the Laboratory of Infectology and Immune Prophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rudial75@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7965-8061>

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0117-2563>

Ekaterina V. Moskaeva – Cand. Sc. (Med.), Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immune Prophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: mkatena@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4196-0713>

Evgenia A. Novikova – Junior Research Officer at the Laboratory of Infectology and Immune Prophylaxis in Pediatrics, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: europe411@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9353-7928>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы детских инфекций».

ТРАВМАТОЛОГИЯ TRAUMATOLOGY

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КОСТНО-ХРЯЩЕВЫХ ДЕФЕКТОВ ГОЛОВКИ ПЛЕЧЕВОЙ КОСТИ ПРИ ЗАСТАРЕЛОМ ВЫВИХЕ ПЛЕЧА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Монастырёв В.В.,
Чимытов Б.А.

ФГБНУ «Иркутский научный
центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск,
ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Монастырёв
Василий Владимирович,
e-mail: vasyliy.monastyrev@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Плечевой сустав является суставом, наиболее подверженным к вывихам. Вывих головки плечевой кости осложняется сочетанными повреждениями плечевого сустава, и в случае необращения пациента в первые сутки формируются необратимые изменения в костных и мягкотканых структурах.

Целью данного обзора явился анализ современных методов диагностики и лечения пациентов с дефектами суставных поверхностей лопатки и головки плечевой кости при застарелых вывихах плеча.

Материал и методы. Для поиска литературных данных использовались электронные базы MEDLINE, PudMed, eLIBRARY с выборкой источников, опубликованных с 2000 по 2020 гг. Анализ были подвергнуты работы, посвящённые диагностике, хирургическому лечению и осложнениям травматических вывихов плеча.

Результаты. При анализе литературы по хирургическому лечению вывихов плечевых суставов мы не нашли чётких критериев по планированию объёма оперативного лечения. Полученные результаты хирургического лечения свидетельствуют о хорошо изученных технологиях лечения костно-хрящевых дефектов головки плечевой кости размером до 25 % от её общей площади. При наличии дефекта размером 50 % и более удовлетворительные результаты показывает артропластика сустава с использованием реверсивного эндопротеза. Однако лечение дефектов размером от 25 до 50 % всё ещё остаётся неизученной проблемой. Существуют единичные методики с применением аллотрансплантатов, в основном в англоязычных странах и в меньшей степени – на территории Российской Федерации. Таким образом, поиск алгоритма для выбора хирургического лечения, основанного на данных визуализации МКСТ и/или МРТ, и разработка нового способа хирургического лечения с учётом полученных данных являются приоритетными направлениями в современной травматологии и ортопедии.

Ключевые слова: дефект головки плечевой кости, застарелый вывих головки плечевой кости, хирургическое лечение, диагностика

Статья получена: 11.08.2021
Статья принята: 06.12.2021
Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Монастырёв В.В., Чимытов Б.А. Хирургическое лечение костно-хрящевых дефектов головки плечевой кости при застарелом вывихе плеча: обзор литературы. *Acta biomechanica scientifica*. 2021; 6(6-2): 103-112. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.11

SURGICAL TREATMENT OF THE HUMERAL HEAD OSTEOCHONDRAL DEFECTS IN CHRONIC SHOULDER DISLOCATION: LITERATURE REVIEW

**Monastyrev V.V.,
Chimytov B.A.**

Irkutsk Scientific Centre
of Surgery and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Vasily V. Monastyrev,
e-mail: vasily.monastyrev@gmail.com

ABSTRACT

Background. The shoulder joint is the one most amenable to dislocation. Dislocation of the humeral head is complicated by combined injuries of the shoulder joint, and if the patient does not seek treatment on the first day after the dislocation, irreversible changes in bone and soft tissue structures are formed.

The aim of this review was to analyze modern methods of diagnosis and treatment of patients with defects in the articular surfaces of the scapula and humerus head with chronic shoulder dislocations.

Material and methods. To search for literature data, we used the electronic databases MEDLINE, PubMed, eLIBRARY with a selection of sources published from 2000 to 2020. The analysis was carried out on works devoted to the diagnosis, surgical treatment and complications of traumatic shoulder dislocations.

Results. When analyzing the literature on the surgical treatment of shoulder dislocations, we did not find clear criteria for planning the extent of surgery. The obtained results of surgical treatment testify to well-studied technologies for treating osteochondral defects of the humeral head up to 25 % of its total area. In the presence of a defect of 50 % of humeral head area or more, satisfactory results are shown when carrying out arthroplasty of the joint using a reverse endoprosthesis. However, the treatment of defects ranging in size from 25 to 50 % is still an unexplored problem. There are single techniques using allografts, mainly in English-speaking countries and, to a lesser extent, on the territory of the Russian Federation. Thus, the search for an algorithm for choosing a surgical treatment based on multi-layer spiral computed tomography and/or magnetic resonance imaging data, and the development of a new method of surgical treatment taking into account the obtained data are priority areas in modern traumatology and orthopedics.

Key words: humeral head defect, chronic shoulder dislocation, surgical treatment, diagnosis

Received: 11.08.2021
Accepted: 06.12.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Monastyrev V.V., Chimytov B.A. Surgical treatment of the humeral head osteochondral defects in chronic shoulder dislocation: Literature review. *Acta biomechanica scientifica*. 2021; 6(6-2): 103-112. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.11

АКТУАЛЬНОСТЬ

Плечевой сустав является наиболее подверженным вывихам: доля вывихов головки плечевого сустава составляет до 45 % от всех вывихов суставов [1, 2]. Частота первичного вывиха плеча составляет от 15,3 [3] до 56,3 [4] на 100 000 человеко-лет. По срокам повреждения с момента травмы выделяют свежий (до 3 дней), несвежий (от 3 дней до 3 недель) и застарелый (более 3 недель) вывихи головки плечевой кости. По данным А.Л. Толстых и А. Мохамеда (2013), встречаемость застарелых вывихов составляет 23 % [5]. В англоязычной литературе выделяют свежий и хронический вывихи (более 1 недели).

По расположению головки плечевой кости вывихи разделяют на передний, нижний и задний. Наиболее часто встречается передний вывих головки плечевой кости – от 96 до 98 % [6], однако, несмотря на редкую встречаемость задних вывихов – от 2 до 5 % [7, 8], такой тип расположения головки плечевой кости в 60 % [9, 10] случаев не диагностируется при первичном обращении за медицинской помощью. Задержка в постановке диагноза вызвана недостаточным обследованием, неправильной интерпретацией рентгенологических изображений, возможным пренебрежением или неосторожностью хирургов и небрежностью пациента. Так, по данным N. Aydin et al. (2019), в 79 % случаев при заднем вывихе диагноз ставится только после того, как травма стала хронической, и головка плечевой кости «сцепилась» с задним краем суставной поверхностью лопатки, что в последующем, к сожалению, негативно скажется на прогнозе лечения [11].

Механизм травмы отличается при каждом типе вывиха. Передний вывих возникает при воздействии внешней силы на плечо в положении отведения, разгибания и наружной ротации. Задний вывих возникает при приведенном согнутом плече в положении внутренней ротации либо при чрезмерных мышечных сокращениях в результате судорог (эпилептические, гипогликемические, медикаментозные и др.) или поражения электрическим током, которые могут вызывать односторонние или двусторонние смещения. Это связано с несбалансированным сокращением мышц, при котором внутренние ротаторные мышцы плеча сокращаются с большей силой, чем внешние, что заставляет головку плечевой кости двигаться вверх и назад [12]. Сложность данной травмы заключается в том, что даже при свежем вывихе плеча в зависимости от прошедшего времени с момента травмы до обращения за медицинской помощью происходит повреждение сухожилий вращательной манжеты плеча, формирование костных дефектов головки плечевой кости и суставной впадины лопатки. В случае необращения пациента в первые сутки при первичном травматическом вывихе плеча устранить его в последующем не представляется возможным. Таким образом, при удлинении продолжительности «сцепившегося» вывиха формируется необратимый процесс в головке плечевой кости и мягкотканых структурах, что существенно сказывается на снижении качества жизни пациента (хроническая боль, скованность и отсутствие движений в по-

врежденной верхней конечности) и неизбежно приводит к инвалидизации.

Целью данного обзора явился анализ современных методов диагностики и лечения пациентов с дефектами суставных поверхностей лопатки и головки плечевой кости при застарелых вывихах плеча.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для поиска литературных данных использовались электронные базы MEDLINE, PubMed, eLIBRARY с выборкой источников, опубликованных с 2000 по 2020 гг. Анализ были подвергнуты работы, посвященные диагностике, хирургическому лечению и осложнениям травматических вывихов плеча.

Методы определения величины дефекта

При получении травмы пациент обращается за медицинской помощью, и ему выполняется стандартная рентгенография плечевого сустава в 2 проекциях. На рентгенограммах визуализируется место положения головки плечевой кости, наличие/отсутствия костного дефекта головки плечевой кости и суставной поверхности лопатки. Поскольку рентгенография является моноплоскостным исследованием, визуализировать пространственное положение головки плечевой кости и размеры костных дефектов достаточно сложно. Таким образом, для объективизации повреждений структур плечевого сустава рекомендуется выполнять мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) с 3D-реконструкцией головки плечевой кости и суставной поверхности лопатки.

Для визуализации дефекта суставной впадины лопатки, также известного как костное повреждение Банкарта, P. Baudi et al. [13] был предложен метод «Pico» с применением 2D-компьютерной томографии (КТ), который основан на сравнении изображений в сагиттальной плоскости поражённой и интактной суставных поверхностей лопатки. В нижнюю треть поражённого и интактного гленоидов вписывают наиболее подходящую по диаметру окружность, совпадающую с контуром самого гленоида. Величина дефекта рассчитывается по формуле:

$$A / B \times 100,$$

где: A – площадь недостающей площади круга; B – площадь круга в интактном гленоиде.

Для измерения размера дефекта при помощи 2D КТ реконструкций сканируют оба плеча, что является проблемой при двустороннем поражении. Таким образом, для измерения костного дефекта суставной впадины более целесообразно использовать способы измерения при помощи 3D КТ.

V.S. Barchilon et al. [14] предложили метод измерения костного повреждения Банкарта при помощи 3D КТ, который не требует измерения контрлатерального плеча. Дефект рассчитывается как отношение между глубиной и радиусом окружности, которая совпадает с контуром нижней части гленоида. Глубина поражения опре-

деляется как линия, проведённая от центра окружности к краю дефекта.

Кроме повреждений суставной впадины лопатки, при травматических вывихах часто возникает повреждение головки плечевой кости – импрессионный перелом Хилла – Сакса или обратный импрессионный перелом Хилла – Сакса, которые локализируются по задненаружной или передненаружной поверхностям соответственно.

М.З. Бицадзе и А.А. Тяжелов [15] для определения размера дефекта используют аксиальные срезы компьютерной томографии плеча. Все расчёты производятся при помощи программы. Определяют расположение и ориентацию дефекта, принимая срез головки плечевой кости за «циферблат часов». Если дефект находится в диапазоне от 3 до 9 часов, то он считается «вовлечённым». Далее сопоставляют окружность и суставную поверхность головки плеча таким образом, чтобы они совпадали. Определяют анатомические ориентиры переднего контура малого бугорка и заднего контура большого бугорка, длину дуги суставной поверхности между отмеченными ориентирами. Рассчитывают площадь окружности и площадь артикулирующей поверхности головки. Для определения контура дефекта применяют базовые точки и с их помощью рассчитывают площадь дефекта относительно артикулирующей поверхности в процентах. Авторы отмечают, что применение данного метода с использованием программы позволяет рассчитать площадь и глубину дефекта в процентном отношении, что даёт возможность подобрать оптимальное хирургическое лечение для каждого пациента.

Учитывая, что в сочетании с травматическим вывихом головки плечевой кости происходит разрыв сухожилий вращательной манжеты плеча, то целесообразно выполнение МРТ для определения размера костного дефекта Хилла – Сакса [12].

L. Stillwater et al. [16] сравнивали 3D МРТ и 3D КТ для определения эквивалентности этих методов. Всем пациентам были выполнены измерения высоты и ширины гленоида, высоты и ширины головки плечевой кости, размера дефекта Хилла – Сакса, процента потери костной массы головки плечевой кости, размера потери костной массы суставной кости и процента потери суставной кости. Максимальную высоту головки плечевой кости (А) определяли, проводя линию в центре головы, параллельную ориентации поражения Хилла – Сакса, за которой следовала линия, перпендикулярная высоте головки плечевой кости, чтобы определить остаточную ширину головки плечевой кости (В). Таким образом можно определить ширину дефекта головки плечевой кости $(A - B)$, а также процент потери костной ткани головки плечевой кости $[(A - B / A) \times 100]$. Результаты составили $12,7 \pm 4,1 \%$ (3D КТ) и $12,6 \pm 4,1 \%$ (3D МРТ). Авторы пришли к выводу что КТ- и МРТ-исследования эквивалентны.

Доля сочетанных повреждений костных структур, в частности импрессионного дефекта головки плечевой кости при застарелых вывихах головки плечевой кости, составляет 72 % при переднем вывихе [15]; доля повреждений сухожилий вращательной манжеты плеча у молодых пациентов – 15 %; у пациентов в возрасте

от 40 до 60 лет частота разрывов достигает 40 %, а у пациентов старше 60 лет – 80 % [12].

Исходя из вышесказанного, выполнение МСКТ- и/или МРТ-исследования при застарелых вывихах головки плечевой кости является «золотым стандартом» при визуализации костных и мягкотканых повреждений.

Хирургическое лечение

Если при диагностике вывиха головки плечевой кости в течение первых суток с момента травмы по результатам физикального осмотра и инструментальных методов визуализации не обнаружено костных повреждений, а также повреждений сухожилий вращательной манжеты плеча, то необходимо выполнить бережное закрытое вправление вывиха головки плечевой кости с последующей фиксацией верхней конечности. Фиксация травмированной верхней конечности осуществляется на срок не менее 4 недель у пациентов моложе 30 лет, и 7–10 дней – у пациентов старше 30 лет, так как в данной возрастной категории срок фиксации оказывает минимальное влияние на появление рецидивов, с одной стороны, и повышает риск развития контрактуры плечевого сустава – с другой [12]. В последующем пациенту назначают реабилитационные мероприятия, направленные на восстановления функции плечевого сустава.

При обнаружении вывиха головки плечевой кости в срок более 24 часов с момента травмы с учётом обнаруженных сопутствующих повреждений необходимо планировать хирургическое лечение.

Известен классический способ открытого вправления по Доллингеру (1925). Данный способ заключается в проекционном доступе к плечевому суставу, отсечении подлопаточной мышцы от места прикрепления плечевой кости с последующим вправлением головки плечевой кости. Однако данная операция не предусматривает оценку сочетанных повреждений в области плечевого сустава, что, к сожалению, приводит к высокой частоте рецидивов вывиха с последующим снижением функции плечевого сустава [17].

А.П. Перетяка, Д.В. Ненашев, А.П. Варфоломеев [17] разработали новый способ открытого вправления плечевой кости (Патент РФ № 2164387). Выполняется дугообразный доступ по грудо-дельтовидной борозде с переходом на субакромиальное пространство. От клювовидного отростка отсекаются мышцы. Сухожилие подлопаточной мышцы рассекается Z-образно, а наружные ротаторы отсекаются от места прикрепления, отступив на 1 см. Полость плечевого сустава освобождается от рубцовой ткани. Головка плечевой кости вправляется в полость сустава с последующей трансартрикулярной фиксацией спицами. Отсечённые наружные ротаторы ушиваются с укорочением до натяжения. Сухожилие подлопаточной мышцы ушивается с удлинением. Преимуществом данного метода над классическим методом по Доллингеру заключается в возможности оценить состояние вращательной манжеты и по необходимости восстановить её. Однако трансартрикулярная фиксация спицами повреждают суставные хрящи лопатки и головки плечевой кости.

При костных повреждениях суставной впадины лопатки, также известных как костное повреждение Банкарта, с площадью поражения до 25 % общепринятым методом лечения является оперативное [18]. В настоящее время для восстановления костного дефекта передне-нижнего края суставного отростка лопатки широко применяется операция Латарже [19]. Данная методика, впервые описанная французским хирургом Мишелем Латарже в 1954 году, заключается в отсечении клювовидного отростка вместе с прикрепляющимися к нему сухожилиями мышц и перемещении его через продольно рассечённую подлопаточную мышцу с последующей фиксацией к переднему краю суставной поверхности лопатки в зоне дефекта [20]. Высокой эффективности данного метода способствуют три фактора: 1) восполнение дефекта гленоида костно-сухожильным блоком; 2) натяжение сухожилий короткой головки двуглавой и клювовидно-плечевой мышц, проведённых через подлопаточную мышцу, что дополнительно обеспечивает стабильность при отведении и наружной ротации плеча – так называемый «Sling-эффект»; 3) натяжение суставно-плечевых связок, образованных при фиксации капсулы сустава к трансплантату клювовидного отростка или суставной поверхности лопатки, также обеспечивает стабильность в плечевом суставе [21].

В тех случаях, когда костный дефект суставной поверхности лопатки превышает 25 % от общей площади, замещение несвободным аутооттрансплантатом из клювовидного отростка невозможно из-за недостающего объёма перемещаемого фрагмента по отношению к объёму дефекта, применяется технология, разработанная в клинике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии» [22]. Данная технология основана на замещении костного дефекта суставной поверхности лопатки с помощью аутооттрансплантата, взятого с гребня подвздошной кости с учётом абсолютного размера, полученного с помощью МСКТ-3D-реконструкции. При этом следует отметить, что забор аутооттрансплантата выполняется из доступа размером до 5,0 см и отступив не менее 3 см от верхней передней подвздошной ости. Это позволяет сохранить целостность тазового кольца и точки крепления приводящих мышц бедра, что обеспечивает полную нагрузку на нижние конечности в раннем послеоперационном периоде. Далее свободный аутооттрансплантат адаптируют к подготовленной области костного дефекта суставной поверхности лопатки лишь губчатой частью, при этом три оставшихся поверхности покрыты надкостницей. При проведении открытого одноцентрового рандомизированного исследования в отдалённом послеоперационном периоде на контрольных МСКТ с 3D-реконструкцией суставной поверхности лопатки выявлена полная консолидация аутооттрансплантата без лизиса исходной формы фрагмента. Кроме этого, точное моделирование аутооттрансплантата в соответствии с размерами и формой дефекта суставного отростка лопатки обеспечивает продолжение кривизны впадины, что позволяет совершать полный объём движений в плечевом суставе после операции. При этом стабильный остеосинтез аутооттрансплантата при помощи двух параллельных винтов позволяет обеспечить первичную стабильность за счёт того, что шляпка от компресси-

рующих винтов располагается непосредственно на кортикальных пластинках.

Таким образом, в настоящее время внедрены в клиническую практику технологии по замещению различных костных дефектов суставной поверхности лопатки с хорошими функциональными исходами.

При возникновении заднего вывиха плеча в головке плечевой кости образуется «обратный» импрессионный костно-хрящевой дефект (Хилла – Сакса). В зависимости от его размеров пациенту могут потребоваться различные методы лечения, направленные на замещение данного дефекта. При незначительном костно-хрящевом дефекте возможна операция Маклаулина (1952) [23] – замещение дефекта сухожилием подлопаточной мышцы. Выполняется дельтопекторальный доступ к полости сустава. Мышечно-сухожильный переход подлопаточной мышцы прошивается и отсекается, отступив от места прикрепления на 1 см. Далее выполняют вправление головки плечевой кости с последующим перемещением на дно дефекта сухожилия подлопаточной мышцы [24]. В случае более глубокого костно-хрящевого дефекта головки плечевой кости можно выполнить модифицированную операцию Маклаулина, описанную Хьюзом и Ниром, – отсечение подлопаточной мышцы вместе с малым бугорком. Остеотомия малого бугорка выполняется снаружи кнутри, начиная от борозды двуглавой мышцы до дефекта головки плечевой кости. Преимущество описанной модификации заключается в более качественном заполнении дефекта, а консолидация костных элементов представляется более предсказуемой [11, 25, 26]. Однако форма малого бугорка с сухожилием подлопаточной мышцы по своему объёму не может компенсировать глубокие (массивные) костно-хрящевые дефекты площадью 30–50 % [27].

У пациентов с передними вывихами образуется импрессионный перелом Хилла – Сакса, для лечения которого F. Han et al. [28] описали «обратную» операцию Маклаулина – отсечение подостной мышцы и перенос её на дно дефекта.

Для лечения массивного костно-хрящевого дефекта головки плечевой кости в ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» в 2019 г. как операция выбора разработан способ, позволяющий с помощью костного цемента заполнить дефект. Выполняется доступ к головке плечевой кости. Из полости дефекта удаляют рубцы и субхондральную костную ткань, формируя циркулярный уступ по краю костного дефекта. В дно дефекта вводят три винта таким образом, чтобы оси винтов образовали ребра треугольной пирамиды с углами вершины в пределах 30–40°. Концы винтов выводят через компактную кость шейки плечевой кости так, чтобы головки винтов оказались ниже условной поверхности сферы суставной поверхности. Необходимо, чтобы концы винтов состояли из компактного слоя шейки в соответствии с рекомендациями по остеосинтезу АО-ASIF. После введения винтов в полость костного дефекта заливают костный цемент, из которого формируют сферическую поверхность, которая непрерывно продолжает сферическую суставную поверхность головки плечевой кости [29].

Для заполнения массивных костных дефектов головки плечевой кости разработаны методики с использова-

нием аллотрансплантата. I.D. Diklic et al. [27] для замещения костного дефекта использовали аллотрансплантат головки бедренной кости, из которой во время операции моделировали клин подходящей формы и площади. После заполнения дефекта аллотрансплантат фиксировали винтами и выполняли вправление головки плечевой кости, капсула сустава ушивалась. Также в качестве аллотрансплантата некоторые авторы предлагают использовать аллогенный сегмент головки плечевой кости [30].

В случаях, когда площадь дефекта головки плечевой кости больше 50 %, может потребоваться эндопротезирование плечевого сустава [31]. Применение реверсивного эндопротеза плечевого сустава показано при сопутствующем повреждении вращательной манжеты плеча, так как данная форма эндопротеза позволяет перенести функцию ротаторов на дельтовидную мышцу при сохранности функции подмышечного нерва.

При сочетанных костных дефектах суставной впадины и головки плечевой кости, а также при наличии разрыва вращательной манжеты плеча возможно одномоментное выполнение вышеописанных методик, например, операция Маклафлина в сочетании с операцией Латарже и реинсерцией мышц вращательной манжеты плеча.

Таким образом, на современном этапе при визуализации повреждений в плечевом суставе в случае вывиха головки плечевой кости хирургические методы лечения можно условно разделить на: 1) открытое вправление головки плечевой кости; 2) открытое вправление головки плечевой кости в сочетании с восстановлением повреждённой части сухожилий вращательной манжеты плеча; 3) открытое вправление головки плечевой кости в сочетании с пластикой костного дефекта головки плечевой кости; 4) открытое вправление головки плечевой кости в сочетании с пластикой костного дефекта головки плечевой кости и реинсерцией повреждённой части сухожилий вращательной манжеты плеча; 5) открытое вправление головки плечевой кости в сочетании с пластикой костного дефекта суставной поверхности лопатки; 6) открытое вправление головки плечевой кости в сочетании с пластикой костного дефекта головки плечевой кости и суставной поверхности лопатки; 7) открытое вправление головки плечевой кости в сочетании с пластикой дефекта костным цементом; 8) реверсивное эндопротезирование плечевого сустава. Поскольку не существует единого стандарта в выборе метода лечения [5], принятие решения о выборе способа хирургического лечения остаётся за хирургом и зависит от его личного опыта и предпочтений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАСТАРЕЛЫМ ВЫВИХОМ ПЛЕЧА

Открытое вправление головки плечевой кости в сочетании с пластикой костного дефекта головки плечевой кости

Е.А. Беляк с соавт. [26] выполнили операцию Маклафлина в модификации Нира 7 пациентам. За пери-

од наблюдения (в среднем – 14 ± 3 мес.) случаев рецидива вывиха не наблюдалось. Отмечается незначительное ограничение наружной ротации (в среднем – 24°). Авторы расценивают результаты оперативного лечения как хорошие и удовлетворительные.

I.D. Diklic et al. [27] сообщают, что у 12 из 13 пациентов со средним сроком наблюдения 54 месяца, которым была проведена операция по замещению дефекта головки плечевой кости аллотрансплантатом головки бедренной кости, признаков нестабильности плеча в послеоперационном периоде не наблюдалось. У одного пациента развился остеонекроз головки плечевой кости, что в последующем привело к неудовлетворительным результатам. Несмотря на то, что практически у всех пациентов не было признаков нестабильности, у троих были периодические ночные боли в плечевом суставе без необходимости обезболивания. У пациента с остеонекрозом были периодические умеренные боли, купируемые нестероидными противовоспалительными средствами.

A.A. Martinnez et al. [30] в качестве аллотрансплантата использовали головку плечевой кости. Было прооперировано 6 пациентов после 7–8 недель с момента вывиха. Размер костного дефекта во всех случаях составлял 40 % от общей площади. Все пациенты были клинически обследованы в среднем через 10 лет после проведённой операции. 3 пациента отмечали боль, «щёлканье» в суставе и чувство скованности. У всех пациентов с неудовлетворительным результатом развился коллапс аллотрансплантата и остеорезорция. Этим пациентам потребовалось эндопротезирование через 8–10 лет после операции. Авторы пришли к выводу, что данный метод замещения дефекта головки плечевой кости имеет хороший долгосрочный результат в 50 % случаев.

Открытое вправление головки плечевой кости в сочетании с пластикой костного дефекта суставной поверхности лопатки

Частота осложнений после операции Латарже варьирует от 15 до 30 %. Частота рецидивов нестабильности составляет 5 %, что является хорошим результатом [32]. L. Hovelius et al. [33] обнаружили умеренную или тяжёлую артропатию у 14 % и лёгкую – у 35 % пациентов. Главной проблемой после операции Латарже остаётся остеолитический трансплантат, который встречается в 59,5 % случаев [34].

Частота рецидивов после выполнения процедуры Eden – Hybbinette варьирует от 4 до 33 % [16]. По данным U.G. Longo et al. [35], данная операция приводит к развитию остеоартроза в 47–89 % случаев, что является более высоким показателем по сравнению с результатами после операции Латарже.

В.В. Монастырёв с соавт. [22] сравнивают послеоперационные результаты операции Бристоу – Латарже с результатами методики перемещения трансплантата из гребня подвздошной кости, разработанной в клинике ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии». Новый метод замещения костного дефекта суставной впадины показывает лучшие результаты по следующим критериям: уровень боли по ВАШ; объём дви-

жений в плечевом суставе; оценка по функциональной шкале DASH; рентгенологические данные.

Открытое вправление головки плечевой кости в сочетании с пластикой дефекта костным цементом

П.Г. Коган с соавт. [29] приводят клинический пример применения нового метода пластики костного дефекта с использованием костного цемента. За период наблюдения 12 месяцев рецидива вывиха не обнаружено. Функциональный результат через 3 месяца после операции по шкале Constant составил 81 балл. Однако неизвестно, насколько прочным окажется замещённый костным цементом дефект в долгосрочной перспективе, поэтому необходимы дополнительные клинические исследования для определения эффективности данного метода.

Ревверсивное эндопротезирование плечевого сустава

Количество осложнений после выполнения ревверсивного эндопротезирования у пациентов с последствиями травм плеча выше, чем у пациентов с эндопротезированием по поводу дегенеративных изменений в суставе [36]. S.J. Hattrup et al. и другие авторы [37, 38, 39] приводят данные о том, что ревверсивное эндопротезирование у пациентов с тяжёлой посттравматической патологией приводит к высокому риску послеоперационных осложнений. В исследовании S.A. Antuña et al. [38] сообщается, что частота неудовлетворительных результатов в послеоперационном периоде достигает 50 %. P. Boileau с группой соавторов [39], проведя оценку результатов по шкале Constant, отмечают, что плохие результаты были выявлены в 33 % случаев. По мнению Н.Н. Чиркова с соавт. [36], гипотрофия дельтовидной мышцы играет большую роль в вывихе эндопротеза плечевого сустава, что является самым частым осложнением в послеоперационном периоде, так как дельтовидная мышца является основным стабилизатором для эндопротеза данного типа. Для решения данной проблемы авторы предлагают дополнительно стабилизировать сустав во время протезирования, выполняя реинсерцию вращательной манжеты, а в случаях, когда это не представляется возможным – проводить транспозицию широчайшей мышцы спины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время диагностика костных и мягкотканых повреждений при застарелом вывихе плеча полностью изучена. Существуют методы диагностики, позволяющие визуализировать повреждения мягкотканых структур, формы костно-хрящевого дефекта, а также измерить абсолютные размеры дефекта.

Современное представление о лечении вывихов головки плечевой кости с сочетанными повреждениями структур плечевого сустава для полного восстановления функции сустава практически всегда предполагает хирургическое лечение.

При обзоре литературы о современных способах хирургического лечения мы обнаружили хорошие результаты лечения небольших костных дефектов головки плечевой кости (до 25 %). Однако выбор метода лечения для замещения дефекта объёмом от 25 до 50 % всё ещё остаётся неизученной проблемой. Выполнение существующих методик с применением аллотрансплантатов на территории России значительно ограничено, а в некоторых регионах невозможно.

Использование эндопротезирования плечевого сустава за последние 10 лет на территории России очень ограничено и во много раз меньше, чем в зарубежных странах. Это связано с тем, что данную операцию выполняют в единичных клиниках на территории Российской Федерации.

ВЫВОДЫ

При застарелых вывихах плеча главной задачей становится восстановление сочетанных повреждений структур плечевого сустава. Для выбора дальнейшей хирургической тактики с целью исключения рецидивов и осложнений в послеоперационном периоде важно визуализировать эти повреждения и степень их выраженности ещё на диагностическом этапе. На современном этапе остаётся открытым вопрос о лечении застарелых вывихов головки плечевой кости с костно-хрящевым дефектом до 50 % от общей площади. Поиск новых способов хирургического лечения данной группы пациентов является актуальной проблемой травматологии и ортопедии.

Конфликт интересов

Авторы сообщают об отсутствии конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boffano M, Mortera S, Piana R. Management of the first episode of traumatic shoulder dislocation. *EFORT Open Rev.* 2017; 2(2): 35-40. doi: 10.1302/2058-5241.2.160018
2. Yang YL, Li QH, Zhang Q, Jia HL, Wang BM, Dong JL, et al. Treatment of chronic anterior shoulder dislocation by coracoid osteotomy with or without Bristow – Latarjet procedure. *Orthop Surg.* 2020; 12(5): 1478-1488. doi: 10.1111/os.12776
3. Yang NP, Chen HC, Phan DV, Yu IL, Lee YH, Chan CL, et al. Epidemiological survey of orthopedic joint dislocations based on nationwide insurance data in Taiwan 2000–2005. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 12(253): 7. doi: 10.1186/1471-2474-12-253
4. Liavaag S, Svenningsen S, Reikerås O, Enger M, Fjalestad T, Pripp AH, et al. The epidemiology of shoulder dislocations in Oslo. *Med Sci Sports.* 2011; 21(6): 334-340. doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01300
5. Толстых А.Л., Мохаммад А. Анализ вариантов повреждений структур плечевого сустава, сопровождающих травматический вывих плеча. *Вестник экспериментальной и клинической хирургии.* 2013; 6(3): 354-360.

6. Khiami F, Gérometta A, Loriaut P. Management of recent first-time anterior shoulder dislocations. *Orthop Traumatol Surg Res.* 2015; 101(Suppl 1): 51-57. doi: 10.1016/j.otsr.2014.06.027
7. Kowalsky MS, Levine WN. Traumatic posterior glenohumeral dislocation: classification, pathoanatomy, diagnosis, and treatment. *Orthop Clin North Am.* 2008; 39(4): 519-533. doi: 10.1016/j.jocl.2008.05.008
8. Hatzis N, Kaar TK, Wirth MA, Rockwood CA Jr. The often overlooked posterior dislocation of the shoulder. *Tex Med.* 2001; 97(11): 62-67.
9. Daoudi A, Abdeljaouad N, Yacoubi H. Chronic posterior fracture-dislocation of the shoulder: case report and a literature review. *Pan African Med J.* 2020; 36(275): 6. doi: 10.11604/2Fpa mj.2020.36.275.25046
10. Schliemann B, Muder D, Gessmann J, Schildhauer TA, Seybold D. Locked posterior shoulder dislocation: treatment options and clinical outcomes. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2011; 131(8): 1127-1134. doi: 10.1007/s00402-011-1310-9
11. Aydin N, Kayaalp ME, Asansu M, Karaismailoglu B. Treatment options for locked posterior shoulder dislocations and clinical outcomes. *EFORT Open Rev.* 2019; 4(5): 194-200. doi: 10.1302/2058-5241.4.180043
12. Бондарев В.Б., Ваза А.Ю., Файн А.М., Титов Р.С. Вывихи плеча. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь».* 2020; 9(1): 68-84. doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-68-84
13. Baudi P, Righi P, Bolognesi D, Rivetta S, Rossi Urtoler E, Guicciardi N, et al. How to identify and calculate glenoid bone deficit. *Chir Organi Mov.* 2005; 90(2): 145-152.
14. Barchilon VS, Kotz E, Barchilon Ben-Av M, Glazer E. A simple method for quantitative evaluation of the missing area of the anterior glenoid in anterior instability of the glenohumeral joint. *Skeletal Radiology.* 2008; 37: 731-736. doi: 10.1007/s00256-008-0506-8
15. Бицадзе М.З., Тяжелов А.А. Определение величины импрессионного дефекта головки плечевой кости (дефект Hill – Sachs). *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2014; (3): 43-47. doi: 10.15674/0030-59872014343-47
16. Stillwater L, Koenig J, Maycher B, Davidson M. 3D-MR vs. 3D-CT of the shoulder in patients with glenohumeral instability. *Skeletal Radiology* 2017; 46(3): 325-331.
17. Перетяка А.П., Ненашев Д.В., Варфоломеев А.П. *Способ оперативного лечения застарелого переднего вывиха плечевой кости:* Патент № 2164387 Рос. Федерация; МПК А61В 17/56 (2000.01); заявитель и патентообладатель Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена. № 97100035/14; заявл. 06.01.1997, опубл. 27.03.2001. 2001; (9).
18. Доколин С.Ю., Кислицын М.А., Базаров И.С. Артроскопическая техника выполнения костной аутопластики дефекта суставной впадины лопатки у пациентов с передней рецидивирующей нестабильностью плечевого сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2012; (3): 77-82. doi: 10.21823/2311-2905-2012-3-77-82
19. Galvin JW, Zimmer ZR, Prete AM, Warner JJP. The open Eden – Hybinette procedure for recurrent anterior shoulder instability with glenoid bone loss. *Oper Tech Sports Med.* 2019; 27(2): 95-101. doi: 10.1053/j.otsm.2019.03.008
20. Гудзь Ю.В., Ветошкин А.А., Чеботарев С.В. Артроскопическая операция по Латарже: технические особенности выполнения, среднесрочные функциональные результаты. *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях.* 2018; (2): 16-25. doi: 10.25016/2541-7487-2018-0-2-16-25
21. Edwards TB, Walch G. The Latarjet procedure for recurrent anterior shoulder instability: Rationale and technique. *Oper Tech Sports Med.* 2002; 10(1): 25-32. doi: 10.1053/otsm.2002.28776
22. Монастырёв В.В., Пусева М.Э., Рудаков А.Н., Пономаренко Н.С. Отдалённые результаты хирургического лечения хронической посттравматической передней нестабильности плечевого сустава при костном дефекте суставного отростка лопатки. *Acta biomedica scientifica.* 2015; (6): 27-34.
23. Архипов С.В., Кавалерский Г.М. *Плечо: современные хирургические технологии.* М.: Медицина; 2009.
24. Селиванов В.А., Жумагулов М.О., Омirezак Е.Ж., Кравченко И.В., Токушев Р.М., Абдалиев Б.Т. Задний застарелый двусторонний вывих плеча. Клинический случай. *Вестник КазНМУ.* 2016; 3(1): 255-259.
25. Dimock R, Memon K, Consigliere P, Polyzois I, Imam MA, Narvani AA. Posterior shoulder instability: The augmented McLaughlin procedure. *Arch Bone Jt Surg.* 2020; 8(6): 729-733.
26. Беляк Е.А., Призов А.П., Лазко М.Ф., Григорьев И.В., Зародный Н.В., Лазко Ф.Л. Опыт применения модифицированной операции Маклафлина для лечения пациентов с застарелыми задними вколоченными подвывихами головки плечевой кости. *Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова.* 2017; (3): 46-50.
27. Diklic ID, Ganic ZD, Blagojevic ZD, Nho SJ, Romeo AA. Treatment of locked chronic posterior dislocation of the shoulder by reconstruction of the defect in the humeral head with an allograft. *J Bone Joint Surg Br.* 2010; 92: 71-76. doi: 10.1302/0301-620X.92B1.22142
28. Han F, Yi Yao Chin B, His Ming Tan B, Tat Lim C, Kumar VP. Clinical outcomes of the reverse McLaughlin procedure for Hill – Sachs lesions in anterior shoulder instability. *J Orthop Surg.* 2018; 27(1): 1-7. doi: 10.1177 %2F2309499018816444
29. Коган П.Г., Ласунский С.А., Авдеев А.И., Воронкевич И.А., Парфеев Д.Г. *Способ восстановления сферичности головки плечевой кости в ходе оперативного лечения пациентов с застарелыми вывихами плеча:* Патент № 2731525 Рос. Федерация; МПК А61В 17/56 (2006.01); заявитель и патентообладатель ФГБУ «НМИЦ ТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России. № 2019141183, заявл. 11.12.2019, опубл. 03.09.2020. 2020; (25).
30. Martinez AA, Navarro E, Iglesias D, Domingo J, Calvo A, Carbonel I. Long-term follow-up of allograft reconstruction of segmental defects of the humeral head associated with posterior dislocation of the shoulder. *Injury.* 2013; 44(4): 488-491. doi: 10.1016/j.injury.2012.10.027
31. Dimock R, Memon K, Consigliere P, Polyzois I, Imam MA, Narvani AA. Posterior shoulder instability: The augmented McLaughlin procedure. *Arch Bone Jt Surg.* 2020; 8(6): 729-733.
32. Gupta A, Delaney R, Petkin K, Lafosse L. Complications of the Latarjet procedure. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2015; 8(1): 59-66. doi: 10.1007/s12178-015-9258-y
33. Hovelius L, Sandstrom B, Saebo M. One hundred eighteen Bristow-Latarjet repairs for recurrent anterior dislocation of the shoulder prospectively followed for fifteen years: Study II – the evolution of dislocation arthropathy. *J Shoulder Elbow Surg Am Shoulder Elbow Surg.* 2006; 15(3): 279-289. doi: 10.1016/j.jse.2005.09.014

34. Di Giacomo G, Costantini A, de Gasperis N, de Vita A, Lin BKH, Francone M, et al. Coracoid graft osteolysis after the Latarjet procedure for anteroinferior shoulder instability: A computed tomography scan study of twenty-six patients. *J Shoulder Elbow Surg Am Shoulder Elbow Surg*. 2011; 20(6): 989-995. doi: 10.1016/j.jse.2010.11.016

35. Longo UG, Loppini M, Rizzello G, Ciuffreda M, Maffulli N, Denaro V. Latarjet, Bristow, and Eden-Hybinette procedures for anterior shoulder dislocation: systematic review and quantitative synthesis of the literature. *Arthroscopy*. 2014; 30(9): 1184-1211. doi: 10.1016/j.arthro.2014.04.005

36. Чирков Н.Н., Николаев Н.С., Каминский А.В., Спиридонова О.В. Реверсивное эндопротезирование с транспозицией широчайшей мышцы спины при последствиях травм плечевого сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2020; 26(3): 25-33. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-25-33

37. Hattrup SJ, Waldrop R, Sanchez-Sotelo J. Reverse total shoulder arthroplasty for posttraumatic sequelae. *J Orthop Trauma*. 2016; 30(2): e41-e47. doi: 10.1097/bot.0000000000000416

38. Antuña SA, Sperling JW, Sánchez-Sotelo J, Cofield RHJ. Shoulder arthroplasty for proximal humeral malunions: Long-term results. *J Shoulder Elbow Surg*. 2002; 11(2): 122-129. doi: 10.1067/mse.2002.120914

39. Boileau P, Trojani C, Walch G, Krishnan SG, Romeo A, Sinneron RJ. Shoulder arthroplasty for the treatment of the sequelae of fractures of the proximal humerus. *J Shoulder Elbow Surg*. 2001; 10(4): 299-308. doi: 10.1067/mse.2001.115985

REFERENCES

1. Boffano M, Mortera S, Piana R. Management of the first episode of traumatic shoulder dislocation. *EFORT Open Rev*. 2017; 2(2): 35-40. doi: 10.1302/2058-5241.2.160018

2. Yang YL, Li QH, Zhang Q, Jia HL, Wang BM, Dong JL, et al. Treatment of chronic anterior shoulder dislocation by coracoid osteotomy with or without Bristow – Latarjet procedure. *Orthop Surg*. 2020; 12(5): 1478-1488. doi: 10.1111/os.12776

3. Yang NP, Chen HC, Phan DV, Yu IL, Lee YH, Chan CL, et al. Epidemiological survey of orthopedic joint dislocations based on nationwide insurance data in Taiwan 2000–2005. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12(253): 7. doi: 10.1186/1471-2474-12-253

4. Liavaag S, Svenningsen S, Reikerås O, Enger M, Fjalestad T, Pripp AH, et al. The epidemiology of shoulder dislocations in Oslo. *Med Sci Sports*. 2011; 21(6): 334-340. doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01300

5. Tolstykh AL, Mokhammad A. Analysis of variants of damage to the structures of the shoulder joint accompanying traumatic dislocation of the shoulder. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2013; 6(3): 354-360. (In Russ.)

6. Khiami F, Gérometta A, Loriaut P. Management of recent first-time anterior shoulder dislocations. *Orthop Traumatol Surg Res*. 2015; 101(Suppl 1): 51-57. doi: 10.1016/j.otsr.2014.06.027

7. Kowalsky MS, Levine WN. Traumatic posterior glenohumeral dislocation: classification, pathoanatomy, diagnosis, and treatment. *Orthop Clin North Am*. 2008; 39(4): 519-533. doi: 10.1016/j.jocl.2008.05.008

8. Hatzis N, Kaar TK, Wirth MA, Rockwood CA Jr. The often overlooked posterior dislocation of the shoulder. *Tex Med*. 2001; 97(11): 62-67.

9. Daoudi A, Abdeljaouad N, Yacoubi H. Chronic posterior fracture-dislocation of the shoulder: case report and a literature review. *Pan African Med J*. 2020; 36(275): 6. doi: 10.11604/2Fpamj.2020.36.275.25046

10. Schliemann B, Muder D, Gessmann J, Schildhauer TA, Seybold D. Locked posterior shoulder dislocation: treatment options and clinical outcomes. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011; 131(8): 1127-1134. doi: 10.1007/s00402-011-1310-9

11. Aydin N, Kayaalp ME, Asansu M, Karaismailoglu B. Treatment options for locked posterior shoulder dislocations and clinical outcomes. *EFORT Open Rev*. 2019; 4(5): 194-200. doi: 10.1302/2058-5241.4.180043

12. Bondarev VB, Vaza AYU, Fayn AM, Titov RS. Shoulder dislocations. *Russian Sklifosovsky Journal of "Emergency Medical Care"*. 2020; 9(1): 68-84. (In Russ.). doi: 10.23934/2223-9022-2020-9-1-68-84

13. Skupiński J, Piechota MZ, Wawrzynek W, Maczuch J, Babińska A. The bony Bankart lesion: How to measure the glenoid bone loss. *Pol J Radiol*. 2017; 82: 58-63.

14. Barchilon VS, Kotz E, Barchilon Ben-Av M, Glazer E. A simple method for quantitative evaluation of the missing area of the anterior glenoid in anterior instability of the glenohumeral joint. *Skeletal Radiology*. 2008; 37: 731-736. doi: 10.1007/s00256-008-0506-8

15. Bitsadze MZ, Tyazhelov AA. Determination of the size of the impression defect of the humerus head (Hill – Sachs defect). *Orthopaedics, Traumatology and Prosthetics*. 2014; (3): 43-47. (In Russ.). doi: 10.15674/0030-59872014343-47

16. Stillwater L, Koenig J, Maycher B, Davidson M. 3D-MR vs. 3D-CT of the shoulder in patients with glenohumeral instability. *Skeletal Radiology* 2017; 46(3): 325-331.

17. Peretyaka AP, Nenashv DV, Varfolomeev AP. A method for the surgical treatment of chronic anterior dislocation of the humerus: Patent No. 2164387 of the Russian Federation. 2001; (9). (In Russ.)

18. Dokolin SYu, Kislitsyn MA, Bazarov IS. Arthroscopic technique for performing bone autoplasty of a defect in the scapula glenoid cavity in patients with anterior recurrent instability of the shoulder joint. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2012; (3): 77-82. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2012-3-77-82

19. Galvin JW, Zimmer ZR, Prete AM, Warner JJP. The open Eden – Hybinette procedure for recurrent anterior shoulder instability with glenoid bone loss. *Oper Tech Sports Med*. 2019; 27(2): 95-101. doi: 10.1053/j.otsm.2019.03.008

20. GudzyuV, Vetoshkin AA, Chebotarev SV. Arthroscopic Latarjet procedure: technique-related characteristics, mid-term functional results. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems in Emergency Situations*. 2018; (2): 16-25. (In Russ.). doi: 10.25016/2541-7487-2018-0-2-16-25

21. Edwards TB, Walch G. The Latarjet procedure for recurrent anterior shoulder instability: Rationale and technique. *Oper Tech Sports Med*. 2002; 10(1): 25-32. doi: 10.1053/otsm.2002.28776

22. Monastirev VV, Puseva ME, Rudakov AN, Ponomarenko NS. Long-term results of surgical treatment of chronic posttraumatic anterior shoulder instability at the bone defect of scapula articular process. *Acta biomedica scientifica*. 2015; (6): 27-34. (In Russ.)

23. Arkhipov SV, Kavalersky GM. *Shoulder: Modern surgical technologies*. Moscow: Meditsina; 2009. (In Russ.)

24. Selivanov VA, Zhmagulov MO, Omirzak EZh, Kravchenko IV, Tokushev RM, Abdaliev BT. Bilateral chronic posterior shoulder

der dislocation. *Bulletin of Kazakh National Medical University*. 2016; 3(1): 255-259. (In Russ.)

25. Dimock R, Memon K, Consigliere P, Polyzois I, Imam MA, Narvani AA. Posterior shoulder instability: The augmented McLaughlin procedure. *Arch Bone Jt Surg*. 2020; 8(6): 729-733.

26. Belyak EA, Prizov AP, Lazko MF, Grigoryev IV, Zagorodniy NV, Lazko FL. Using modified McLaughlin procedure for treatment of patients with chronic posterior dislocation of the humeral head. *N.N. Priorov Journal of Traumatology and Orthopedics*. 2017; (3): 46-50. (In Russ.)

27. Diklic ID, Ganic ZD, Blagojevic ZD, Nho SJ, Romeo AA. Treatment of locked chronic posterior dislocation of the shoulder by reconstruction of the defect in the humeral head with an allograft. *J Bone Joint Surg Br*. 2010; 92: 71-76. doi: 10.1302/0301-620X.92B1.22142

28. Han F, Yi Yao Chin B, His Ming Tan B, Tat Lim C, Kumar VP. Clinical outcomes of the reverse McLaughlin procedure for Hill – Sachs lesions in anterior shoulder instability. *J Orthop Surg*. 2018; 27(1): 1-7. doi: 10.1177/202309499018816444

29. Kogan PG, Lasunskiy SA, Avdeev AI, Voronkevich IA, Parfeev DG. *Method for restoring the sphericity of the humeral head during surgical treatment of patients with chronic shoulder dislocations*: Patent No. 2731525 of the Russian Federation. 2020; (25). (In Russ.)

30. Martinez AA, Navarro E, Iglesias D, Domingo J, Calvo A, Carbonel I. Long-term follow-up of allograft reconstruction of segmental defects of the humeral head associated with posterior dislocation of the shoulder. *Injury*. 2013; 44(4): 488-491. doi: 10.1016/j.injury.2012.10.027

31. Dimock R, Memon K, Consigliere P, Polyzois I, Imam MA, Narvani AA. Posterior shoulder instability: The augmented McLaughlin procedure. *Arch Bone Jt Surg*. 2020; 8(6): 729-733.

32. Gupta A, Delaney R, Petkin K, Lafosse L. Complications of the Latarjet procedure. *Curr Rev Musculoskelet Med*. 2015; 8(1): 59-66. doi: 10.1007/s12178-015-9258-y

33. Hovelius L, Sandstrom B, Saebo M. One hundred eighteen Bristow-Latarjet repairs for recurrent anterior dislocation of the shoulder prospectively followed for fifteen years: Study II – the evolution of dislocation arthropathy. *J Shoulder Elbow Surg Am Should Elbow Surg*. 2006; 15(3): 279-289. doi: 10.1016/j.jse.2005.09.014

34. Di Giacomo G, Costantini A, de Gasperi N, de Vita A, Lin BKH, Francione M, et al. Coracoid graft osteolysis after the Latarjet procedure for antero-inferior shoulder instability: A computed tomography scan study of twenty-six patients. *J Shoulder Elbow Surg Am Should Elbow Surg*. 2011; 20(6): 989-995. doi: 10.1016/j.jse.2010.11.016

35. Longo UG, Loppini M, Rizzello G, Ciuffreda M, Maffulli N, Denaro V. Latarjet, Bristow, and Eden-Hybinette procedures for anterior shoulder dislocation: systematic review and quantitative synthesis of the literature. *Arthroscopy*. 2014; 30(9): 1184-1211. doi: 10.1016/j.arthro.2014.04.005

36. Chirkov NN, Nikolaev NS, Kaminskii AV, Spiridonova OV. Reverse shoulder arthroplasty with *Latissimus dorsi* transfer for humerus fractures sequelae. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2020; 26(3): 25-33. (In Russ.). doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-3-25-33

37. Hattrup SJ, Waldrop R, Sanchez-Sotelo J. Reverse total shoulder arthroplasty for posttraumatic sequelae. *J Orthop Trauma*. 2016; 30(2): e41-e47. doi: 10.1097/bot.0000000000000416

38. Antuña SA, Sperling JW, Sánchez-Sotelo J, Cofield RHJ. Shoulder arthroplasty for proximal humeral malunions: Long-term results. *J Shoulder Elbow Surg*. 2002; 11(2): 122-129. doi: 10.1067/mse.2002.120914

39. Boileau P, Trojani C, Walch G, Krishnan SG, Romeo A, Sinneron RJ. Shoulder arthroplasty for the treatment of the sequelae of fractures of the proximal humerus. *J Shoulder Elbow Surg*. 2001; 10(4): 299-308. doi: 10.1067/mse.2001.115985

Сведения об авторах

Монастырёв Василий Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-клинического отдела травматологии, врач травматолого-ортопедического отделения № 1, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: vasily.monastyrev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4711-9490>

Чимытов Бато Андреевич – клинический ординатор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: bato.lanc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6506-3075>

Information about the authors

Vasily V. Monastyrev – Cand. Sc. (Med.), Senior Research Officer at the Research Clinical Department of Traumatology, Orthopedic Surgeon at the Unit of Traumatology and Orthopedics No. 1, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: vasily.monastyrev@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-4711-9490>

Bato A. Chimyrov – Resident, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: bato.lanc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-6506-3075>

Вклад авторов

Монастырёв В.В. – разработка концепции и дизайна исследования, интерпретация и анализ полученных данных, редактирование.

Чимытов Б.А. – поиск литературы, анализ и обработка материала, подготовка текста.

ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАЦИЯ PHARMACOLOGY AND PHARMACY

РОЛЬ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ В БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ ПРОТЕАЗ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Самбялова А.Ю.,
Баирова Т.А.,
Манаенкова Т.Л.,
Рычкова Л.В.

ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Самбялова Александра Юрьевна,
e-mail: sambialova95@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Сегодня продолжительность жизни людей с ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, сопоставима с продолжительностью жизни людей без данной патологии, в результате чего ВИЧ-инфекция превратилась из опасного для жизни заболевания в хроническое, поддающееся лечению и требующее пожизненной терапии, хотя и неизлечимое состояние. По мере увеличения продолжительности жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией возникают уникальные проблемы, которые снижают их качество жизни. Снижение качества жизни пациентов с ВИЧ-инфекцией связано с длительным приёмом антиретровирусных препаратов, политерапией при сопутствующих заболеваниях. Все эти факторы могут способствовать повышению риска развития нежелательных лекарственных реакций и снижению эффективности, что может существенно повлиять на самочувствие пациента, снизить качество жизни и приверженность к терапии. В целом представляется, что будущая стратегия, направленная на контроль ВИЧ и профилактику СПИДа, потребует подавления репликации вируса при минимизации токсичности и нарушения функций органов. Ряд проведённых исследований указывают на общую критическую роль мембранных транспортёров, отвечающих за транспорт и всасывание, ферментов системы цитохрома, отвечающих за метаболизм лекарственного препарата. Поэтому генетические различия в метаболизме и транспортировке лекарств могут способствовать межиндивидуальным вариациям в результатах лечения. В настоящем обзоре будут рассмотрены и оценены доказательства наличия фармакогенетических маркеров в геноме человека, участвующих в метаболизме и распределении антиретровирусных препаратов ингибиторов протеазы лопинавира и ритонавира в комплексной антиретровирусной терапии.

Ключевые слова: ВИЧ, антиретровирусная терапия, АРТ, фармакогенетика, нежелательные лекарственные реакции, эффективность, лопинавир/ритонавир

Статья получена: 30.09.2021

Статья принята: 26.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Самбялова А.Ю., Баирова Т.А., Манаенкова Т.Л., Рычкова Л.В. Роль фармакогенетики в безопасности и эффективности терапии ингибиторами протеаз ВИЧ-инфицированных пациентов. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 113-124. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12

THE ROLE OF PHARMACOGENETICS IN EFFICACY AND SAFETY OF PROTEASE INHIBITOR BASED THERAPY IN HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS TYPE (HIV) INFECTION

**Sambyalova A.Yu.,
Bairova T.A.,
Manaenkova T.L.,
Rychkova L.V.**

Scientific Centre for Family Health
and Human Reproduction Problems
(Timiryazeva str. 16, Irkutsk 664003,
Russian Federation)

Corresponding author:
Alexandra Yu. Sambyalova,
e-mail: sambialova95@mail.ru

ABSTRACT

Antiretroviral therapy has markedly reduced morbidity and mortality for persons living with human immunodeficiency virus (HIV). HIV can now be classified as a chronic disease; until a cure is found, patients are likely to require life-long therapy. However, despite these undoubted advances, there are many issues that need to be resolved, including the problems associated with long-term efficacy and toxicity. Moreover, pharmacotherapy of patients infected with HIV is challenging because a great number of comorbidities increase polypharmacy and the risk for drug-drug interactions. There is considerable interindividual variability in patient outcomes in terms of drug disposition, drug efficacy and adverse events. The basis of these differences is multifactorial, but host genetics are believed to play a significant part. HIV-infected population consists of ethnically diverse individuals on complex and potentially toxic antiretroviral regimens on a long-term basis. These individuals would benefit greatly from predictive tests that identify the most durable regimens. Pharmacogenetics holds that promise. Thus, detailed understanding of the metabolism and transport of antiretrovirals and the influence of genetics on these pathways is important. To this end, this review provides an up-to-date overview of the metabolism of anti-HIV therapeutics of the protease inhibitors Lopinavir and Ritonavir and the impact of genetic variation in drug metabolism and transport on the treatment of HIV.

Key words: HIV, ART, antiviral therapy, pharmacogenetics, lopinavir/ritonavir, efficacy and safety

Received: 30.09.2021
Accepted: 26.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Sambyalova A.Yu., Bairova T.A., Manaenkova T.L., Rychkova L.V. The role of pharmacogenetics in efficacy and safety of protease inhibitor based therapy in human immunodeficiency virus type (HIV) infection. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 113-124. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.12

ВВЕДЕНИЕ

В начале 1980-х годов заражение вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) переросло в эпидемию, которая в настоящий момент приобрела глобальный масштаб. По оценкам всемирной организации UNAIDS, в 2017 г. во всём мире число людей, живущих с ВИЧ-инфекцией, достигло 36,9 млн человек, а к 2019 г. возросло до 38 млн [1]. Только за 2019 г. число людей, вновь заразившихся ВИЧ-инфекцией, составило 1,7 млн человек, и более 600 000 умерли от сопутствующих СПИДу болезней. В РФ число людей с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» по состоянию на 30 июня 2021 г. составляло более 1,5 млн человек [2]. Если ранее диагноз «ВИЧ-инфекция» считался смертельным приговором, то с конца 1990-х годов с появлением антиретровирусной терапии (АРТ) всё изменилось. АРТ значительно снизила прогрессирование ВИЧ-инфекции и смертность от СПИДа. В настоящее время АРТ стала стандартом медицинской помощи, и недавние руководящие принципы указывают на то, что она должна проводиться всем ВИЧ-инфицированным, независимо от стадии инфекции. Своевременное или более раннее начало АРТ позволяет снизить риск развития рака и оппортунистических инфекций, в том числе и туберкулёза [3, 4]. Кроме того, риск дальнейшей передачи ВИЧ-инфекции через половые, плацентарные или парентеральные пути минимизирован у лиц с терапевтической эффективностью, то есть с подавленной вирусной нагрузкой ВИЧ [5, 6]. К тому же применение безопасных и эффективных доз при АРТ позволяет снизить риск передачи инфекции от матери к ребёнку и избежать токсических побочных эффектов у новорождённых с перинатальной ВИЧ-инфекцией [7, 8]. Сегодня продолжительность жизни людей с ВИЧ-инфекцией, получающих лечение АРТ, сопоставима с продолжительностью жизни людей без данной патологии [9]. В результате этого ВИЧ-инфекция превратилась из опасного для жизни заболевания в хроническое, поддающееся лечению и требующее пожизненной терапии, хотя и неизлечимое состояние [10].

Однако, несмотря на все достижения в лечении ВИЧ-инфекции, существует множество проблем, которые необходимо решить, в том числе проблемы, связанные с эффективностью терапии и нежелательными лекарственными реакциями. Хотя механизмы, лежащие в основе низкой эффективности и безопасности АРТ, являются многофакторными, персональный подход к терапии ВИЧ может помочь преодолеть вышеуказанные проблемы. Фармакогенетика изучает влияние генов на индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам. В результате фармакогенетический подход позволяет повысить эффективность и снизить токсичность антиретровирусных препаратов [11, 12]. С этой целью многие исследования в рамках фармакогенетики направлены на понимание влияния однонуклеотидных полиморфизмов (SNP, single-nucleotide polymorphism) в генах, кодирующих ферментные и транспортные системы, отвечающие за метаболизм и распределение лекарственных средств в организме.

Настоящая статья посвящена роли SNP в генах, участвующих в метаболизме и распределении антиретровирусных препаратов ингибиторов протеазы (ИП) лопинавира и ритонавира (LPV/RTV, lopinavir/ritonavir) в комплексной АРТ, для разработки стратегии предсказания терапевтической эффективности до начала терапии и повышения безопасности антиретровирусных препаратов (LPV/RTV) при лечении ВИЧ-инфекции. Проведён поиск публикаций по фармакокинетике, фармакодинамике, фармакогенетике ингибиторов протеаз LPV/RTV в PubMed, Google Scholar, eLibrary, опубликованных на русском и английском языках. Поисковые слова: ВИЧ, АРТ, фармакогенетика, нежелательные лекарственные реакции, эффективность, полиморфные варианты. Никаких ограничений по возрасту включённых в исследование пациентов и по дате исследований не применялось.

РАЗДЕЛ 1. ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ

АРТ проводят с использованием пяти классов препаратов:

- 1) ингибиторы слияния (ИС);
- 2) нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ (НИОТ);
- 3) ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (ННИОТ);
- 4) ингибиторы интегразы ВИЧ (ИИ);
- 5) ингибиторы протеазы ВИЧ (ИП).

Указанные группы препаратов воздействуют на различные этапы жизненного цикла ВИЧ [13].

ИП являются важным классом препаратов в АРТ и являются одними из первых, разработанных во второй волне открытия, антиретровирусных препаратов в 1994–1997 гг. [14]. ИП – пептидоподобные аналоги субстрата, которые связываются с активным сайтом протеазы и прерывают жизненный цикл ВИЧ, блокируя вирусный фермент, аспартилпротеазу, которая протеолитически расщепляет предшественников полипротеинов ВИЧ Gag и Gag-Pol в зрелые активные белки [15].

Данный класс включает в себя следующие препараты: ампренавир (APV), атазанавир (ATV), дарунавир (DRV), индинавир (IDV), фосампренавир (FPV), лопинавир (LPV), нелфинавир (NFV), ритонавир (RTV), саквинавир (SQV) и типранавир (TPV) [16]. Большинство ингибиторов протеазы в основном метаболизируются группой ферментов Цитохром P450 (CYP450), а именно CYP3A (семейства CYP3, подсемейством A) во время I фазы метаболизма, за исключением нелфинавира, который метаболизируется в основном CYP2C19 (семейства CYP2, подсемейством C, изоформа 19) [17]. Пероральная биодоступность ингибиторов протеазы, как правило, низкая (< 68 %), со средним периодом полувыведения приблизительно 6 часов [18]. Для достижения терапевтических концентраций требуется частый приём препаратов [19]. В настоящее время для преодоления их короткого периода полураспада используется комбинация с RTV, который выступает в качестве фармакокинетического форсирующего агента за счёт ингибирования активности CYP3A4 [20, 21].

Одним из ИП является комбинированный препарат (LPV/RTV), который применяется:

1. В сочетании с двумя нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (НИОТ) в качестве предпочтительного режима стартовой схемы АРТ у детей от 2 недель до 6 лет [22, 23].

2. В сочетании с двумя НИОТ в качестве альтернативного режима стартовой схемы у детей старше 6 лет [22, 23].

3. В качестве предпочтительного режима второй линии у взрослых в условиях ограниченных ресурсов [24].

РАЗДЕЛ 2. ФАРМАКОДИНАМИКА И ФАРМАКОКИНЕТИКА LPV/RTV

Комбинированный препарат на основе LPV/RTV обеспечивает адекватное и длительное подавление вирусной нагрузки и устойчивое увеличение количества CD4⁺ клеток, как это продемонстрировано в рандомизированных исследованиях на АРТ наивных взрослых и детей [25]. Одновременное применение с низкими дозами RTV значительно улучшает фармакокинетические свойства и, следовательно, активность LPV в отношении протеазы ВИЧ [26]. За счёт этого увеличивается площадь под кривой графика зависимости концентрации-времени (AUC, area under curve) в плазме от 77 до 100 раз путём ингибирования Р-гликопротеина и инактивации CYP3A. Употребление LPV/RTV с пищей с умеренным и высоким содержанием жиров улучшает биодоступность препарата. Следовательно, для повышения биодоступности и минимизации различий в фармакокинетике для разных форм препарата его следует вводить только с пищей [27]. После многократного приёма LPV/RTV в дозе 400 мг/100 мг два раза в день или 800 мг/200 мг один раз в день у пациентов, не получавших АРТ, средние устойчивые максимальные концентрации в плазме (C_{max}) 9,8 и 10,9 мг/мл достигаются в среднем за время (t_{max}) 4,4 и 6,6 часа [28].

LPV связывается как с альфа-1-кислым гликопротеином, так и с альбумином, но с более высокой аффинностью к первому. При дозировке 400 мг LPV + RTV 100 мг дважды в день период полувыведения составляет от 4 до 6 часов [27].

LPV является как субстратом, так и ингибитором семейства CYP3A и метаболизируется CYP3A4 и CYP3A5 до трёх основных метаболитов, 4-ОКСО-LPV и двух эпимерных 4-ОН-LPV с другими второстепенными метаболитами. Несмотря на то, что 4-ОКСО-LPV и два ОН-эпимера являются основными метаболитами, их общая измеренная радиоактивность в плазме относительно невелика, и они проявляют лишь незначительную способность ингибировать протеазу ВИЧ [29]. RTV циркулирует в крови связанным с белками плазмы, как и LPV (главным образом с альбумином и альфа-1-кислым гликопротеином); благодаря высокому связыванию с белками, концентрация RTV в ключевых компартментах (спинномозговой жидкости, сперме) ниже по сравнению с общей концентрацией в плазме крови.

RTV в основном метаболизируется CYP3A и, в меньшей степени, CYP2D6, до неактивных метаболитов.

Метаболиты LPV и большая часть RTV в основном выводятся в неизменённом виде с калом при незначительной роли почечной экскреции [30].

Умеренная или тяжёлая диарея, тошнота и рвота, а также тяжёлые (3–4-й степени) лабораторные нарушения, такие как повышенный уровень холестерина, триглицеридов, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), отмечаются у > 2 % пациентов, получавших LPV/RTV [31]. Более высокая частота тошноты и диареи наблюдается у пациентов, принимающих один раз в день 800/200 мг LPV/RTV, по сравнению с приёмом два раза в день 400/100 мг после 3 месяцев лечения [32]. Результаты исследований свидетельствуют о том, что повышение дозы RTV приводит к более высокому уровню LPV и ассоциируется с высокой частотой случаев одышки и рвоты [33]. Высказано предположение, что концентрация LPV напрямую коррелирует с переносимостью лекарств и терапевтической эффективностью: для достижения вирусной супрессии требуется целевая концентрация 1 мг/л, а порог в 4 мг/л требуется при наличии пяти или более мутаций резистентности к LPV [34].

Фармакодинамика и фармакокинетика препаратов вносят главный вклад в эффективность и безопасность терапии лекарственными средствами, и эти процессы зависят во многом от ферментных и транспортных систем в организме, которые отличаются у людей с разными наборами генов. В результате понимание вариабельности метаболизма, всасывания и распределения LPV/RTV у ВИЧ-серопозитивных пациентов в зависимости от генетических факторов может помочь обеспечить принятие мер по поддержанию терапевтического уровня LPV/RTV и снижению токсичности.

РАЗДЕЛ 3. ФАРМАКОГЕНЕТИКА МЕТАБОЛИЗМА И ТРАНСПОРТА LPV/RTV

При пероральном приёме препарат всасывается через стенку кишечника. Далее он активно транспортируется или пассивно диффундирует в клетку. Из стенки кишечника препарат поступает в печёночную портальную систему. В кишечнике и печени присутствуют системы ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты.

В печени метаболизм LPV/RTV происходит внутри гепатоцитов, где он подвергается модификациям системой цитохрома P450. Образующиеся метаболиты выводятся в желчный проток или снова попадают в кровь, после чего они выводятся почками.

Генетические различия в метаболизме и транспортировке лекарств могут способствовать межличностным различиям в результатах лечения. И по этой причине полиморфизмы, локализованные в генах, отвечающих за метаболизм и транспорт лекарственного препарата, могут выступать как фармакогенетические маркеры для предсказания эффективности и побочных

ных эффектов при АРТ. Имеются ограниченные данные о влиянии генетических полиморфизмов ферментов метаболизма и транспорта лекарственных средств на фармакокинетику и фармакодинамику ИП.

LPV и RTV являются как субстратами, так и ингибиторами ферментов CYP3A, и высказано предположение [35], что вариации экспрессии CYP3A потенциально ответственны за межиндивидуальную изменчивость в абсорбции и распределении LPV и RTV. В дополнение к ферментам CYP3A транспортная система лекарств может влиять на распределение LPV и RTV в тканях и клетках. Транспортные системы из семейства ABC (ATP-binding cassette) и SLCO (solute carrier organic anion) играют решающую роль во всасывании, распределении, метаболизме и выведении LPV/RTV (рис. 1).

Раздел 3.1. ABC

Суперсемейство транспортёров АТФ-связывающих кассет (ABC) включает в себя одно из крупнейших семейств белков, представленных во всех живых организмах, и его члены являются одними из наиболее изученных белков по биодоступности и лекарственным эффектам. Наиболее важными членами этого семейства являются: Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1* (ABC, подсемейство В, член 1, известный как MDR1, транспортёр множественной лекарственной устойчивости); белок 1, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP1), кодируемый геном *ABCC1* (подсемейство С, член 1); белок 2, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP2), кодируемый *ABCC2* (подсемейство С, член 2); и белок 4, связанный с множественной лекарственной устойчивостью (MRP4), кодируемый геном *ABCC4* (подсемейство С, член 4) [36]. Будучи

АТФ-зависимым насосом для оттока, они обладают широкой субстратной специфичностью, и их основная роль заключается в том, чтобы выкачивать многие потенциально токсичные вещества из клеток и влиять на биодоступность лекарств и других соединений. Многие исследования показали, что некоторые АРВ-препараты, особенно ИП, являются индукторами *ABCB1*. Эта индукционная способность продемонстрирована для LPV/RTV.

Интересным является, что LPV/RTV обладают ингибирующим действием на Р-гликопротеин. В недавних исследованиях О. Martinez et al. показано, что LPV/RTV ингибируют отток модельного субстрата транспортёра *ABCB1*, родамина 123 (RHD 123), в культурах клеток аденокарциномы толстого кишечника (Caco-2) и в срезах тонкой кишки крыс. LPV/RTV также значительно ингибировал отток RHD 123 в срезах тонкой кишки человеческого происхождения [37]. В связи с этим необходимо учитывать этот ингибирующий эффект LPV/RTV при назначении других классов препаратов во избежание нежелательных межлекарственных взаимодействий.

В настоящий момент получены противоречивые результаты влияния генотипов полиморфного варианта rs1045642 (3435C>T) гена *ABCB1* на вирусологический исход и концентрацию LPV/RTV у ВИЧ-инфицированных пациентов. Бразильские исследователи А.С. Coelho et al. установили, что аллель Т полиморфного варианта rs1045642 (3435C>T) гена *ABCB1* ассоциирован с пятикратным повышением риска вирусологической неудачи, содержащего LPV/RTV у ВИЧ-инфицированных пациентов [38]. Возможное объяснение влияния этого полиморфизма на успех терапии LPV/RTV сообщили исследователи J. Fellay et al. Они показали, что Т/Т генотип ассоциирован с низкой транскрипцией и экспрессией

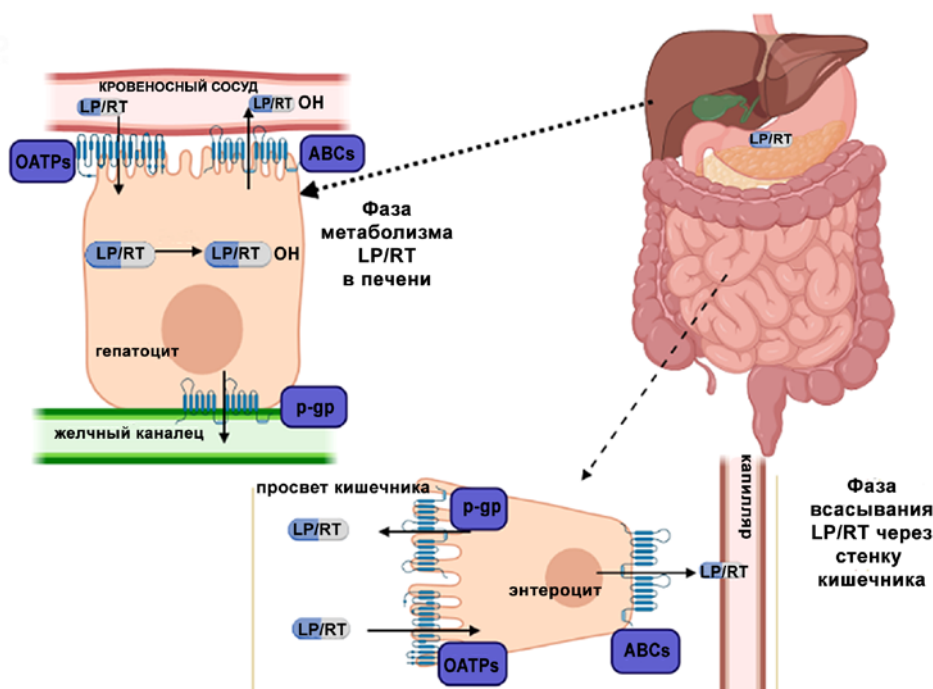


РИС. 1.
Метаболизм и транспорт LPV/RTV в организме человека

FIG. 1.
Metabolism and transport of LPV/RTV in the human body

белка ABCB1 [39]. Таким образом, авторы сформулировали гипотезу, в которой низкая экспрессия гена *ABCB1* будет компенсирована чрезмерной экспрессией генов других транспортёров или ферментов CYP450 лекарственных препаратов. Это привело бы к более высокой элиминации субстратов (в данном случае ИП), что, в свою очередь, могло бы объяснить сниженную эффективность терапии ИП. Интересным является тот факт, что другое исследование, проведённое ранее, так же показало наличие ассоциации C/C генотипа полиморфного варианта rs1045642 гена *ABCB1* с риском вирусологической неудачи [40]. Напротив, этот генотип был связан с более высокими уровнями транскрипции гена *ABCB1*, что в свою очередь способствует быстрой элиминации ИП [41]. Собирая данные об отсутствии статистически значимой связи генотипов полиморфного варианта rs1045642 гена *ABCB1* с концентрацией LPV или RTV в плазме у взрослых пациентов без оценки вирусологического исхода [42]. Аналогичные данные получены в выборке детей [43, 44].

В этом же исследовании A.C. Coelho et al. впервые сообщается о связи между другим геном ABC-семейства – *ABCC1* – и его полиморфным вариантом rs212091 и повышением риска вирусологической неудачи при терапии ИП. Авторы предполагают, что этот полиморфный вариант может влиять на конформацию или стабильность мРНК, тем самым изменяя уровень его белка [38].

Исследователи I.M. da Rocha et al. из Бразилии обнаружили, что пациенты-носители Т-аллеля полиморфного варианта rs717620 *ABCC2*, получающие LPV/RTV, имеют повышенный риск реализации нежелательных лекарственных реакций [36]. Авторы предположили, что аллель Т обеспечивает более низкую экспрессию гена *ABCC2* в почечной ткани, вероятно, уменьшая отток препарата из канальцев почек и, таким образом, повышая их токсическое воздействие. Авторы признают некоторые ограничения этого исследования. Во-первых, изучено лишь ограниченное число полиморфных вариантов генов, участвующих в транспорте APB препаратов в почечных канальцах. Таким образом, нельзя исключить роль других неисследованных SNP в этих генах, которые оказывают некоторое влияние на восприимчивость к нефротоксичности препаратов. Во-вторых, они проанализировали пациентов, использующих различные схемы АРТ, что затрудняет интерпретацию фармакогенетических данных. Единичные исследования сообщают ещё об одном полиморфном варианте rs8187710 гена *ABCC2*, который влияет на отток LPV из клеток. В исследованиях L. Elens et al., показано, что пациенты с генотипом AA и AG, получающие лечение LPV, могут иметь более высокое накопление LPV в мононуклеарных клетках периферической крови по сравнению с пациентами с генотипом GG за счёт сниженного *ABCC2*-опосредованного оттока LPV [45].

Раздел 3.2. *SLCO1B1*

Органические анион-транспортующие полипептиды (ОАТР), кодируемые генами *SLCO*, представляют собой семейство растворимых транспортных белков-носителей, которые переносят многочисленные эндоген-

ные и ксенобиотические соединения. Многие из ОАТР (которых в настоящее время насчитывается 13 членов) обладают широкой субстратной специфичностью и экспрессируются повсеместно [46, 47]. Основными ОАТР, связанными с печёночным поглощением лекарств, являются ОАТР1В1 (ОАТР-С) и ОАТР1В3 (ОАТР-8) и ОАТР1А2 (ОАТР-А) [48].

Во многих исследованиях у взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией продемонстрирована ассоциация генотипа CC полиморфного варианта rs4149056 (*521T→C*) гена *SLCO1B1* с повышенной концентрацией LPV в плазме крови по сравнению с пациентами с генотипом CT или TT [48–52]. А также у носителей CC генотипа наблюдается снижение клиренса LPV на 15 % [53]. Исследование по оценке влияния полиморфного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* на вирусологический исход при терапии взрослых пациентов с низкой приверженностью не показало статистически значимых взаимосвязей [54]. Получены данные о статистически значимой связи между генотипами полиморфного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1* с увеличением концентрации LPV и отсутствием связи с вирусологическим исходом терапии в течение 52 недель наблюдения в детской популяции [43]. В другом исследовании данный полиморфный вариант у ВИЧ-инфицированных детей не оказал существенного влияния на концентрации LPV или RTV в однофакторном анализе. Так, у носителей CT генотипа наблюдалась более высокая медианная концентрация LPV (8627 нг/мл) по сравнению с генотипом TT (6952 нг/мл) ($p = 0,0918$). Тем не менее, авторы указывают на возможную связь *SLCO1B1* *521 T→C* с концентрацией LPV [44]. Описанный полиморфный вариант влияет на концентрацию LPV/RTV возможно через изменение уровня экспрессии. Несколько групп исследователей сообщили, что более низкая экспрессия белка ОАТР1В1 в гепатоцитах ассоциирована с генотипом CC полиморфного варианта rs4149056 гена *SLCO1B1*. В результате сниженная экспрессия гена *SLCO1B1* приводит к уменьшению поглощения LPV гепатоцитами и к более высоким уровням LPV в плазме [55, 56].

Раздел 3.3. CYP3A

Цитохром P450 (CYP450) – это семейство изоферментов, ответственных за биотрансформацию ряда лекарственных препаратов, детерминирующее снижение фармакологического эффекта и побочные лекарственные реакции [57]. CYP3A4 и CYP3A5, представляющие 65 % изоформ семейства ферментов цитохрома P450, взаимодействуют с более чем половиной лицензированных лекарственных средств. SNP в регуляторных генах *CYP3A4* и *CYP3A5* детерминируют уровень продукции ферментов [58]. До сих пор часто выдвигались и описывались ассоциации между генетическими вариантами *CYP3A4* и *CYP3A5* человека и предрасположенностью к нежелательным лекарственным реакциям или снижению эффективности терапии, главным образом у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших ИП, на метаболизм которых влияет индукция или ингибирование CYP3A [59]. Многие исследования не обнаружили чёт-

кой взаимосвязи между фармакокинетикой и фармакодинамикой LPV и полиморфными вариантами, такими как *CYP3A4*1B* [51, 60] *CYP3A5*3* [50, 61] и *CYP3A5*6* [51, 60, 61]. В педиатрической популяции исследование полиморфного варианта rs776746 гена *CYP3A5* не показало статистически значимой связи с фармакокинетикой и фармакодинамикой LPV/RTV, а также с вирусологическим исходом при терапии ВИЧ-инфицированных детей [43]. Только одно исследование показало, что взрослые пациенты с ВИЧ-инфекцией и генотипом **1/*1* полиморфного варианта rs35599367 гена *CYP3A4* имеют повышенный клиренс LPV по сравнению пациентами с генотипом **22/*22* [62]. Тот факт, что гомозиготы *CYP3A4*22* встречаются довольно редко, может объяснить, почему это исследование является изолированным открытием [63].

В пилотном исследовании среди двадцати ВИЧ-позитивных пациентов, принимающих LPV/RTV в монотерапии, полиморфный вариант *CYP3A4*1B* обнаружен у двух пациентов с вирусологической неудачей и снижением концентрации LPV. Эти данные могут свидетельствовать о том, что наличие SNP в *CYP3A4*, в частности варианта *CYP3A4*1B*, может играть определённую роль в снижении вирусологической эффективности [59]. Авторы признают, что данные этого пилотного анализа требуют подтверждения на массивной выборке пациентов с ВИЧ-инфекцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успех АРТ зависит от многих факторов, как со стороны самого пациента (сопутствующие заболевания, приверженность к терапии, фармакогенетика), так и со стороны лекарственного препарата (фармакодинамика, фармакокинетика, взаимодействие с другими лекарствами) и самого вируса (фено- и генотипический профиль). Необходимость учитывать все эти факторы при разработке схем и режима дозирования при АРТ предполагает переход к персонализированной медицине.

За последние несколько лет многие исследования подтвердили, что биологические факторы, связанные с наследственностью, могут в значительной степени способствовать снижению эффективности и риску реализации нежелательных лекарственных реакций при терапии ВИЧ-инфекции. Именно генетические особенности пациента модулируют воздействие препарата на организм и являются основными факторами, определяющими реакцию организма на АРТ. Одними из генетических особенностей пациента являются активность ферментов, ответственных за метаболизм АРВП и переносчики лекарств, которые участвуют во всасывании, распределении и выведении лекарственных средств в организме. Таким образом, взаимодействие между лекарственными препаратами и наличием полиморфных вариантов в генах, участвующих в метаболизме или транспорте лекарств, в значительной степени способствуют межиндивидуальной вариативности антиретровирусного ответа. Поэтому расширение фармакогеномных знаний мо-

жет способствовать персонализации лечения ВИЧ и рациональному выбору и дозированию лекарств.

По мере накопления знаний появляется необходимость в новых исследованиях, которые будут сосредоточены на важных вопросах, до конца не исследованных – таких как фармакогеномные исследования у детей и подростков, учитывающие периоды роста и развития с изменением метаболической и транспортной системы, а также исследования, направленные на подтверждение ранее сообщённых ассоциаций в независимых, этнически разнообразных группах населения. Наконец предстоит оценить вклад фармакогеномных знаний в эффективность и безопасность АРТ в долгосрочной перспективе.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. UNAIDS. *Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet*. URL: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> [date of access: 28.12.2020].
2. *Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом*. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 30 июня 2021 г. URL: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf [дата доступа: 10.01.2021].
3. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015; 373(9): 808-822. doi: 10.1056/NEJMoa1507198
4. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015; 373(9): 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816
5. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016; 375(9): 830-839. doi: 10.1056/NEJMoa1600693
6. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA*. 2016; 316(2): 171-181. doi: 10.1001/jama.2016.5148
7. Petrova A, Vaniarkina A, Plotnikova J, Rychkova L, Moskalova E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates. *Arch Dis Child*. 2019; 104(S3): A4. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.9
8. Shugaeva S, Petrova A, Vaniarkina A, Rychkova L. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure. *Arch Dis Child*. 2019; 104(S3): A143. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.329
9. Laskey SB, Siliciano RF. A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nat Rev Microbiol*. 2014; 12(11): 772-780. doi: 10.1038/nrmicro3351
10. Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS*. 2012; 26(10): 1231-1241. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835521a3

11. Mattevi VS, Tagliari CF. Pharmacogenetic considerations in the treatment of HIV. *Pharmacogenomics*. 2017; 18(1): 85-98. doi: 10.2217/pgs-2016-0097
12. Neary M, Owen A. Pharmacogenetic considerations for HIV treatment in different ethnicities: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017; 13(11): 1169-1181. doi: 10.1080/17425255.2017.1391214
13. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Клинические рекомендации. 2017. URL: <http://rushiv.ru/category/docs/national-recs/kr-17/> [дата доступа: 10.01.2021].
14. Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31(1): 8-13. doi: 10.1097/QCO.0000000000000425
15. Desai S, Landay A. Early immune senescence in HIV disease. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010; 7(1): 4-10. doi: 10.1007/s11904-009-0038-4
16. FDA. HIV and AIDS: Medicines to help you. Protease inhibitors. URL: <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/hiv-and-aids-medicines-help-you#protease> [date of access: 20.01.2021].
17. Hirani VN, Raucy JL, Lasker JM. Conversion of the HIV protease inhibitor nelfinavir to a bioactive metabolite by human liver CYP2C19. *Drug Metab Dispos*. 2004; 32(12): 1462-1467. doi: 10.1124/dmd.104.001743
18. Hughes PJ, Cretton-Scott E, Teague A, Wensel TM. Protease inhibitors for patients with HIV-1 infection: A comparative overview. *P T*. 2011; 36(6): 332-345.
19. Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med*. 2001; 2(2): 105-113. doi: 10.1046/j.1468-1293.2001.00063.x
20. Greenblatt DJ. Mechanisms and consequences of drug-drug interactions. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017; 6(2): 118-124. doi: 10.1002/cpdd.339
21. Greenblatt DJ, Harmatz JS. Ritonavir is the best alternative to ketoconazole as an index inhibitor of cytochrome P450-3A in drug-drug interaction studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(3): 342-350. doi: 10.1111/bcp.12668
22. Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. ВИЧ-инфекция у детей: клинические рекомендации. 2020. URL: <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2021/05/KR-459-1.pdf> [дата доступа: 20.03.2021].
23. Barlow-Mosha L, Angelidou K, Lindsey J, Archary M, Cotton M, Dittmer S, et al. Nevirapine- versus lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy in HIV-infected infants and young children: Long-term follow-up of the IMPAACT P1060 Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(8): 1113-1121. doi: 10.1093/cid/ciw488
24. World Health Organization. Consolidated guideline on use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendation for a public health approach, second edition. Geneva; 2016. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf [date of access: 20.02.2021].
25. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003; 63(8): 769-802. doi: 10.2165/00003495-200363080-00004
26. Debouck C. The HIV-1 protease as a therapeutic target for AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992; 8(2): 153-164. doi: 10.1089/aid.1992.8.153
27. European Medicines Agency. Kaletra® (lopinavir/ritonavir) soft capsules. Summary of product characteristics. URL: <http://emc.medicines.org> [date of access: 26.02.2021].
28. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: A 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis*. 2004; 189(2): 265-272. doi: 10.1086/380799
29. Sham HL, Betebenner DA, Herrin T, Kumar G, Saldivar A, Vasavanonda S, et al. Synthesis and antiviral activities of the major metabolites of the HIV protease inhibitor ABT-378 (Lopinavir). *Bioorg Med Chem Lett*. 2001; 11(11): 1351-1353. doi: 10.1016/S0960-894X(01)00243-8
30. Cattaneo D, Cossu MV, Rizzardini G. Pharmacokinetic drug evaluation of ritonavir (versus cobicistat) as adjunctive therapy in the treatment of HIV. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019; 15(11): 927-935. doi: 10.1080/17425255.2019.1685495
31. Barragan P, Podzamczar D. Lopinavir/ritonavir: A protease inhibitor for HIV-1 treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(13): 2363-2375. doi: 10.1517/14656566.9.13.2363
32. Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2006; 66(9): 1275-1299. doi: 10.2165/00003495-200666090-00012
33. Vogel M, Rockstroh JK. Safety of lopinavir/ritonavir for the treatment of HIV-infection. *Expert Opin Drug Saf*. 2005; 4(3): 403-420. doi: 10.1517/14740338.4.3.403
34. Arab-Alameddine M, Décosterd LA, Buclin T, Telenti A, Csajka C. Antiretroviral drug toxicity in relation to pharmacokinetics, metabolic profile and pharmacogenetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7(5): 609-622. doi: 10.1517/17425255.2011.562891
35. Berno G, Zaccarelli M, Gori C, Tempestilli M, Antinori A, Perno CF, et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human CYP3A4 and CYP3A5 genes: Potential implications for the metabolism of HIV drugs. *BMC Med Genet*. 2014; 15: 76. doi: 10.1186/1471-2350-15-76
36. da Rocha IM, Gasparotto AS, Lazzaretti RK, Notti RK, Sprinz E, Mattevi VS. Polymorphisms associated with renal adverse effects of antiretroviral therapy in a Southern Brazilian HIV cohort. *Pharmacogenet Genomics*. 2015; 25(11): 541-547. doi: 10.1097/FPC.0000000000000169
37. Martinec O, Huliciak M, Staud F, Cecka F, Vokral I, Cerveny L. Anti-HIV and anti-hepatitis C virus drugs inhibit P-glycoprotein efflux activity in Caco-2 cells and precision-cut rat and human intestinal slices. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(11): e00910-e00919. doi: 10.1128/AAC.00910-19
38. Coelho AV, Silva SP, de Alencar LC, Stocco G, Crovella S, Brandão LAC, et al. ABCB1 and ABCC1 variants associated with virological failure of first-line protease inhibitors antiretroviral regimens in Northeast Brazil patients. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53(12): 1286-1293. doi: 10.1002/jcph.165
39. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: A pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002; 359(9300): 30-36. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07276-8
40. Brumme ZL, Dong WW, Chan KJ, Hogg RS, Montaner JSG, O'Shaughnessy MV, et al. Influence of polymorphisms within the CX3CR1 and MDR-1 genes on initial antiretroviral therapy response. *AIDS*. 2003; 17(2): 201-208. doi: 10.1097/00002030-200301240-00010

41. Hitzl M, Drescher S, van der Kuip H, Schäffeler E, Fischer J, Schwab M, et al. The C3435T mutation in the human *MDR1* gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics*. 2001; 11(4): 293-298. doi: 10.1097/00008571-200106000-00003
42. Ma Q, Brazeau D, Zingman BS, Reichman RC, Fischl MA, Gripshover BM, et al. Multidrug resistance 1 polymorphisms and trough concentrations of atazanavir and lopinavir in patients with HIV. *Pharmacogenomics*. 2007; 8(3): 227-235. doi: 10.2217/14622416.8.3.227
43. Rakhmanina NY, Neely M, Van Schaik RHN, Gordish-Dressman HA, Williams KD, Soldin SJ, et al. *CYP3A5*, *ABCB1*, and *SLCO1B1* polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir-ritonavir in HIV-infected children. *Ther Drug Monit*. 2011; 33: 417-424. doi: 10.1097/FTD.0b013e318225384f
44. Liu X, Ma Q, Zhao Y, Mu W, Sun X, Cheng Y, et al. Impact of single nucleotide polymorphisms on plasma concentrations of efavirenz and lopinavir/ritonavir in Chinese children infected with the human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(9): 1073-1080. doi: 10.1002/phar.1988
45. Elens L, Tyteca D, Panin N, Courtoy P, Lison D, Demoulin J-B, et al. Functional defect caused by the 4544G>A SNP in *ABCC2*: Potential impact for drug cellular disposition. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(12): 884-893. doi: 10.1097/FPC.0b013e3182834d672b
46. Chandra P, Brouwer KL. The complexities of hepatic drug transport: Current knowledge and emerging concepts. *Pharm Res*. 2004; 21(5): 719-735. doi: 10.1023/b:pham.0000026420.79421.8f
47. Briz O, Serrano MA, Maclas RI, Gonzalez-Gallego J, Marin JJ. Role of organic anion-transporting polypeptides, OATP-A, OATP-C and OATP-8, in the human placenta-maternal liver tandem excretory pathway for foetal bilirubin. *Biochem J*. 2003; 371(Pt 3): 897-905. doi: 10.1042/BJ20030034
48. Hartkoorn RC, Kwan WS, Shallcross V, Chaikan A, Liptrott N, Egan D, et al. HIV protease inhibitors are substrates for OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3 and lopinavir plasma concentrations are influenced by *SLCO1B1* polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(2): 112-120. doi: 10.1097/FPC.0b013e3182835b02d
49. Kohlrausch FB, de Cássia Estrela R, Barroso PF, Suarez-Kurtz G. The impact of *SLCO1B1* polymorphisms on the plasma concentration of lopinavir and ritonavir in HIV-infected men. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69(1): 95-98. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03551.x
50. Zhang X, Tierney C, Albrecht M, Demeter LM, Morse G, DiFrancesco R, et al. Discordant associations between *SLCO1B1* 521T→C and plasma levels of ritonavir-boosted protease inhibitors in AIDS clinical trials group study A5146. *Ther Drug Monit*. 2013; 35(2): 209-216. doi: 10.1097/FTD.0b013e318280d0ad
51. Mpeta B, Kampira E, Castel S, Mpye KL, Soko ND, Wiesner L, et al. Differences in genetic variants in lopinavir disposition among HIV-infected Bantu Africans. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(7): 679-690. doi: 10.2217/pgs.16.14
52. Dragović G, Dimitrijević B, Kušić J, Soldatović I, Jevtović D, Olagunju A, et al. Influence of *SLCO1B1* polymorphisms on lopinavir C_{trough} in Serbian HIV/AIDS patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86(7): 1289-1295. doi: 10.1111/bcp.14230
53. Lubomirov R, di Iulio J, Fayet A, Colombo S, Martinez R, Marzolini C, et al. ADME pharmacogenetics: Investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir co-formulated with ritonavir. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(4): 217-230. doi: 10.1097/FPC.0b013e31828336ee4
54. Glass TR, Rotger M, Telenti A, Decosterd L, Csajka C, Bucher HC, et al. Determinants of sustained viral suppression in HIV-infected patients with self-reported poor adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2012; 7(1): e29186. doi: 10.1371/journal.pone.0029186
55. Prasad B, Evers R, Gupta A, Hop CECA, Salphati L, Shukla S, et al. Interindividual variability in hepatic organic anion-transporting polypeptides and P-glycoprotein (ABCB1) protein expression: Quantification by liquid chromatography tandem mass spectrometry and influence of genotype, age, and sex. *Drug Metab Dispos*. 2014; 42(1): 78-88. doi: 10.1124/dmd.113.053819
56. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, Hosokawa M, Chiba K. Functional characterization of *SLCO1B1* (OATP-C) variants, *SLCO1B1**5, *SLCO1B1**15 and *SLCO1B1**15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15(7): 513-522. doi: 10.1097/01.fpc.0000170913.73780.5f
57. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral Res*. 2010; 85(1): 190-200. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.09.001
58. Lakhman SS, Ma Q, Morse GD. Pharmacogenomics of *CYP3A*: Considerations for HIV treatment. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(8): 1323-1339. doi: 10.2217/pgs.09.53
59. Berno G, Zaccarelli M, Gori C, Tempestilli M, Antinori A, Perno CF, et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human *CYP3A4* and *CYP3A5* genes: Potential implications for the metabolism of HIV drugs. *BMC Med Genet*. 2014; 15: 76. doi: 10.1186/1471-2350-15-76
60. Elens L, Yombi JC, Lison D, Wallemacq P, Vandercam B, Haufroid V. Association between *ABCC2* polymorphism and lopinavir accumulation in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(10): 1589-1597. doi: 10.2217/pgs.09.88
61. Estrela RC, Santoro AB, Barroso PF, Tuyama M, Suarez-Kurtz G. *CYP3A5* genotype has no impact on plasma trough concentrations of lopinavir and ritonavir in HIV-infected subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2008; 84(2): 205-207. doi: 10.1038/clpt.2008.12
62. Olagunju A, Schipani A, Siccardi M, Egan D, Khoo S, Back D, et al. *CYP3A4**22 (c.522-191 C>T; rs35599367) is associated with lopinavir pharmacokinetics in HIV-positive adults. *Pharmacogenet Genomics*. 2014; 24(9): 459-463. doi: 10.1097/FPC.0000000000000073
63. Stilleman G, Belkhir L, Hesselink DA, Haufroid V, Elens L. Pharmacogenetic associations with cytochrome P450 in antiretroviral therapy: What does the future hold? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018; 14(6): 601-611. doi: 10.1080/17425255.2018.1478964

REFERENCES

1. UNAIDS. *Global HIV & AIDS statistics – Fact sheet*. URL: <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet> [date of access: 28.12.2020].
2. Federal Scientific and Methodological Centre for the Prevention and Control of HIV/AIDS. *HIV infection in the Russian Federation as of June 30, 2021*. URL: http://aids-centr.perm.ru/images/hiv_in_rf_30.06.2021.pdf [date of access: 10.01.2021]. (In Russ.).
3. TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, et al. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*. 2015; 373(9): 808-822. doi: 10.1056/NEJMoa1507198

4. INSIGHT START Study Group, Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, Emery S, Grund B, et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*. 2015; 373(9): 795-807. doi: 10.1056/NEJMoa1506816
5. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N, et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission. *N Engl J Med*. 2016; 375(9): 830-839. doi: 10.1056/NEJMoa1600693
6. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van Lunzen J, et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA*. 2016; 316(2): 171-181. doi: 10.1001/jama.2016.5148
7. Petrova A, Vaniarkina A, Plotnikova J, Rychkova L, Moskalova E. Impact of combined antiretroviral prophylaxis on health outcomes in HIV exposed neonates. *Arch Dis Child*. 2019; 104(S3): A4. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.9
8. Shugaeva S, Petrova A, Vaniarkina A, Rychkova L. Health problems in neonates with perinatal HIV exposure. *Arch Dis Child*. 2019; 104(S3): A143. doi: 10.1136/archdischild-2019-epa.329
9. Laskey SB, Siliciano RF. A mechanistic theory to explain the efficacy of antiretroviral therapy. *Nat Rev Microbiol*. 2014; 12(11): 772-780. doi: 10.1038/nrmicro3351
10. Vella S, Schwartländer B, Sow SP, Eholie SP, Murphy RL. The history of antiretroviral therapy and of its implementation in resource-limited areas of the world. *AIDS*. 2012; 26(10): 1231-1241. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835521a3
11. Mattevi VS, Tagliari CF. Pharmacogenetic considerations in the treatment of HIV. *Pharmacogenomics*. 2017; 18(1): 85-98. doi: 10.2217/pgs-2016-0097
12. Neary M, Owen A. Pharmacogenetic considerations for HIV treatment in different ethnicities: an update. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017; 13(11): 1169-1181. doi: 10.1080/17425255.2017.1391214
13. National Association of HIV Prevention, Diagnosis and Treatment Specialists. *Clinical recommendations*. 2017. URL: <http://rushiv.ru/category/docs/national-recs/kr-17/> [date of access: 10.01.2021]. (In Russ.).
14. Lundgren J, Mocroft A, Ryom L. Contemporary protease inhibitors and cardiovascular risk. *Curr Opin Infect Dis*. 2018; 31(1): 8-13. doi: 10.1097/QCO.0000000000000425
15. Desai S, Landay A. Early immune senescence in HIV disease. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010; 7(1): 4-10. doi: 10.1007/s11904-009-0038-4
16. FDA. *HIV and AIDS: Medicines to help you. Protease inhibitors*. URL: <https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/hiv-and-aids-medicines-help-you#protease> [date of access: 20.01.2021].
17. Hirani VN, Raucy JL, Lasker JM. Conversion of the HIV protease inhibitor nelfinavir to a bioactive metabolite by human liver CYP2C19. *Drug Metab Dispos*. 2004; 32(12): 1462-1467. doi: 10.1124/dmd.104.001743
18. Hughes PJ, Cretton-Scott E, Teague A, Wensel TM. Protease inhibitors for patients with HIV-1 infection: A comparative overview. *P T*. 2011; 36(6): 332-345.
19. Moyle GJ, Back D. Principles and practice of HIV-protease inhibitor pharmacoenhancement. *HIV Med*. 2001; 2(2): 105-113. doi: 10.1046/j.1468-1293.2001.00063.x
20. Greenblatt DJ. Mechanisms and consequences of drug-drug interactions. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017; 6(2): 118-124. doi: 10.1002/cpdd.339
21. Greenblatt DJ, Harmatz JS. Ritonavir is the best alternative to ketoconazole as an index inhibitor of cytochrome P450-3A in drug-drug interaction studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(3): 342-350. doi: 10.1111/bcp.12668
22. National Association of HIV Prevention, Diagnosis and Treatment Specialists. *HIV infection in children: Clinical recommendations*. 2020. URL: <http://rushiv.ru/wp-content/uploads/2021/05/KR-459-1.pdf> [date of access: 20.03.2021]. (In Russ.).
23. Barlow-Mosha L, Angelidou K, Lindsey J, Archary M, Cotton M, Dittmer S, et al. Nevirapine- versus lopinavir/ritonavir-based antiretroviral therapy in HIV-infected infants and young children: Long-term follow-up of the IMPAACT P1060 Randomized Trial. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(8): 1113-1121. doi: 10.1093/cid/ciw488
24. World Health Organization. *Consolidated guideline on use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Recommendation for a public health approach, second edition*. Geneva; 2016. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208825/1/9789241549684_eng.pdf [date of access: 20.02.2021].
25. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2003; 63(8): 769-802. doi: 10.2165/00003495-200363080-00004
26. Debouck C. The HIV-1 protease as a therapeutic target for AIDS. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1992; 8(2): 153-164. doi: 10.1089/aid.1992.8.153
27. European Medicines Agency. *Kaletra® (lopinavir/ritonavir) soft capsules. Summary of product characteristics*. URL: <http://emc.medicines.org> [date of access: 26.02.2021].
28. Eron JJ, Feinberg J, Kessler HA, Horowitz HW, Witt MD, Carpio FF, et al. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naïve HIV-positive patients: A 48-week randomized clinical trial. *J Infect Dis*. 2004; 189(2): 265-272. doi: 10.1086/380799
29. Sham HL, Betebenner DA, Herrin T, Kumar G, Saldivar A, Vasavanonda S, et al. Synthesis and antiviral activities of the major metabolites of the HIV protease inhibitor ABT-378 (Lopinavir). *Bioorg Med Chem Lett*. 2001; 11(11): 1351-1353. doi: 10.1016/S0960-894X(01)00243-8
30. Cattaneo D, Cossu MV, Rizzardini G. Pharmacokinetic drug evaluation of ritonavir (versus cobicistat) as adjunctive therapy in the treatment of HIV. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019; 15(11): 927-935. doi: 10.1080/17425255.2019.1685495
31. Barragan P, Podzamczar D. Lopinavir/ritonavir: A protease inhibitor for HIV-1 treatment. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(13): 2363-2375. doi: 10.1517/14656566.9.13.2363
32. Oldfield V, Plosker GL. Lopinavir/ritonavir: A review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*. 2006; 66(9): 1275-1299. doi: 10.2165/00003495-200666090-00012
33. Vogel M, Rockstroh JK. Safety of lopinavir/ritonavir for the treatment of HIV-infection. *Expert Opin Drug Saf*. 2005; 4(3): 403-420. doi: 10.1517/14740338.4.3.403
34. Arab-Alameddine M, Décosterd LA, Buclin T, Telenti A, Csajka C. Antiretroviral drug toxicity in relation to pharmacokinetics, metabolic profile and pharmacogenetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7(5): 609-622. doi: 10.1517/17425255.2011.562891
35. Berno G, Zaccarelli M, Gori C, Tempestilli M, Antinori A, Perno CF, et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human CYP3A4 and CYP3A5 genes: Potential implications for the metabolism of HIV drugs. *BMC Med Genet*. 2014; 15: 76. doi: 10.1186/1471-2350-15-76

36. da Rocha IM, Gasparotto AS, Lazzaretti RK, Notti RK, Sprinz E, Mattevi VS. Polymorphisms associated with renal adverse effects of antiretroviral therapy in a Southern Brazilian HIV cohort. *Pharmacogenet Genomics*. 2015; 25(11): 541-547. doi: 10.1097/FPC.0000000000000169
37. Martinec O, Huliciak M, Staud F, Cecka F, Vokral I, Cerveny L. Anti-HIV and anti-hepatitis C virus drugs inhibit P-glycoprotein efflux activity in Caco-2 cells and precision-cut rat and human intestinal slices. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63(11): e00910-e00919. doi: 10.1128/AAC.00910-19
38. Coelho AV, Silva SP, de Alencar LC, Stocco G, Crovella S, Brandão LAC, et al. ABCB1 and ABCC1 variants associated with virological failure of first-line protease inhibitors antiretroviral regimens in Northeast Brazil patients. *J Clin Pharmacol*. 2013; 53(12): 1286-1293. doi: 10.1002/jcph.165
39. Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: A pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002; 359(9300): 30-36. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07276-8
40. Brumme ZL, Dong WW, Chan KJ, Hogg RS, Montaner JSG, O'Shaughnessy MV, et al. Influence of polymorphisms within the *CX3CR1* and *MDR-1* genes on initial antiretroviral therapy response. *AIDS*. 2003; 17(2): 201-208. doi: 10.1097/00002030-200301240-00010
41. Hitzl M, Drescher S, van der Kuip H, Schäffeler E, Fischer J, Schwab M, et al. The C3435T mutation in the human *MDR1* gene is associated with altered efflux of the P-glycoprotein substrate rhodamine 123 from CD56+ natural killer cells. *Pharmacogenetics*. 2001; 11(4): 293-298. doi: 10.1097/00008571-200106000-00003
42. Ma Q, Brazeau D, Zingman BS, Reichman RC, Fischl MA, Gripshover BM, et al. Multidrug resistance 1 polymorphisms and trough concentrations of atazanavir and lopinavir in patients with HIV. *Pharmacogenomics*. 2007; 8(3): 227-235. doi: 10.2217/14622416.8.3.227
43. Rakhmanina NY, Neely M, Van Schaik RHN, Gordish-Dressman HA, Williams KD, Soldin SJ, et al. *CYP3A5*, *ABCB1*, and *SLCO1B1* polymorphisms and pharmacokinetics and virologic outcome of lopinavir-ritonavir in HIV-infected children. *Ther Drug Monit*. 2011; 33: 417-424. doi: 10.1097/FTD.0b013e318225384f
44. Liu X, Ma Q, Zhao Y, Mu W, Sun X, Cheng Y, et al. Impact of single nucleotide polymorphisms on plasma concentrations of efavirenz and lopinavir/ritonavir in Chinese children infected with the human immunodeficiency virus. *Pharmacotherapy*. 2017; 37(9): 1073-1080. doi: 10.1002/phar.1988
45. Elens L, Tyteca D, Panin N, Courtoy P, Lison D, Demoulin J-B, et al. Functional defect caused by the 4544G>A SNP in *ABCC2*: Potential impact for drug cellular disposition. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(12): 884-893. doi: 10.1097/FPC.0b013e3182834d672b
46. Chandra P, Brouwer KL. The complexities of hepatic drug transport: Current knowledge and emerging concepts. *Pharm Res*. 2004; 21(5): 719-735. doi: 10.1023/b:pham.0000026420.79421.8f
47. Briz O, Serrano MA, Maclas RI, Gonzalez-Gallego J, Marin JJ. Role of organic anion-transporting polypeptides, OATP-A, OATP-C and OATP-8, in the human placenta-maternal liver tandem excretory pathway for foetal bilirubin. *Biochem J*. 2003; 371(Pt 3): 897-905. doi: 10.1042/BJ20030034
48. Hartkoorn RC, Kwan WS, Shallcross V, Chaikan A, Liptrott N, Egan D, et al. HIV protease inhibitors are substrates for OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3 and lopinavir plasma concentrations are influenced by *SLCO1B1* polymorphisms. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(2): 112-120. doi: 10.1097/FPC.0b013e31828335b02d
49. Kohlrausch FB, de Cássia Estrela R, Barroso PF, Suarez-Kurtz G. The impact of *SLCO1B1* polymorphisms on the plasma concentration of lopinavir and ritonavir in HIV-infected men. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 69(1): 95-98. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03551.x
50. Zhang X, Tierney C, Albrecht M, Demeter LM, Morse G, DiFrancesco R, et al. Discordant associations between *SLCO1B1* 521T→C and plasma levels of ritonavir-boosted protease inhibitors in AIDS clinical trials group study A5146. *Ther Drug Monit*. 2013; 35(2): 209-216. doi: 10.1097/FTD.0b013e318280d0ad
51. Mpeti B, Kampira E, Castel S, Mpye KL, Soko ND, Wiesner L, et al. Differences in genetic variants in lopinavir disposition among HIV-infected Bantu Africans. *Pharmacogenomics*. 2016; 17(7): 679-690. doi: 10.2217/pgs.16.14
52. Dragović G, Dimitrijević B, Kušić J, Soldatović I, Jevtović D, Olagunju A, et al. Influence of *SLCO1B1* polymorphisms on lopinavir C_{trough} in Serbian HIV/AIDS patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2020; 86(7): 1289-1295. doi: 10.1111/bcp.14230
53. Lubomirov R, di Iulio J, Fayet A, Colombo S, Martinez R, Marzolini C, et al. ADME pharmacogenetics: Investigation of the pharmacokinetics of the antiretroviral agent lopinavir co-formulated with ritonavir. *Pharmacogenet Genomics*. 2010; 20(4): 217-230. doi: 10.1097/FPC.0b013e31828336eee4
54. Glass TR, Rotger M, Telenti A, Decosterd L, Csajka C, Bucher HC, et al. Determinants of sustained viral suppression in HIV-infected patients with self-reported poor adherence to antiretroviral therapy. *PLoS One*. 2012; 7(1): e29186. doi: 10.1371/journal.pone.0029186
55. Prasad B, Evers R, Gupta A, Hop CECA, Salphati L, Shukla S, et al. Interindividual variability in hepatic organic anion-transporting polypeptides and P-glycoprotein (*ABCB1*) protein expression: Quantification by liquid chromatography tandem mass spectroscopy and influence of genotype, age, and sex. *Drug Metab Dispos*. 2014; 42(1): 78-88. doi: 10.1124/dmd.113.053819
56. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K, Hosokawa M, Chiba K. Functional characterization of *SLCO1B1* (OATP-C) variants, *SLCO1B1**5, *SLCO1B1**15 and *SLCO1B1**15+C1007G, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics*. 2005; 15(7): 513-522. doi: 10.1097/01.fpc.0000170913.73780.5f
57. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral Res*. 2010; 85(1): 190-200. doi: 10.1016/j.antiviral.2009.09.001
58. Lakhman SS, Ma Q, Morse GD. Pharmacogenomics of *CYP3A*: Considerations for HIV treatment. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(8): 1323-1339. doi: 10.2217/pgs.09.53
59. Berno G, Zaccarelli M, Gori C, Tempestilli M, Antinori A, Perno CF, et al. Analysis of single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in human *CYP3A4* and *CYP3A5* genes: Potential implications for the metabolism of HIV drugs. *BMC Med Genet*. 2014; 15: 76. doi: 10.1186/1471-2350-15-76
60. Elens L, Yombi JC, Lison D, Wallemacq P, Vandercam B, Haufroid V. Association between *ABCC2* polymorphism and lopinavir accumulation in peripheral blood mononuclear cells of HIV-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2009; 10(10): 1589-1597. doi: 10.2217/pgs.09.88
61. Estrela RC, Santoro AB, Barroso PF, Tuyama M, Suarez-Kurtz G. *CYP3A5* genotype has no impact on plasma trough

concentrations of lopinavir and ritonavir in HIV-infected subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 2008; 84(2): 205-207. doi: 10.1038/clpt.2008.12

62. Olagunju A, Schipani A, Siccardi M, Egan D, Khoo S, Back D, et al. CYP3A4*22 (c.522-191 C>T; rs35599367) is associated with lopinavir pharmacokinetics in HIV-positive adults.

Pharmacogenet Genomics. 2014; 24(9): 459-463. doi: 10.1097/FPC.0000000000000073

63. Stillemaans G, Belkhir L, Hesselink DA, Haufroid V, Elens L. Pharmacogenetic associations with cytochrome P450 in antiretroviral therapy: What does the future hold? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018; 14(6): 601-611. doi: 10.1080/17425255.2018.1478964

Сведения об авторах

Самбялова Александра Юрьевна – младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории персонализированной медицины, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Манаenkova Татьяна Леонидовна – аспирант, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: mtl@aids38.ru

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, директор, ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», e-mail: rychkova.nc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Information about the authors

Alexandra Yu. Sambyalova – Junior Research Officer at the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: sambialova95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5790-6282>

Tatiana A. Bairova – Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Personalized Medicine, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: tbairova38@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3704-830X>

Tatiana L. Manaenkova – Postgraduate, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: mtl@aids38.ru

Lyubov V. Rychkova – Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Director, Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems, e-mail: rychkova.nc@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2910-0737>

Статья опубликована в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы детских инфекций».

ХИРУРГИЯ SURGERY

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРОФИЛАКТИКИ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ОПЕРАТИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА СЕРДЦЕ

Шурыгин М.Г.,
Шурыгина И.А.

ФГБНУ «Иркутский научный
центр хирургии и травматологии»
(664003, г. Иркутск,
ул. Борцов Революции, 1, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Шурыгина Ирина Александровна,
e-mail: irinashurygina@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме профилактики спаечного процесса в кардиохирургии. Определено, что проблема актуальна в связи с ростом кардиохирургической активности. Известно, что спайки образуются при любом хирургическом вмешательстве, затрагивающем серозные оболочки. Однако чрезмерный рост соединительной ткани в условиях хирургических вмешательств на сердце может иметь крайне негативные последствия: страдает центральная гемодинамика, резко осложняется техническое выполнение оперативных вмешательств при повторных операциях.

Показано, что в настоящее время для профилактики спаечного процесса исследователи склоняются к использованию биodeградируемых барьерных материалов, обладающих биосовместимостью и способностью рассасываться после выполнения барьерной функции. Основными противоспаечными средствами, применяемыми в кардиохирургии, являются мембраны и гели. Определены требования к «идеальному» средству для профилактики спайкообразования: биосовместимость, отсутствие раздражающего действия, отсутствие влияния на заживление раны, подавление роста соединительной ткани в перикарде.

Выводы. До настоящего времени ни одно из средств не обладает всеми необходимыми качествами для предотвращения спаечного процесса в перикарде. Поэтому поиск эффективных методов профилактики послеоперационных спаечных процессов остаётся актуальным для кардиохирургии.

Ключевые слова: спайка, кардиохирургия, перикард, профилактика, противоспаечные средства

Статья получена: 20.09.2021
Статья принята: 07.12.2021
Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Перспективы профилактики спаечного процесса при оперативных вмешательствах на сердце. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 125-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.13

PROSPECTS FOR PREVENTION OF ADHESION PROCESS DURING CARDIAC SURGICAL INTERVENTIONS

**Shurygin M.G.,
Shurygina I.A.**

Irkutsk Scientific Centre
of Surgery and Traumatology
(Bortsov Revolyutsii str. 1,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Irina A. Shurygina,
e-mail: irinashurygina@gmail.com

ABSTRACT

The article is devoted to the problem of prevention of adhesions in cardiac surgery. It was determined that the problem is urgent due to the increase in the number of heart surgeries. The formation of adhesions is a reaction of the body after surgery, which is a stage of healing and partly performs a protective function. Nevertheless, the presence of adhesions violates the mechanical properties of the heart, negatively affects central hemodynamics, complicates the surgeon's task during repeated surgical interventions and increases the risk of repeated operations.

It has been shown that at present, for the prevention of adhesions, researchers tend to use biodegradable barrier materials with biocompatibility and the ability to dissolve after performing the barrier function. The main anti-adhesion agents used in cardiac surgery are membranes and gels. The requirements for an "ideal" agent for the prevention of adhesion were determined: biocompatibility, no irritating effect, no effect on wound healing, suppression of the growth of connective tissue in the pericardium.

Conclusions. *Until now, none of the funds has all the necessary qualities to prevent adhesion in the pericardium. Therefore, the search for effective methods for the prevention of postoperative adhesions remains relevant for cardiac surgery.*

Key words: *adhesion, cardiac surgery, pericardium, prevention, anti-adhesion agents*

Received: 20.09.2021
Accepted: 07.12.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Shurygin M.G., Shurygina I.A. Prospects for prevention of adhesion process during cardiac surgical interventions. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 125-132. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.13

В России с начала XXI века наблюдается рост количества операций на сердце – с 65,4 тысяч в 2005 г. до 390,5 тысяч в 2018 г. [1]. Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации, утверждённой Указом Президента Российской Федерации № 642 от 01.12.2016, одним из наиболее значимых с точки зрения научно-технологического развития Российской Федерации больших вызовов обозначен демографический переход, обусловленный увеличением продолжительности жизни людей и изменением их образа жизни. В связи с этим в ближайшие годы для достижения поставленных целей прогнозируется рост числа таких операций, поскольку Россия демонстрирует почти трехкратное отставание от международных стандартов кардиохирургической помощи.

Однако широкое распространение кардиохирургических операций неизбежно приводит к усугублению проблемы, связанной с осложнениями оперативных вмешательств – повышению частоты послеоперационных спаечных процессов в полости перикарда. Формирование послеоперационных спаечных процессов актуально для многих сфер современной хирургии: в абдоминальной хирургии [2–4], оперативной гинекологии, нейрохирургии [5].

Известно, что спайки образуются при любом хирургическом вмешательстве, затрагивающем серозные оболочки. Однако чрезмерный рост соединительной ткани в условиях хирургических вмешательств на сердце может иметь крайне негативные последствия: страдает центральная гемодинамика, резко осложняется техническое выполнение оперативных вмешательств при повторных операциях [6–8]. В кардиохирургической практике у взрослых такими вмешательствами чаще всего являются репротезирование клапанов, повторные операции по поводу реваскуляризации миокарда, осложнения или последствия неадекватно выполненных первичных операций [9]. Оценено, что среди всех кардиохирургических вмешательств повторные операции составляют от 10 до 20 % [10]. У детей многие операции осуществляются этапно, что предопределяет для успешного осуществления повторных операций необходимость профилактики спаечного процесса в полости перикарда.

Высокий риск развития послеоперационных спаечных осложнений предопределяет разработку новых подходов для борьбы со спайкообразованием [11]. Относительно перикарда, количество публикаций, подробно описывающих этиопатогенетические особенности спаечного процесса в его полости, было ограничено. Однако в последние годы интерес к данной проблеме существенно возрос [9, 12, 13].

Всем известным подходом к профилактике послеоперационных спаек является «бережная хирургическая техника, направленная на минимизацию травмы тканей», однако этого явно недостаточно для эффективной профилактики спаечного процесса.

Вторым крупнейшим направлением, определяющим прогресс в предупреждении развития спаечного процесса, является воздействие фармакологически активными веществами. Основная мишень для консерва-

тивного лечения в плане профилактики спаечного процесса – противовоспалительное действие. Наибольшее распространение в плане применения в послеоперационном периоде получили нестероидные противовоспалительные средства, гормональные препараты. Однако эффективность данных подходов весьма ограничена. Например, в исследовании POPE (Post-Operative Pericardial Effusion) оценивался возможный полезный эффект применения диклофенака. Исследованием показано отсутствие значимого противоспаечного эффекта в сочетании с повышенным риском побочных эффектов, связанных с нестероидными противовоспалительными средствами [14]. Понятен и механизм, по которому фармакологические средства при системном применении имеют очень ограниченный противоспаечный эффект – вновь образующиеся соединительнотканые тяжи на месте операционного повреждения не имеют васкуляризации и, следовательно, проникновение парентерально вводимых препаратов в эти зоны затруднено [9].

Предложены различные материалы, способные выполнять «барьерные» функции, и, соответственно, предотвращать формирование послеоперационных спаек: ксенографты [15] – данные материалы активно разрабатывались в 70-80-х годах, в настоящее время для целей предотвращения эпикардального фиброза практически не используются; синтетические нерассасывающиеся материалы, например, политетрафторэтилен (PTFE) [16], аутологичные ткани, биодеградируемые барьерные материалы.

Применение синтетических нерассасывающихся материалов сопряжено с рядом проблем: в грудной клетке размещается инородное тело, типичной реакцией на которое может быть хроническая воспалительная реакция, формирование капсулы, присоединение вторичной флоры. Кроме того, такое инородное тело может при повторных операциях значительно осложнять визуальный осмотр средостения и эпикарда. Например, на мембране из PTFE отмечены выраженные фиброзные и геморрагические напластования [17].

Поэтому всё больший интерес представляют материалы, обладающие хорошей биосовместимостью, способные биодеградировать и в то же время сохранять барьерные функции в течение всего раннего послеоперационного периода.

Предпринимаются попытки использовать желатиновые плёнки [18, 19], коллагеновые мембраны (например, COVA™+ CARD [20, 21]); REPEL-CV SyntheMed (Iselin, США) – мембрану из полимера молочной кислоты и полиэтиленгликоля [22]; CorMatrix (CorMatrix Cardiovascular, США) – мембрану из подслизистого слоя тонкой кишки свиньи, лишённую клеток [23]; мембрану на основе гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы – Seprafilm (Genzyme, Cambridge, США) [24]; препараты на основе полиэтиленгликоля – Coseal (Baxter Healthcare, Fremont, США) [25], Adhibit (Cohesion Technologies, Palo Alto, США) [26], SprayGel (Confluent Inc, Waltham, США) [17], декстрины [27]. Разрабатываются новые барьерные мембраны, например, триламнарная мембрана из поливинилового спирта и карбоксиметил-

целлюлозы показала хорошую эффективность в доклинических исследованиях [28].

Также необходимо помнить о повышении риска увеличения перикардального выпота в послеоперационном периоде при размещении в полости перикарда инородных материалов и полимеров [12].

Не все разрабатываемые материалы доходят до стадии полноценных доклинических, а тем более клинических испытаний. Нами проведён анализ основных медицинских изделий, которые используются или могут в перспективе использоваться в кардиохирургии для профилактики спаечного процесса.

Среди мембранных материалов такими являются:

1. CorMatrix (CorMatrix, США) – мембрана из подслизистого слоя тонкой кишки свиньи, лишённая клеток [23]. Ранними исследованиями показано, что при применении CorMatrix для реконструкции перикарда при повторной стернотомии через 5 лет после первой операции CorMatrix трансформировался в жизнеспособную, полностью клеточную, васкуляризованную, нефиброзную соединительную ткань, подобную естественному перикарду [29]. Однако позднее появились другие сведения: при исследовании 9 образцов CorMatrix, установленных во время первой операции на сердце и извлечённых при повторной операции при врождённых пороках сердца через 4,9 месяца после установки, образцы представляли собой бесклеточный материал, вокруг образцов отмечались хроническое воспаление, фиброз и реакция гигантских клеток на инородное тело [30]. Аналогичную картину наблюдали J.S. Nelson et al. (2016) – из 10 образцов CorMatrix через 21 месяц после имплантации при гистологическом исследовании во всех случаях обнаруживался бесклеточный материал, хроническое воспаление, фиброз и реакция гигантских клеток на инородное тело. Также в 2 образцах отмечен кальциноз и в 2 образцах – эозинофильная инфильтрация [31].

Так как мембрана прежде всего позиционируется для закрытия дефектов перикарда, она нуждается в механической фиксации. В производстве используются биологические материалы, что опасно с точки зрения инфицирования и сложно для масштабирования.

2. Seprafilm (Genzyme, Cambridge, США) – мембрана на основе гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы [24]. Несмотря на наличие научных публикаций, в которых данная плёнка применялась в кардиохирургии, производитель рекомендует применение только в абдоминальной хирургии и при операциях на органах таза [32].

3. COVA™+ CARD (Biom'up, Франция) представляет собой стерильную очищенную коллагеновую мембрану, получаемую из коллагена свиньи типа 1, сшитую окисленным полисахаридом. Нуждается в фиксации, полностью рассасывается в течение шести месяцев. Данных об утилизации продуктов деградации до настоящего времени недостаточно [33].

Использование различных мембран возможно только при открытых полостных операциях, основано на эффекте механического разобщения листков перикарда.

Изделия в форме гелей, присутствующие на рынке, которые могут быть использованы для профилактики спаечного процесса в перикарде:

1. CoSeal (Baxter Healthcare, Fremont, США) – препарат на основе полиэтиленгликоля [25]. Рабочий раствор готовится из двух растворов полиэтиленгликоля, присутствующих в наборе, изготовленном производителем. Перед применением эти два раствора *ex tempore* смешиваются, формируется сополимер. После смешивания объём композиции увеличивается в 4 раза. Имеет показания для использования в кардиохирургии.

Использование CoSeal при операциях при врождённых пороках сердца у детей снижает интенсивность спаек средостения и длительность операций при повторных оперативных вмешательствах [34]. Однако применение CoSeal, кроме положительного эффекта – снижения интенсивности спаечного процесса – может приводить и к негативным последствиям – к тампонаде сердца и окклюзии верхней полой вены при увеличении объёма формирующегося сополимера [12].

Оценка безопасности применения CoSeal для предотвращения спаек перикарда у 79 педиатрических пациентов выявила шесть нежелательных явлений (из них 5 серьёзных), связанных с применением CoSeal [35]. CoSeal занимает 78 % рынка в США. Медицинское изделие зарегистрировано в России – РЗН 2019/9126.

2. Применение спрея SprayGel (Confluent Inc, Waltham, США) так же, как и CoSeal, изготавливаемого из двух растворов полиэтиленгликоля, оказалось неэффективным для профилактики спаечного процесса [17].

3. Антиадгезин (Геньюэл Ко., Лтд, Корея; рег. удостоверение РЗН 2015/2449 от 04.07.2016) выпускается в шприцах по 1,5, 3, 4, 5, 6 и 10 г, содержит натрия гиалуронат и натрия карбоксиметилцеллюлозу [36]. Представляет собой жидкий гель, применяется в различных областях; данных о применении в кардиохирургии в доступной литературе обнаружить не удалось.

4. Мезогель (ООО «Линтекс», Россия) на основе карбоксиметилцеллюлозы. Формы выпуска – шприц (5, 10, 50 и 100 мл) и полимерный контейнер (200 мл). Регистрационное удостоверение на медицинское изделие № ФСР 2010/08895 от 27.04.2018. Карбоксиметилцеллюлоза – это гидрофильное биodeградируемое производное целлюлозы [37]. Введение карбоксиметилцеллюлозы в брюшную полость снижает выраженность спаечного процесса в эксперименте в сравнении с контролем [38]. Найти информацию в доступной литературе о применении данного изделия в кардиохирургии не удалось. «Мезогель» применяется только в России, он способен механически разобщать листки серозной оболочки и не воздействует на активность фибробластов. При любой контаминации теряет свои свойства, в частности, гелевую структуру.

Сравнение средств для профилактики спаечного процесса в перикарде приведено в таблице 1.

Последние годы в экспериментальных исследованиях предпринимаются попытки использовать гидрогели не только для механического разобщения листков

ТАБЛИЦА 1

СРАВНЕНИЕ СРЕДСТВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА В ПЕРИКАРДЕ

TABLE 1

COMPARISON OF AGENTS FOR THE PREVENTION
OF ADHESIONS IN THE PERICARDIUM

Основные характеристики	Зарубежные					Отечественные	
	CoSeal	CorMatrix	Seprafilm	COVA™ + CARD	Антиадгезин	SprayGel	Мезогель
Форма выпуска	гель	мембрана	мембрана	мембрана	гель	гель	гель
Необходимость подготовки перед использованием	да	нет	нет	нет	нет	да	нет
Функции барьерного материала	да	да	да	да	да	да	да
Инактивация в присутствии крови	нет	нет	да	нет	нет	нет	нет
Подверженность бактериальной контаминации	нет	да	да	да	да	нет	да
Необходимость фиксации	нет	да	да	да	нет	нет	нет

перикарда, но и для таргетной доставки лекарственных средств в зону оперативного вмешательства.

Например, гидрогелевый барьер, состоящий из силикатных нанодисков и полиэтиленгликоля, использовался для локальной доставки дексаметазона на модели хирургического повреждения эпикарда у кролика [7].

Развитие послеоперационного спаечного процесса – тяжёлое осложнение, часто угрожающее жизни пациента. Несмотря на давно назревшую актуальность, проблема профилактики спаечных процессов во всём мире ещё далека от решения. На сегодняшний день эффективные средства профилактики и лечения спайкообразования отсутствуют как за рубежом, так и в России [28].

По данным компании Abercade Consulting, российский рынок противоспаечных средств в 2015 г. оценивался в 130 миллионов рублей.

Мировой рынок хирургических противоспаечных продуктов в 2019 г. оценивался в 615–745 млн долларов [39]. По прогнозам, к 2024 г. он составит 1,02–1,40 млрд долларов при среднегодовом темпе роста 106–113 %, что обусловлено растущим вниманием к снижению предотвратимых послеоперационных осложнений и затрат на повторную госпитализацию, связанных с лечением возникающих спаек.

До настоящего времени ни одно из средств не обладает всеми необходимыми качествами для предотвращения спаечного процесса в перикарде:

- по механизму действия должен прерывать процесс активации разрастания фиброзных тканей в зоне оперативного вмешательства;
- должен обеспечивать эффект подавления роста соединительной ткани после однократного применения;
- не должен нарушать процесс ранозаживления в области операционной раны кожи и паренхимы органов;

• должен обеспечивать отсутствие раздражающего действия;

- должна отсутствовать необходимость фиксации;
- должен обладать биосовместимостью.

Поэтому поиск эффективных методов профилактики послеоперационных спаечных процессов остаётся актуальным для кардиохирургии.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник. М.: Росстат; 2019.
2. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Панасюк А.И. Современные подходы к профилактике спаечного процесса в брюшной полости. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2011; 105(6): 16-20.
3. Аюшинова Н.И., Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г., Григорьев Е.Г. Госпитальная эпидемиология спаечной болезни брюшной полости. *Acta biomedica scientifica*. 2016; 110(4): 115-118.
4. Аюшинова Н., Шурыгина И., Чепурных Е., Шурыгин М., Григорьев Е. Спаечная болезнь брюшной полости – междисциплинарная проблема. *Врач*. 2017; 5: 8-10.
5. Животенко А.П., Гольдберг О.А., Сороковиков В.А., Кошкарёва З.В., Шурыгина И.А. Формирование эпидурального фиброза при повреждении твёрдой мозговой оболочки при ламинэктомии в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования*. 2019; 4: 60. doi: 10.17513/spno.29118
6. Fujita M, Policastro GM, Burdick A, Lam HT, Ungerleider JL, Braden RL, et al. Preventing post-surgical cardiac adhesions with

a catechol-functionalized oxime hydrogel. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w

7. Wang X, Liu Z, Sandoval-Salaiza DA, Afewerki S, Jimenez-Rodriguez MG, Sanchez-Melgar L, et al. Nanostructured non-newtonian drug delivery barrier prevents postoperative intrapericardial adhesions. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021; 13(25): 29231-29246. doi: 10.1021/acsami.0c20084

8. Zhang PP, Heeger CH, Mathew S, Fink T, Reissmann B, Lemeš C, et al. Left-lateral thoracotomy for catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia in patients with inaccessible pericardial access. *Clin Res Cardiol.* 2021; 110(6): 801-809. doi: 10.1007/s00392-020-01670-5

9. Бокерия Л.А., Сивцев В.С. Послеоперационный спаечный перикардит: факторы риска, патогенез и методы профилактики. *Анналы хирургии.* 2014; 6: 7-15.

10. Ghoreishi M, Dawood M, Hobbs G, Pasirja C, Riley P, Petrose L, et al. Repeat sternotomy: no longer a risk factor in mitral valve surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(4): 1358-1365. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.064

11. Сивцев В.С., Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Городков А.Ю., Новикова С.П., Цыганков Ю.М. Современное состояние проблемы профилактики спаечного процесса после операций на открытом сердце. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания.* 2014; 15(S3): 144.

12. Cannata A, Petrella D, Bruschi G, Fratto P, Gambacorta M, Martinelli L. Postsurgical intrapericardial adhesions: mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95(5): 1818-1826. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020

13. Stapleton LM, Steele AN, Wang H, Lopez Hernandez H, Yu AC, Paulsen MJ, et al. Use of a supramolecular polymeric hydrogel as an effective post-operative pericardial adhesion barrier. *Nat Biomed Eng.* 2019; 3(8): 611-620. doi: 10.1038/s41551-019-0442-z

14. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The task force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015; 36(42): 2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318

15. von Segesser LK, Jornod N, Faidutti B, Turina M. Indications for pericardial glutaraldehyde-preserved xenograft in repair of congenital heart disease. *J Card Surg.* 1989; 4(2): 149-155. doi: 10.1111/j.1540-8191.1989.tb00271.x

16. Harada Y, Imai Y, Kurosawa H, Hoshino S, Nakano K. Long-term results of the clinical use of an expanded polytetrafluoroethylene surgical membrane as a pericardial substitute. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 96(5): 811-815.

17. Salminen JT, Mattila IP, Punttila JT, Sairanen HI. Prevention of postoperative pericardial adhesions in children with hypoplastic left heart syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 12(2): 270-272. doi: 10.1510/icvts.2010.241448

18. Bokeriya LA, Bokeriya OL, Sivtsev VS, Novikova SP, Salokhedina RR, Nikolashina LN, et al. Experimental evaluation of biodegradable film compositions based on gelatin with colchicine. *Bull Exp Biol Med.* 2016; 161(3): 414-418. doi: 10.1007/s10517-016-3428-9

19. Feng B, Wang S, Hu D, Fu W, Wu J, Hong H, et al. Bioresorbable electrospun gelatin/polycaprolactone nanofibrous membrane as a barrier to prevent cardiac postoperative adhesion. *Acta Biomater.* 2019; 83: 211-220. doi: 10.1016/j.actbio.2018.10.022

20. Bel A, Ricci M, Piquet J, Bruneval P, Perier M-C, Gagnieu C, et al. Prevention of postcardiopulmonary bypass pericardial adhesions by a new resorbable collagen membrane. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14(4): 469-473. doi: 10.1093/icvts/ivr159

21. Taksaudom N, Ketwong M, Lertprasertsuke N, Kongkaew A. Postoperative pericardial adhesion prevention using collagen membrane in pigs: A pilot study. *Open J Cardiovasc Surg.* 2017; 9: 1179065217720909. doi: 10.1177/1179065217720909

22. Ozpolat B, Gunal N, Pekcan Z, Ayva ES, Bozdogan O, Gunaydin S, Dural K. Polylactic acid and polyethylene glycol prevent surgical adhesions. *Bratisl Lek Listy.* 2016; 117(1): 54-58. doi: 10.4149/bl_2016_011

23. Quarti A, Nardone S, Colaneri M, Santoro G, Pozzi M. Preliminary experience in the use of an extracellular matrix to repair congenital heart diseases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 13(6): 569-572. doi: 10.1510/icvts.2011.280016

24. Lefort B, El Arid JM, Bouquiaux AL, Soulé N, Chantreuil J, Tavernier E, et al. Is Seprafilm valuable in infant cardiac redo procedures? *J Cardiothorac Surg.* 2015; 10: 47. doi: 10.1186/s13019-015-0257-2

25. Hendriks M, Mees U, Hill AC, Egbert B, Coker GT, Estridge TD. Evaluation of a novel synthetic sealant for inhibition of cardiac adhesions and clinical experience in cardiac surgery procedures. *Heart Surg Forum.* 2001; 4(3): 204-209.

26. Konertz WF, Kostelka M, Mohr FW, Hetzer R, Hübner M, Ritter J, et al. Reducing the incidence and severity of pericardial adhesions with a sprayable polymeric matrix. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76(4): 1270-1274. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00733-1

27. Kikusaki S, Takagi K, Shojima T, Saku K, Fukuda T, Oryoji A, et al. Prevention of postoperative intrapericardial adhesion by dextrin hydrogel. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 69(9): 1326-1334. doi: 10.1007/s11748-020-01581-2

28. Hu C, Tang F, Wu Q, Guo B, Long WA, Ruan Y, et al. Novel trilaminar polymeric antiadhesion membrane prevents postoperative pericardial adhesion. *Ann Thorac Surg.* 2021; 111(1): 184-189. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.03.011

29. Stelly M, Stelly TC. Histology of CorMatrix bioscaffold 5 years after pericardial closure. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(5): 127-129. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.06.114

30. Sood V, Heider A, Rabah R, Si MS, Ohye RG. Evaluation of explanted CorMatrix type extracardiac patches in infants with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2021; 112(5): 1518-1522. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.06.151

31. Nelson JS, Heider A, Si MS, Ohye RG. Evaluation of explanted CorMatrix intracardiac patches in children with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102(4): 1329-1335. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.03.086

32. *Seprafilm*. URL: <https://globaladvancedsurgery.baxter.com/seprafilm> [date of access: 05.08.2021].

33. Bel A, Kachatrian L, Bruneval P, Peyrard S, Gagnieu C, Fabiani JN, Menasché P. A new absorbable collagen membrane to reduce adhesions in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 10(2): 213-216. doi: 10.1510/icvts.2009.215251

34. Hasaniya N, Razzouk A, Newcombe J, Hassneiah D, Heimes J, Gysbers J, et al. An absorbable hydrogel spray reduces postoperative mediastinal adhesions after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105(3): 837-842. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.07.015

35. Napoleone CP, Valori A, Crupi G, Ocello S, Santoro F, Vouhé P, et al. An observational study of CoSeal for the preven-

tion of adhesions in pediatric cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009; 9(6): 978-982. doi: 10.1510/icvts.2009.212175

36. Shvets VV, Kolesov SV, Karpov IN, Panteleyev AA, Skorina IV, Gorbatyuk DS. Adhesion barrier gel antiadgesin for degenerative lumbar spine disease. *Spine Surgery.* 2018; 15(2): 39-50. doi: 10.14531/ss2018.2.39-50

37. Li Y, Wu B, Mu C, Lin W. Concomitant degradation in periodate oxidation of carboxymethyl cellulose. *Carbohydrate Polymers.* 2011; 84(3): 881-886. doi: 10.1016/j.carbpol.2010.12.026

38. An JM, Shahriar SMS, Hasan MN, Cho S, Lee YK. Carboxymethyl cellulose, pluronic, and pullulan-based compositions efficiently enhance antiadhesion and tissue regeneration properties without using any drug molecules. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021; 13(14): 15992-16006. doi: 10.1021/acsami.0c21938

39. Химия и хирургия. Обзор рынка противоспаечных средств. URL: https://ect-center.com/blog/antispaechnie_sredstva [дата доступа: 05.08.2021].

REFERENCES

1. *Healthcare in Russia. 2019. Statistics digest.* Moscow, 2019. (In Russ.).

2. Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, Panasuk AI. Contemporary approaches to the prevention of intraperitoneal adhesions. *Siberian Medical Journal (Irkutsk).* 2011; 105(6): 16-20. (In Russ.).

3. Ayushinova NI, Shurygina IA, Shurygin MG, Grigoryev EG. Hospital epidemiology of abdominal adhesions. *Acta biomedica scientifica.* 2016; 110(4): 115-118. (In Russ.).

4. Ayushinova N, Shurygina I, Chepurnykh E, Shurygin M, Grigoryev E. Adhesive disease of the abdominal cavity is an interdisciplinary problem. *Vrach.* 2017; 5: 8-10. (In Russ.).

5. Zhivotenko AP, Goldberg OA, Sorokovikov VA, Koshkareva ZV, Shurygina IA. The formation of epidural fibrosis in case of damage to the dura mater after laminectomy. *Modern Problems of Science and Education.* 2019; 4: 60. (In Russ.). doi: 10.17513/spno.29118

6. Fujita M, Policastro GM, Burdick A, Lam HT, Ungerleider JL, Braden RL, et al. Preventing post-surgical cardiac adhesions with a catechol-functionalized oxime hydrogel. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 3764. doi: 10.1038/s41467-021-24104-w

7. Wang X, Liu Z, Sandoval-Salaiza DA, Afewerki S, Jimenez-Rodriguez MG, Sanchez-Melgar L, et al. Nanostructured non-newtonian drug delivery barrier prevents postoperative intrapericardial adhesions. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021; 13(25): 29231-29246. doi: 10.1021/acsami.0c20084

8. Zhang PP, Heeger CH, Mathew S, Fink T, Reissmann B, Lemeš C, et al. Left-lateral thoracotomy for catheter ablation of scar-related ventricular tachycardia in patients with inaccessible pericardial access. *Clin Res Cardiol.* 2021; 110(6): 801-809. doi: 10.1007/s00392-020-01670-5

9. Bokeria LA, Sivtsev VS. Postoperative pericardial adhesion: risk factors, pathogenesis and preventive methods. *Russian Journal of Surgery.* 2014; 6: 7-15. (In Russ.).

10. Ghoreishi M, Dawood M, Hobbs G, Pasirja C, Riley P, Petrose L, et al. Repeat sternotomy: no longer a risk factor in mitral valve surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(4): 1358-1365. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.05.064

11. Sivtsev VS, Bokeria LA, Bokeria OL, Gorodkov AY, Novikova SP, Tsygankov YM. The current state of the problem of prevention of adhesions after open heart surgery. *The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases.* 2014; 15(S3): 144. (In Russ.).

12. Cannata A, Petrella D, Bruschi G, Fratto P, Gambacorta M, Martinelli L. Postsurgical intrapericardial adhesions: mechanisms of formation and prevention. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95(5): 1818-1826. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.11.020

13. Stapleton LM, Steele AN, Wang H, Lopez Hernandez H, Yu AC, Paulsen MJ, et al. Use of a supramolecular polymeric hydrogel as an effective post-operative pericardial adhesion barrier. *Nat Biomed Eng.* 2019; 3(8): 611-620. doi: 10.1038/s41551-019-0442-z

14. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G, Bogaert J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The task force for the diagnosis and management of pericardial diseases of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015; 36(42): 2921-2964. doi: 10.1093/eurheartj/ehv318

15. von Segesser LK, Jornod N, Faidutti B, Turina M. Indications for pericardial glutaraldehyde-preserved xenograft in repair of congenital heart disease. *J Card Surg.* 1989; 4(2): 149-155. doi: 10.1111/j.1540-8191.1989.tb00271.x

16. Harada Y, Imai Y, Kurosawa H, Hoshino S, Nakano K. Long-term results of the clinical use of an expanded polytetrafluoroethylene surgical membrane as a pericardial substitute. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988; 96(5): 811-815.

17. Salminen JT, Mattila IP, Punttila JT, Sairanen HI. Prevention of postoperative pericardial adhesions in children with hypoplastic left heart syndrome. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 12(2): 270-272. doi: 10.1510/icvts.2010.241448

18. Bokeriya LA, Bokeriya OL, Sivtsev VS, Novikova SP, Salokhedina RR, Nikolashina LN, et al. Experimental evaluation of biodegradable film compositions based on gelatin with colchicine. *Bull Exp Biol Med.* 2016; 161(3): 414-418. doi: 10.1007/s10517-016-3428-9

19. Feng B, Wang S, Hu D, Fu W, Wu J, Hong H, et al. Bioresorbable electrospun gelatin/polycaprolactone nanofibrous membrane as a barrier to prevent cardiac postoperative adhesion. *Acta Biomater.* 2019; 83: 211-220. doi: 10.1016/j.actbio.2018.10.022

20. Bel A, Ricci M, Piquet J, Bruneval P, Perier M-C, Gagnieu C, et al. Prevention of postcardiopulmonary bypass pericardial adhesions by a new resorbable collagen membrane. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2012; 14(4): 469-473. doi: 10.1093/icvts/ivr159

21. Taksaudom N, Ketwong M, Lertprasertsuke N, Kongkaew A. Postoperative pericardial adhesion prevention using collagen membrane in pigs: A pilot study. *Open J Cardiovasc Surg.* 2017; 9: 1179065217720909. doi: 10.1177/1179065217720909

22. Ozpolat B, Gunal N, Pekcan Z, Ayva ES, Bozdogan O, Gunaydin S, Dural K. Polylactic acid and polyethylene glycol prevent surgical adhesions. *Bratisl Lek Listy.* 2016; 117(1): 54-58. doi: 10.4149/bll_2016_011

23. Quarti A, Nardone S, Colaneri M, Santoro G, Pozzi M. Preliminary experience in the use of an extracellular matrix to repair congenital heart diseases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011; 13(6): 569-572. doi: 10.1510/icvts.2011.280016

24. Lefort B, El Arid JM, Bouquiaux AL, Soulé N, Chantreuil J, Tavernier E, et al. Is Seprafilm valuable in infant cardiac redo pro-

cedures? *J Cardiothorac Surg.* 2015; 10: 47. doi: 10.1186/s13019-015-0257-2

25. Hendriks M, Mees U, Hill AC, Egbert B, Coker GT, Estridge TD. Evaluation of a novel synthetic sealant for inhibition of cardiac adhesions and clinical experience in cardiac surgery procedures. *Heart Surg Forum.* 2001; 4(3): 204-209.

26. Konertz WF, Kostelka M, Mohr FW, Hetzer R, Hübner M, Ritter J, et al. Reducing the incidence and severity of pericardial adhesions with a sprayable polymeric matrix. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76(4): 1270-1274. doi: 10.1016/s0003-4975(03)00733-1

27. Kikusaki S, Takagi K, Shojima T, Saku K, Fukuda T, Oryoji A, et al. Prevention of postoperative intrapericardial adhesion by dextrin hydrogel. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2021; 69(9): 1326-1334. doi: 10.1007/s11748-020-01581-2

28. Hu C, Tang F, Wu Q, Guo B, Long WA, Ruan Y, et al. Novel trilaminar polymeric antiadhesion membrane prevents postoperative pericardial adhesion. *Ann Thorac Surg.* 2021; 111(1): 184-189. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.03.011

29. Stelly M, Stelly TC. Histology of CorMatrix bioscaffold 5 years after pericardial closure. *Ann Thorac Surg.* 2013; 96(5): 127-129. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.06.114

30. Sood V, Heider A, Rabah R, Si MS, Ohye RG. Evaluation of explanted CorMatrix type extracardiac patches in infants with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2021; 112(5): 1518-1522. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.06.151

31. Nelson JS, Heider A, Si MS, Ohye RG. Evaluation of explanted CorMatrix intracardiac patches in children with congenital heart disease. *Ann Thorac Surg.* 2016; 102(4): 1329-1335. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.03.086

32. *Seprafilm*. URL: <https://globaladvancedsurgery.baxter.com/seprafilm> [date of access: 05.08.2021].

33. Bel A, Kachatryan L, Bruneval P, Peyrard S, Gagnieu C, Fabiani JN, Menasché P. A new absorbable collagen membrane to reduce adhesions in cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010; 10(2): 213-216. doi: 10.1510/icvts.2009.215251

34. Hasaniya N, Razzouk A, Newcombe J, Hassneiah D, Heimes J, Gysbers J, et al. An absorbable hydrogel spray reduces postoperative mediastinal adhesions after congenital heart surgery. *Ann Thorac Surg.* 2018; 105(3): 837-842. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.07.015

35. Napoleone CP, Valori A, Crupi G, Ocello S, Santoro F, Vouhé P, et al. An observational study of CoSeal for the prevention of adhesions in pediatric cardiac surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009; 9(6): 978-982. doi: 10.1510/icvts.2009.212175

36. Shvets VV, Kolesov SV, Karpov IN, Panteleyev AA, Skorina IV, Gorbatyuk DS. Adhesion barrier gel antiadhez for degenerative lumbar spine disease. *Spine Surgery.* 2018; 15(2): 39-50. doi: 10.14531/ss2018.2.39-50

37. Li Y, Wu B, Mu C, Lin W. Concomitant degradation in periodate oxidation of carboxymethyl cellulose. *Carbohydrate Polymers.* 2011; 84(3): 881-886. doi: 10.1016/j.carbpol.2010.12.026

38. An JM, Shahriar SMS, Hasan MN, Cho S, Lee YK. Carboxymethyl cellulose, pluronic, and pullulan-based compositions efficiently enhance antiadhesion and tissue regeneration properties without using any drug molecules. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2021; 13(14): 15992-16006. doi: 10.1021/acsami.0c21938

39. *Chemistry and surgery. Anti-adhesion products market overview*. URL: https://ect-center.com/blog/antispaechnie_sredstva [date of access: 05.08.2021]. (In Russ.).

Сведения об авторах

Шурыгин Михаил Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий научно-лабораторным отделом, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: shurygin@rambler.ru, <http://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Шурыгина Ирина Александровна – доктор медицинских наук, профессор РАН, заместитель директора по научной работе, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», e-mail: irinashurygina@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

Information about the authors

Mikhail G. Shurygin – Dr. Sc. (Med.), Head of the Scientific Laboratory Department, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: shurygin@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5921-0318>

Irina A. Shurygina – Dr. Sc. (Med.), Professor of Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Science, Irkutsk Scientific Centre of Surgery and Traumatology, e-mail: irinashurygina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3980-050X>

ЭКОНОМИКА И МЕНЕДЖМЕНТ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ ECONOMICS AND MANAGEMENT IN PUBLIC HEALTH SERVICE

ВОЗМОЖНОСТИ КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ВЗАИМОСВЯЗИ ТЯЖЕСТИ ПАНДЕМИИ COVID-19 И ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ХАРАКТЕРИСТИК СТРАН МИРА

Демчук А.Л.¹,
Капицын В.М.¹,
Каратеев А.Ю.¹,
Емельянова Н.Н.¹,
Дашкина И.В.¹,
Пашин М.М.¹,
Колесников С.И.^{1, 2, 3}

¹ ФГБОУ ВО «Московский
государственный университет
имени М.В. Ломоносова»
(119991, г. Москва, Ленинские горы, 1,
Россия)

² ФГБНУ «Научный центр проблем
здоровья семьи и репродукции
человека» (664003, г. Иркутск,
ул. Тимирязева, 16, Россия)

³ ГОУ ВО Московской области
«Московский государственный
областной университет»
(141014, г. Мытищи,
ул. Веры Волошиной, 24, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Демчук Артур Леонович,
e-mail: arthur@leadnet.ru

РЕЗЮМЕ

Рассмотрена взаимосвязь тяжести эпидемиологической ситуации в конкретной стране и её институциональных характеристик (включая уровень здравоохранения, качество управления, уровень доверия населения, культурные особенности и т. д.). В результате с помощью разработанного индекса тяжести эпидемиологической ситуации были определены институциональные характеристики, которые в наибольшей степени влияют на эффективность применяемых мер. Выявлено, что из 16 рассмотренных характеристик только две (уровень занятости и доверие к правительству) имеют статистическую связь с тяжестью пандемии, которую можно назвать средней. Ещё три характеристики (распространённость секулярно-рациональных ценностей, степень урбанизации, ВВП ППС на душу населения) имеют связь, близкую к средней. Остальные характеристики (включая расходы на здравоохранение, эффективность работы правительства и др.) имеют либо слабую связь с тяжестью, либо фактически её не имеют. Полученные результаты свидетельствуют о недостаточном использовании и переоценке имеющихся институциональных возможностей на начальном этапе пандемии, а также о недостаточной надёжности статистики по заболеваемости и смертности в ряде стран. В заключении, на основе анализа статистических показателей, даны рекомендации по повышению эффективности использования институционального потенциала для противодействия эпидемиологическим угрозам, совершенствованию этого потенциала, повышению действенности защитных и ограничительных мер, способствующих уменьшению тяжести эпидемиологической ситуации.

Ключевые слова: COVID-19, пандемия, мобилизационные меры, институциональные характеристики, государственное управление

Статья получена: 18.11.2021

Статья принята: 02.12.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

Для цитирования: Демчук А.Л., Капицын В.М., Каратеев А.Ю., Емельянова Н.Н., Дашкина И.В., Пашин М.М., Колесников С.И. Возможности количественного анализа взаимосвязи тяжести пандемии COVID-19 и институциональных характеристик стран мира. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 133-144. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.14

THE POSSIBILITIES OF QUANTITATIVE ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN THE SEVERITY OF THE COVID-19 PANDEMIC AND THE INSTITUTIONAL CHARACTERISTICS OF THE COUNTRIES OF THE WORLD

Demchuk A.L.¹,
Kapitsyn V.M.¹,
Karateev A.Yu.¹,
Emelyanova N.N.¹,
Dashkina I.V.¹,
Pashin M.M.¹,
Kolesnikov S.I.^{1, 2, 3}

¹ M.V. Lomonosov Moscow State University (Leninskie Gory 1, Moscow 119991, Russian Federation)

² Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (Timiryazeva str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation)

³ Moscow Region State University (Very Voloshinoy str. 24, Mytishchi 141014, Russian Federation)

Corresponding author:
Artur L. Demchuk,
e-mail: arthur@leadnet.ru

ABSTRACT

The interrelation of the severity of the epidemiological situation in a particular country and its institutional characteristics (including the level of health care, quality of management, the level of public trust, cultural characteristics, etc.) is considered. As a result, using the developed index of the severity of the epidemiological situation, the institutional characteristics that most affect the effectiveness of the measures applied were determined. It was figured out that of the 16 characteristics considered, only two (the level of employment and trust in the government) have a medium statistical correlation with the severity of the pandemic. Three more characteristics (prevalence of secular-rational values, degree of urbanization, GDP PPP per capita) have a correlation close to the medium. The remaining characteristics (including health care costs, government efficiency, etc.) have either a weak correlation with severity, or actually do not have it. The results obtained indicate insufficient use and reassessment of existing institutional capacities at the initial stage of the pandemic, as well as insufficient reliability of morbidity and mortality statistics in a number of countries. In conclusion, based on the analysis of statistical indicators, recommendations are given to improve the effectiveness of the use of institutional capacity to counter epidemiological threats, improve this potential, increase the effectiveness of protective and restrictive measures that reduce the severity of the epidemiological situation.

Key words: COVID-19, pandemic, mobilization measures, institutional characteristics, public administration

For citation: Demchuk A.L., Kapitsyn V.M., Karateev A.Yu., Emelyanova N.N., Dashkina I.V., Pashin M.M., Kolesnikov S.I. The possibilities of quantitative analysis of the relationship between the severity of the COVID-19 pandemic and the institutional characteristics of the countries of the world. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 133-144. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.14

Received: 18.11.2021

Accepted: 02.12.2021

Published: 28.12.2021

Необходимость анализа эффективности мер борьбы с пандемией COVID-19 очевидна не только в связи с её продолжающимся развитием, но и в плане оценки готовности разных стран к возможным эпидемиологическим угрозам в будущем. Это актуально и потому, что ни публикуемый агентством Bloomberg индекс The Most Efficient Health Care¹, ни индекс Глобальной безопасности здравоохранения (GHS Index), рассчитываемый некоммерческой организацией Nuclear Threat Initiative, Университетом Джона Хопкинса и исследовательской компанией The Economist Intelligence Unit (аналитическим подразделением британского журнала «The Economist»), ни другие показатели, появившиеся 2018–2019 гг., не смогли адекватно оценить подготовленность стран мира к возникшей спустя буквально несколько месяцев пандемии². Прежде всего речь идёт о сравнительном анализе защитных и ограничительных мер с целью выявления наиболее эффективных механизмов и практик с возможностью их дальнейшего использования. При этом под эффективностью понимается способность данных механизмов и практик влиять в первую очередь на масштабы распространения коронавируса среди населения и связанных с этим человеческих жертв.

Проведение таких сравнительных исследований затруднено несколькими факторами. Так, на примере ста-

тистических данных о заболеваемости видно, что в каждой стране пандемия имеет свои особенности: есть страны, где к осени 2021 г. официально зафиксировано две волны (Индия, Иордания), три волны (Египет), четыре волны (Пакистан, Франция) или даже пять волн (Япония). В ряде стран волны имеют ярко выраженный характер и отстоят друг от друга, то есть можно говорить о том, что в какой-то момент пандемия была побеждена (Австралия), а в других наблюдается «сращивание», наложение волн друг на друга (Бразилия). Различаются и сами волны: их продолжительность, удельное количество заболевших и другие параметры. Кроме того, различается и качество сбора статистических сведений.

С учётом вышесказанного настоящая статья посвящена изучению, с использованием количественного анализа, того, как связаны тяжесть эпидемиологической ситуации в конкретной стране и институциональные характеристики страны (уровень здравоохранения, качество управления, уровень доверия населения, культурные особенности и т. д.), определяющие специфику применения защитных и ограничительных мер и их результативность (рис. 1). В ходе исследования предполагалось выявить институциональные характеристики, которые в наибольшей степени влияют на эффективность применяемых мер и снижение тяжести эпидемиологической ситуации.

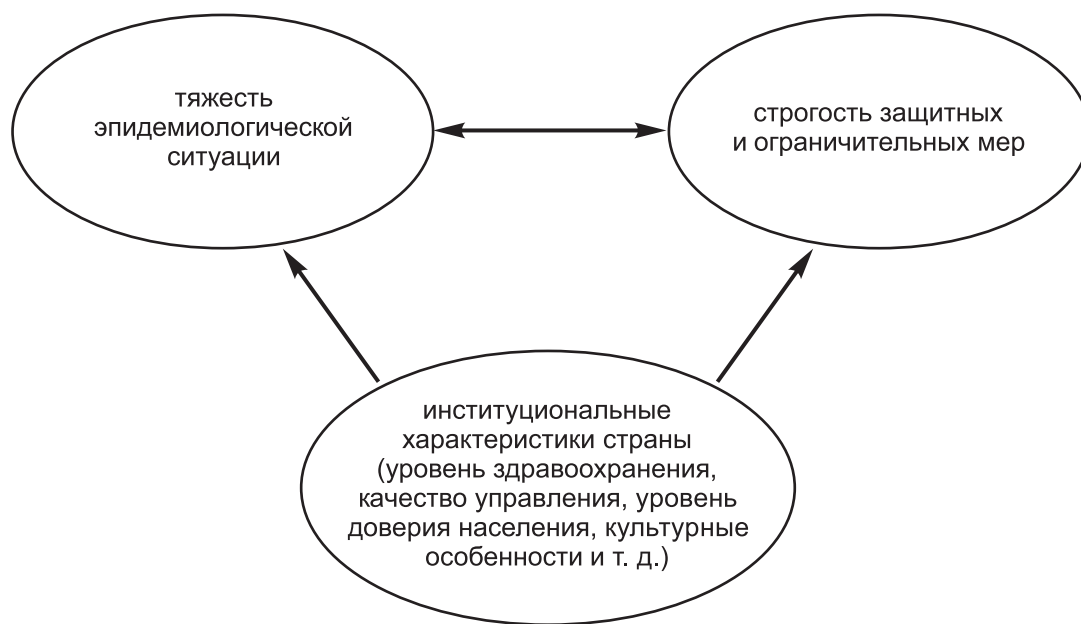


РИС. 1.

Взаимосвязь тяжести эпидемиологической ситуации, строгости защитных и ограничительных мер и институциональных характеристик страны

FIG. 1.

The relationship between the severity of the epidemiological situation, the stringency of protective and restrictive measures and the institutional characteristics of the country

¹ Ежегодный индекс The Most Efficient Health Care учитывает:

1) ожидаемую продолжительность жизни;
2) затраты на здравоохранение в проценте от ВВП страны;
3) стоимость затрат на здравоохранение в пересчёте на душу населения.

² Индекс Глобальной безопасности здравоохранения (GHS Index) был опубликован в октябре 2019 г. и оценивал следующие параметры:

1) профилактика возникновения или высвобождения патогенных микроорганизмов;
2) раннее выявление и информирование об эпидемиях, потенциально представляющих международную опасность;
3) быстрое реагирование на распространение эпидемии и смягчение её последствий;
4) достаточный и надёжный сектор здравоохранения для лечения больных и защиты работников здравоохранения;
5) обязательства по совершенствованию национального потенциала здравоохранения, финансированию и соблюдению норм;
6) общие условия, обуславливающие возникновение рисков, и уязвимость страны к биологическим угрозам.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборка и временные рамки исследования

Для исследования были выбраны 35 стран. Выбор определялся задачей представить разнообразие стран и их условий, разнообразие опыта противодействия пандемии, а также степень достоверности данных.

Временной период исследования – первая волна пандемии. Данный выбор связан с тем, что при начале первой волны страны и правительства находились примерно в равном положении, сталкиваясь впервые с подобным вызовом. В этой ситуации институциональные характеристики страны имели более важное значение для борьбы с пандемией, чем во время второй и последующих волн, протекание которых зависело уже в значительной степени от полученного опыта принятия управленческих решений в первую волну и тяжести прохождение первой волны. Изучение политики государств в условиях первой волны также представляет интерес в контексте понимания степени готовности мирового сообщества к встрече с эпидемиологическими угрозами в будущем.

Описание данных и методы анализа

Для описания тяжести эпидемиологической ситуации в рамках исследования был разработан специальный индекс тяжести, формируемый на базе 4 параметров. Параметры рассчитывались на основе официальных статистических данных о количестве ежедневно выявляемых случаев заболевания COVID-19 и о количестве летальных исходов, причиной которых стал коронавирус¹. В качестве параметров были выбраны:

1. Пиковое количество выявленных случаев в расчёте на 100 000 населения, полученное на основе скользящего среднего за 7 дней (рис. 2). Качественная интерпретация параметра: чем он выше, тем тяжелее эпидемиологическая ситуация.

2. Количество дней с начала пандемии в стране до пика. Качественная интерпретация параметра: чем он выше, тем тяжелее эпидемиологическая ситуация. Высокое значение параметра демонстрирует, что страна долгое время была не в состоянии перебороть рост темпов распространения вируса. И чем больше этот параметр, тем больше общее количество выявленных случаев.

3. Количество дней с пика до момента снижения пикового значения на 40 %. Параметр характеризует то, насколько быстро удалось погасить пик. (Уровень 40 % является достаточно произвольным, однако значение должно быть достаточным для того, чтобы говорить о реальном преодолении пика заболеваемости). Качественная интерпретация параметра: чем он выше, тем тяжелее эпидемиологическая ситуация.

4. Пиковое количество летальных исходов, вызванных COVID-19, в расчёте на 100 000 населения, полученное на основе скользящего среднего за 7 дней (рис. 3).

Качественная интерпретация параметра: чем он выше, тем тяжелее эпидемиологическая ситуация.

Важно отметить, что выбранные параметры являются относительно независимыми и не дублирующими друг друга: коэффициенты парной линейной корреляции между ними не превышают 0,5. Как показывают статистические данные, можно встретить страны с любыми комбинациями значений параметров. Например, есть страны с высоким пиковым значением выявленных случаев COVID-19, коротким периодом от начала пандемии до пика, коротким периодом спада и низким уровнем смертности (Сингапур), а есть страны с высоким пиковым значением выявленных случаев COVID-19, низким периодом от начала пандемии до пика, коротким периодом спада и высоким уровнем смертности (Перу) и т. д. (всего возможно 16 вариантов).

Далее четыре вышеуказанных параметра сводились в единый индекс тяжести. Для этого, поскольку параметры имеют разную размерность (1-й и 4-й параметры учитывают количество случаев, а 2-й и 3-й – количество дней), они преобразовывались в безразмерные величины путём линейного масштабирования:

$$X1_i^{(ls)} = \frac{X1_i - X1_{\min}}{X1_{\max} - X1_{\min}},$$

где: $X1_i$ – величина первого параметра (пиковое количество выявленных случаев) для i -той страны; $X1_{\min}$ и $X1_{\max}$ – минимальное и максимальное значения первого параметра по всей выборке стран; $X1_i^{(ls)}$ – линейно масштабированное значение первого параметра для i -той страны.

Аналогично линейно масштабировались параметры $X2_i$, $X3_i$, $X4_i$.

Итоговый для страны индекс тяжести эпидемиологической ситуации рассчитывался как среднее арифметическое четырёх линейно масштабированных параметров:

$$X_i = \frac{X1_i^{(ls)} + X2_i^{(ls)} + X3_i^{(ls)} + X4_i^{(ls)}}{4}.$$

Шкала итогового индекса тяжести составляет отрезок от 0 (минимальная тяжесть) до 1 (максимальная тяжесть). Чтобы страна имела индекс тяжести равный 0, ей необходимо иметь наименьшие значения среди всех стран по всем четырём параметрам $X1$, $X2$, $X3$, $X4$. И наоборот: чтобы страна имела индекс тяжести, равный 1, ей необходимо иметь наибольшие значения по всем четырём параметрам.

Итоговые значения индекса тяжести приведены в таблице 1.

Для описания институциональных характеристик стран использовались различные показатели по следующим группам:

1. Состояние системы здравоохранения, санитарные условия и здоровье населения:

- расходы на здравоохранение (в долларах США на душу населения) [2];

¹ В качестве основного источника этих данных использовался сайт-агрегатор Google [1].

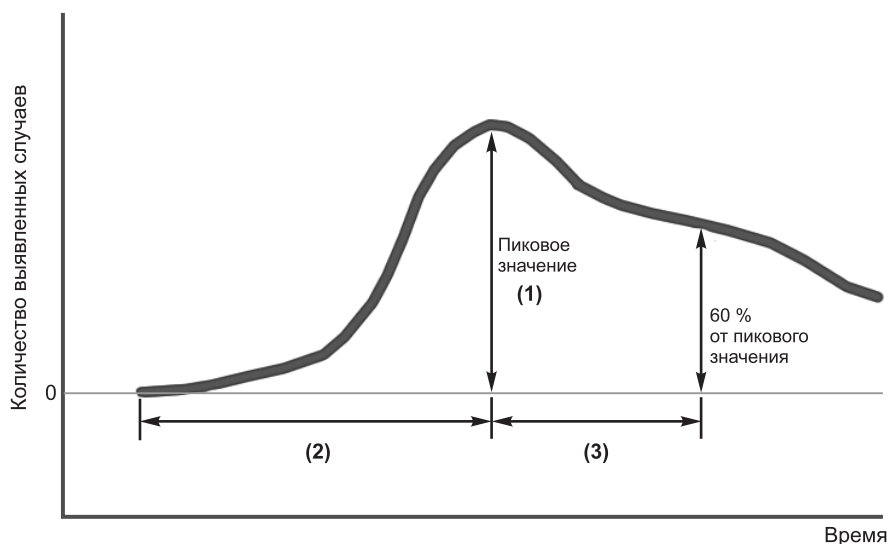


РИС. 2.

Параметры индекса тяжести (1)

FIG. 2.

Parameters of the severity index (1)

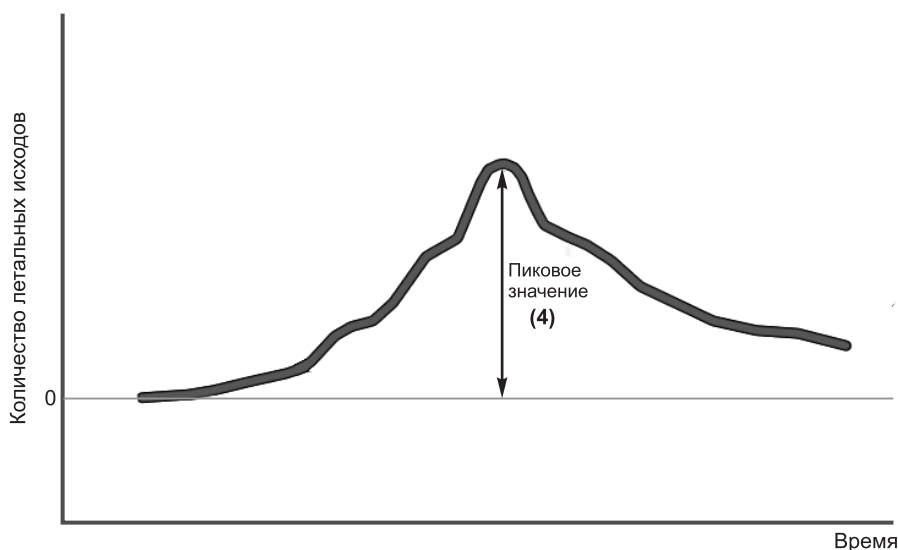


РИС. 3.

Параметры индекса тяжести (2)

FIG. 3.

Parameters of the severity index (2)

- ожидаемая продолжительность жизни [3];
- санитарные условия жизни населения (на основе Sustainable Society Index – Indicator 3 – Safe Sanitation) [4].
- 2. Демография:
 - плотность населения [5];
 - степень урбанизации (% населения, проживающего в городах) [6].
- 3. Благополучие населения:
 - ВВП ППС на душу населения (в долларах США) [7];
 - уровень занятости (на основе Sustainable Society Index – Indicator 20 – Employment) [4].
- 4. Доверие населения к институтам, СМИ, правительству:
 - общий уровень доверия (на основе Edelman Trust Barometer Overall Score) [8];

- доверие к правительству и СМИ (на основе Edelman Trust Barometer (Government + Media)) [8];
- доверие к правительству (на основе Edelman Trust Barometer (Government)) [8].
- 5. Ценностные ориентиры и культурные особенности населения:
 - ценности выживания/самовыражения (на основе World Value Survey – Survival/Self-Expression Values) [9];
 - ценности традиционные/секулярно-рациональные (World Value Survey – Traditional/Secular Values) [9].
- 6. Уровень политической неустойчивости и качество государственного управления:
 - уровень политической неустойчивости (на основе Fragile States Index) [10];

ТАБЛИЦА 1
ЗНАЧЕНИЯ ИНДЕКСА ТЯЖЕСТИ ДЛЯ 35 СТРАН

№ п/п	Страна	Индекс тяжести
1	Аргентина	0,633
2	Чили	0,492
3	Перу	0,489
4	Колумбия	0,441
5	США	0,438
6	Бразилия	0,409
7	Испания	0,394
8	Южная Африка	0,369
9	Швеция	0,337
10	Казахстан	0,325
11	Мексика	0,299
12	Индия	0,293
13	Великобритания	0,291
14	Италия	0,279
15	Франция	0,274
16	Саудовская Аравия	0,234
17	Венесуэла	0,224
18	Сингапур	0,196

TABLE 1
SEVERITY INDEX VALUES FOR 35 COUNTRIES

№ п/п	Страна	Индекс тяжести
19	Азербайджан	0,174
20	Россия	0,156
21	Канада	0,155
22	Египет	0,135
23	Пакистан	0,132
24	Бангладеш	0,126
25	Португалия	0,120
26	Польша	0,117
27	Германия	0,116
28	Австрия	0,106
29	Турция	0,082
30	Израиль	0,081
31	Япония	0,059
32	Венгрия	0,046
33	Чехия	0,042
34	Австралия	0,020
35	Южная Корея	0,009

- эффективность работы правительства (на основе World Governance Indicators – Government Effectiveness) [11];

- качество законодательства (на основе World Governance Indicators – Regulatory Quality) [11].

7. Уровень развития и распространения информационно-коммуникационных технологий (ИКТ):

- распространение широкополосного доступа¹ (на основе International Telecommunication Union – Fixed-broadband subscriptions и Active mobile-broadband subscriptions) [12].

Отметим, что под воздействием пандемии и в условиях принятия мер противодействия ряд указанных показателей заметно поменяли значения, в частности, например, в значительном числе стран произошли сильные колебания уровней доверия, снизился ВВП, выросли расходы на здравоохранение (см., напр., [13]). Поскольку ставилась задача выявления влияния институциональных характеристик на тяжесть эпидемиологической ситуации и строгость мер в ходе первой волны – значения всех перечисленных показателей брались за периоды, предшествовавшие началу пандемии, то есть соответствующие «нормальной»

жизни. Чаще всего это были данные за 2019 г., однако в некоторых случаях, при их отсутствии, брались сведения за 2017–2018 гг.

Статистическая обработка данных производилась с помощью Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и среды R version 3.4.3 с использованием стандартных методов вариационной статистики.

АНАЛИЗ ДАННЫХ И ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Связь с институциональными характеристиками.

Можно ли на основе значений институциональных характеристик определить возможность попадания страны в область наилучших политик, характеризующуюся низкой тяжестью эпидемиологической ситуации?

Для ответа на этот вопрос был проведён корреляционный анализ данных и выявлены параметры связи между тяжестью эпидемиологической обстановки (переменная X) и институциональными характеристиками стран. В таблице 2 приведены полученные в результате анализа коэффициенты линейной корреляции.

¹ В настоящее время распространение широкополосного доступа (ШПД) рассматривается в качестве одного из основных показателей причастности страны к информационному обществу. Также наличие или отсутствие ШПД рассматривается в качестве основной линии цифрового разрыва.

ТАБЛИЦА 2

ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТОВ КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ ИНСТИТУЦИОНАЛЬНЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ И ИНДЕКСОМ ТЯЖЕСТИ

TABLE 2

VALUES OF CORRELATION COEFFICIENTS BETWEEN INSTITUTIONAL CHARACTERISTICS AND SEVERITY INDEX

Показатель		Коэффициент корреляции
1.	Расходы на здравоохранение	-0,04
2.	Ожидаемая продолжительность жизни	-0,17
3.	Санитарные условия жизни населения	-0,13
4.	Плотность населения	-0,1
5.	Степень урбанизации	0,23
6.	ВВП ППС на душу населения	-0,22
7.	Уровень занятости	-0,38
8.	Общий уровень доверия*	0,07
9.	Доверие к правительству и СМИ*	-0,19
10.	Доверие к правительству*	-0,36
11.	Ценности выживания/самовыражения	-0,02
12.	Ценности традиционные/секулярно-рациональные	-0,28
13.	Уровень политической неустойчивости	0,12
14.	Эффективность работы правительства	-0,18
15.	Качество законодательства	-0,11
16.	Распространение широкополосного доступа	-0,18

Примечание. * – приведённые результаты были получены на основе данных по 20 странам по причине отсутствия данных по остальным 15 странам в отчётах Edelman Trust Barometer.

Состояние системы здравоохранения, санитарные условия и здоровье населения (1-й, 2-й, 3-й показатели), как ни удивительно, имеют слабую или даже очень слабую связь с тяжестью эпидемиологической ситуации.

Объясняется это, видимо, тем, что чем лучше эти показатели, тем в большей степени власти рассчитывают на систему здравоохранения (что она справится, что люди будут получать нужную помощь) и на здравомыслие населения (что оно тоже будет заботиться о себе) и вводят, соответственно, более слабые ограничительные меры. Иными словами, слабые меры должны компенсироваться хорошей работой здравоохранения, что на практике случается далеко не всегда. Появление самоуспокоенности властей в начальный период пандемии, очевидно, связано и с особенностями вируса SARS-CoV-2 (длительным инкубационным пе-

риодом, значительным числом бессимптомных случаев и т. д.) [14].

Особенно неожиданным оказывается отсутствие (фактически) корреляции между расходами на здравоохранение и тяжестью пандемии, хотя разумно предположить, что чем выше расходы, тем лучше система здравоохранения и тем легче должна пройти волна пандемии.

Ярким примером того, что это правило не работает, являются США, где самые высокие по выборке расходы на здравоохранение и при этом неблагоприятное пятое место по тяжести прохождения волны. С одной стороны, такой результат наталкивает на вывод о неэффективности затрат и/или неэффективности системы здравоохранения. В отношении, в частности, США такой вывод подтверждается многочисленной критикой американской системы здравоохранения и её финансирования, появившейся с лета 2020 г. (Напомним, что в США и на сегодняшний день самый высокий среди стран G7 показатель смертности от COVID-19 и самое высокое число выявленных случаев заболевания на 1 млн человек населения [1]).

С другой стороны, высокие расходы на здравоохранение означают (чаще всего) хорошую систему диагностики коронавируса, наличие достаточного количества тестов, широкий охват населения и качественный сбор и обработку медицинской статистики. Таким образом, наблюдаемая значительная тяжесть эпидемиологической обстановки в странах с высокими расходами на здравоохранение может являться следствием большей эффективности национальной системы выявления инфицированных и сбора данных. В стране с меньшими расходами на здравоохранение из каждой тысячи инфицированных может выявляться, например, только 400 человек, а в стране с большими расходами на здравоохранение – 600 человек. Здесь можно вспомнить кейс Эквадора, где сокращение числа фиксируемых случаев COVID-19 являлось результатом того, что в клиниках заканчивались материалы для проведения тестов.

Таким образом, слабая (или очень слабая) связь, выявленная в нашем исследовании между расходами на здравоохранение, санитарными условиями, продолжительностью жизни и тяжестью эпидемиологической ситуации, может свидетельствовать о серьёзных проблемах со статистикой заболеваемости коронавирусом в странах с недостаточным финансированием здравоохранения.

По-видимому, для получения более адекватных значений заболеваемости (и смертности) данные национальной статистики следует корректировать с учётом уровня расходов на здравоохранение: чем ниже расходы, тем выше должен быть поправочный коэффициент.

Демография (4-й и 5-й показатели). Как видно, плотность населения значительно слабее связана с тяжестью эпидемиологической ситуации, чем степень урбанизации. Действительно, степень урбанизации в большей степени учитывает тесноту контактов населения. Чем она выше, тем больше мест скопления людей, тем быстрее передаётся вирус, тем тяжелее ситуация. Плотность населения (как усреднённая характеристика) далеко не всегда отражает ситуацию со скоплениями людей.

Положительная связь между урбанизацией и тяжестью представляется логичной. С другой стороны, степень урбанизации имеет довольно серьёзную положительную связь с показателями 1–3, характеризующими состояние системы здравоохранения, санитарные условия и здоровье населения (соответствующие коэффициенты корреляции – 0,41, 0,6 и 0,66). Можно предположить, что при введении защитных и ограничительных мер учитывалось то, что более высокая степень урбанизации даёт населению более качественное медицинское обслуживание и более здоровые санитарные условия, которые могут компенсировать нестрогие ограничительные меры. Однако введение таких мер послужило дополнительным фактором риска.

Благополучие населения (6-й и 7-й показатели). В целом заметна тенденция: чем выше благосостояние, тем легче эпидемиологическая ситуация. Как представляется, это связано с тем, что люди без финансовой «подушки безопасности» и/или оставшиеся без работы менее склонны соблюдать вводимые правительствами ограничения. В частности, такая закономерность была отмечена в период первой волны пандемии в России [15].

Примечательно, что корреляция «занятость – тяжесть» выше, чем корреляция «тяжесть – ВВП ППС на душу населения». При этом ВВП ППС на душу населения показывает усреднённый уровень благосостояния (или, наоборот, бедности) по стране, тогда как уровень безработицы более прицельно выявляет наличие «групп риска».

Переходя к практическим рекомендациям, стоит отметить, что, параллельно с введением ограничений властям стоит запускать программы по увеличению занятости населения. Это могут быть как удалённые работы через Интернет с базами данных, так и надомные работы в формате раздаточных мануфактур, финансируемые государством. Другим вариантом могут стать субсидии работодателям, цель которых – компенсировать расходы на зарплаты сотрудников в условиях снижения деловой активности и предотвратить увольнения в период пандемии (см., напр., опыт Канады: [16]).

Доверие населения к институтам, СМИ, правительству (8-й, 9-й и 10-й показатели). Полученные параметры связи между доверием и тяжестью эпидемиологической ситуации близки к ожидаемым: корреляции между тяжестью и доверием к правительству, а также между тяжестью и доверием к правительству и СМИ оказываются отрицательными, то есть чем выше доверие, тем ниже тяжесть волны. Вместе с тем сила связи между общим уровнем доверия к институтам (куда входит также доверие к бизнесу и к негосударственным организациям) и тяжестью фактически равно нулю. На практике это означает, что для отдельных стран более высокий уровень доверия связан с меньшей тяжестью, а в других – с большей тяжестью.

Ценностные ориентиры и культурные особенности населения (11-й и 12-й показатели). Связь между ценностями выживания/самовыражения и тяжестью эпидемиологической ситуации фактически отсутствует. Распространение же секулярно-рациональных ценностей коррелиру-

ет с меньшей тяжестью эпидемиологической обстановки, тогда как распространение традиционных ценностей связано с большей тяжестью. По-видимому, тут дело в образе жизни и поведенческих паттернах, характерных при традиционных ценностях – большие семьи, празднества в большом кругу, массовые религиозные церемонии, эмоциональность и открытость при встречах, приводящие к сокращению физической дистанции при общении.

Уровень политической устойчивости и качество государственного управления (13-й, 14-й и 15-й показатели). Сильной связи между качеством управления, устойчивостью и тяжестью эпидемиологической ситуации не наблюдается, хотя и виден тренд снижения тяжести волны с увеличением устойчивости и качества управления. Вполне вероятно, что такой результат связан с тем, что при качественном государственном управлении в условиях политической устойчивости реализуется тот же механизм, что и при высоких расходах на здравоохранение. То есть обеспечивается более качественное диагностирование COVID-19, выявляется больше случаев, а статистика собирается более качественно.

Уровень развития и распространения ИКТ (16-й показатель). Распространение широкополосного доступа оказалось слабо связано с тяжестью эпидемиологической обстановки. Тем не менее видно, что ИКТ снижают тяжесть, поскольку позволяют переводить работников на удалённую работу, учащихся – на удалённое обучение, поддерживать активные контакты несмотря на ограничения собраний и передвижений [17]. В этих условиях требования соблюдать режим изоляции, нахождения дома воспринимаются населением менее остро и способствуют лучшему соблюдению защитных и ограничительных мер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Подводя некоторые итоги, можно сказать, что только две институциональные характеристики (уровень занятости и доверие к правительству) имеют связь с тяжестью пандемии, которую можно назвать средней. Ещё три характеристики (ценности традиционные/секулярно-рациональные, степень урбанизации, ВВП ППС на душу населения) имеют связь, близкую к средней. Остальные характеристики имеют либо слабую связь с тяжестью, либо фактически её не имеют.

Подобный результат может свидетельствовать, во-первых, о том, что при введении защитных и ограничительных мер и установлении их строгости, правительства в недостаточной степени (или недостаточно эффективно) используют имеющийся институциональный потенциал. Речь идёт, прежде всего, о тех характеристиках, которые, как ожидается, должны в большей степени влиять на тяжесть, чем это было установлено в ходе исследования, например: эффективность работы правительства или уровень развития и распространения ИКТ¹.

¹ К выводу о неэффективности использования имеющегося потенциала, в частности, в области здравоохранения приходят авторы фундаментальной работы [18].

Во-вторых, выбранные институциональные характеристики действительно могут не иметь сильной связи с тяжестью на глобальном уровне. При этом эти характеристики могут заметно влиять на ситуацию в конкретных странах (или группах стран). Данная гипотеза требует отдельного исследования.

В-третьих, слабая связь между институциональными характеристиками и тяжестью ситуации (особенно в случае с теми характеристиками, которые, как предполагается, должны быть связаны с тяжестью сильнее) может говорить о некачественной национальной статистике. Прежде всего, речь идёт о заниженных показателях заболеваемости и смертности (о чём неоднократно говорилось выше).

Важно отметить, что из всех пяти институциональных характеристик, имеющих заметную связь с тяжестью ситуации, только на одну характеристику в краткосрочной перспективе (то есть ввиду надвигающейся эпидемиологической угрозы) правительства в состоянии оказать влияние, а именно – на уровень занятости (например, посредством экономических мер, стимулирующих домашнюю/удалённую работу, создание новых «цифровых» рабочих мест в государственном секторе, выплаты работникам на период локдауна и т. д.). Также в некоторой степени может быть оказано влияние и на уровень доверия к правительству. Остальные характеристики – степень урбанизации, ВВП ППС на душу населения, распространённость секулярно-рациональных ценностей – не только в краткосрочной, но и среднесрочной перспективе могут быть изменены с трудом.

Кратко формулируя основные результаты исследования и вытекающие из них практические рекомендации, можно сказать, что:

1. Статистика по ряду стран является ненадёжной; качество государственного управления и затраты на здравоохранение не только снижают тяжесть эпидемиологической ситуации, но и «ухудшают» статистику.

Ненадёжная статистика заболеваемости и смертности является одной из ключевых проблем, выявленных пандемией COVID-19. Отсутствие надёжных данных ведёт к неверной оценке ситуации и, как следствие, к принятию неверных решений, введению неадекватных защитных и ограничительных мер.

Цель получения качественных данных – весьма многоплановая и требует как обеспечения правильной диагностики заболевания, так и сознательности населения и правильной организации статистической работы. Обеспечение правильной диагностики может быть затруднено тем, что болезнь может быть новой и изучение её клинической картины, а также разработка методов диагностики могут потребовать времени (как это случилось в ситуации с COVID-19). В идеале страна должна иметь возможность справиться с этими задачами самостоятельно. Однако на практике это не всегда возможно по причине недостаточного количества квалифицированных кадров, оборудования и т. д. В этих условиях более действенной рекомендацией является организа-

ция резервных фондов для обеспечения возможности закупки (импорта) в кратчайшие сроки необходимых для диагностики материалов и оборудования.

Как для медицинских работников, так и для населения должны быть организованы каналы своевременного информирования о симптомах заболевания, лечении, мерах профилактики и т. д. Информационная кампания должна подталкивать граждан к прохождению тестирования при малейших подозрениях на инфицирование и подчёркивать социальную значимость ранней диагностики.

Отдельная проблема – это преднамеренные искажения статистики, бороться с которыми чрезвычайно сложно, особенно если, например, важным источником доходов для страны являются туристы, которых реальные данные об эпидемии могут оттолкнуть, а «заказчиком» искажений являются высшие государственные чиновники.

При этом более качественная статистика в странах с более высокими затратами на здравоохранение и качеством государственного управления, за счёт выявления большего числа случаев заболевания и смерти, порождает нередко обвинения в неэффективности системы здравоохранения, что дестабилизирует ситуацию и негативно сказывается как на уровне доверия правительству и медикам, так и на соблюдении защитных и ограничительных мер. Противодействовать этому возможно, как повышая прозрачность работы медицинских учреждений и их финансирования, так и разъясняя населению особенности статистики по заболеваемости в различных странах и оценивая степень её надёжности¹.

2. Недостаточное и/или неэффективное использование в ходе противодействия пандемии имеющегося потенциала, о котором шла речь выше, в значительной мере связано с тем, что политика стран чаще имела не превентивный характер, а была ответом на складывавшуюся эпидемиологическую обстановку.

Подобный ситуационный характер ограничительных и защитных мер объясняется, с одной стороны, недооценкой опасности коронавируса, которая проистекала во многом из недостатка сведений о нём, о способах его передачи, о вариантах течения заболевания и его клинической картине. Недостаток этих сведений явился результатом как объективных причин (вирус был ранее неизвестен), так и затруднений в распространении этих сведений. Право получать достоверную информацию о грозящих эпидемиологических угрозах должно перевешивать соображения государственной или иной тайны, идеи защиты государственного суверенитета.

С другой стороны, видна переоценка государствами собственного потенциала в борьбе с пандемией, переоценка эффективности принимаемых защитных и ограничительных мер. Прежде всего, тут необходим анализ полученного опыта государственного управления в период пандемии. Очевидно, за этот период человечеством накоплен уже серьёзный опыт управления, и, ду-

¹ В частности, для оценки надёжности национальной статистики можно использовать показатель Early detection & reporting for epidemics of potential international concern из отчётов Global Health Security Index [19].

мается, что исследования, аналогичные настоящему, позволяют сформировать более адекватное представление о влиянии мер на тяжесть эпидемиологической обстановки с учётом институциональных особенностей. Несомненно, что данный опыт должен быть учтён не только на уровне изменений в законодательстве, но и на уровне подготовки специалистов-управленцев различного уровня.

3. Благополучие граждан и особенно занятость населения коррелируют с более низкой тяжестью волн, способствуя лучшему соблюдению ограничительных мер. Тогда как люди, остающиеся без средств и/или без источников дохода менее склонны доверять властям и соблюдать вводимые ограничения. В краткосрочной перспективе именно повышение занятости является максимально действенным институциональным инструментом влияния на тяжесть пандемии.

Стоит отметить, что высокий уровень ВВП ППС на душу населения, характеризующий богатство страны и усреднённое благополучие граждан, не имеет сильной связи с уровнем занятости (коэффициент корреляции – 0,23), иными словами, высокий уровень благополучия сам по себе не гарантирует отсутствия проблем с занятостью и, соответственно, не гарантирует соблюдения ограничений.

Как уже было сказано выше, нужны программы, нацеленные на:

- предотвращение безработицы, вызванной пандемией (включая дотации работодателям на выплату зарплату и сохранение рабочих мест);
- повышение занятости населения в период пандемии и перед лицом её угрозы (прежде всего, речь идёт об обеспечении населения работой в удалённом формате).

4. Высокий уровень доверия к правительству способствует снижению тяжести эпидемиологической ситуации, но создаёт искушение вводить более строгие ограничительные меры (возможно, без объективной потребности).

Таким образом, перед государствами стоит двоякая задача, связанная, с одной стороны, с поддержанием (или даже увеличением) доверия к правительству, а с другой – с исключением злоупотреблений этим доверием. Решение первой части задачи может быть достигнуто мерами по следующим направлениям:

- обеспечение достоверности распространяемой правительством информации и достоверности источников и данных, на основе которых принимаются решения, что во многом связано с обеспечением надёжности данных по заболеваемости и смертности (см. п. 1));
- привлечение экспертного сообщества и опора на его мнение при принятии решений;

Вышеназванные два пункта будут иметь заметный эффект в том случае, когда властные решения и мнения экспертов не нарушают общих представлений населения об эпидемиях, их причинах, способах противодействия и т. д. Отрывочность и противоречивость этих представлений, сыграла, надо полагать, негативную роль во всех странах, в частности, и в России – в недоверии к вакцинации как способу борьбы с пандемией и в пре-

небрежении мерами индивидуальной защиты. Очевидно, что дело тут не только в недостаточном информировании населения в период пандемии, но в недостатках программ начального и среднего образования, в которых необходимо больше внимания уделять вопросам эпидемиологии.

- обеспечение прозрачности и доступности мер поддержки населения и бизнеса;
- создание положительного имиджа руководства страны, которое должно давать пример в плане соблюдения защитных и ограничительных мер.

5. Распространение информационно-коммуникационных технологий, в целом, слабо сказывается на снижении тяжести эпидемиологической ситуации, несмотря на то что ИКТ позволяют избегать личных контактов, оставаясь при этом включённым в социальные и деловые связи. При этом есть серьёзный опыт эффективного использования новых технологий в Израиле, Южной Корее, Китае и Сингапуре, где именно ИКТ позволили выявлять контакты инфицированных и, таким образом, не допустить широкого распространения коронавируса.

Причина слабой связи между распространением ИКТ и тяжестью, по-видимому, в недостаточно полном и эффективном использовании возможностей, которые дают новые технологии, а также в возникшем потоке недостоверной информации [20]. При этом очевидно, что опыт «переживания» пандемии COVID-19 стал ценным для всех в плане понимания возможностей ИКТ и получения необходимого опыта и навыков работы с ними. Повышение воздействия новых технологий на тяжесть ситуации может быть связано с действиями, направленными на:

- повышение информационной грамотности населения, получение навыков работы с устройствами и программным обеспечением. Особенно эта задача важна для людей старшего возраста;
- обеспечение доступности высокоскоростных каналов связи и самих устройств доступа. Например, это могут быть дотации компаниям на развитие коммуникационных сетей или гражданам на покупку или аренду оборудования и подключение;
- создание ресурсов с достоверной информацией об эпидемиологической обстановке, вводимых ограничениях, возможностях получения помощи, о симптомах и лечении заболевания, о необходимых и рекомендуемых действиях в различных ситуациях, которые могли бы успешно конкурировать с распространяющимися слухами, непроверенными данными и фейковыми новостями. Особо стоит обращать внимание на подачу информации на доступном для понимания уровне и на понятном населению языке.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РФФИ № 21-011-31210 «Мобилизационные механизмы современных государств в условиях эпидемиологических угроз (сравнительный анализ опыта противодействия пандемии COVID-19)».

Исследование выполнено в рамках Программы развития Междисциплинарной научно-образовательной

школы Московского университета «Сохранение мирового культурно-исторического наследия».

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Coronavirus disease. Statistics*. URL: <https://www.google.com/search?q=covid-19> [date of access: 01.11.2021].
2. *Global Health Expenditure Database*. URL: https://apps.who.int/nha/database/country_profile/Index/en [date of access: 20.08.2021].
3. United Nations Department of Economic and Social Affairs. *Life expectancy at birth*. URL: [https://population.un.org/wpp/Download/Files/1_Indicators%20\(Standard\)/EXCEL_FILES/3_Mortality/WPP2019_MORT_F07_1_LIFE_EXPECTANCY_0_BOTH_SEXES.xlsx](https://population.un.org/wpp/Download/Files/1_Indicators%20(Standard)/EXCEL_FILES/3_Mortality/WPP2019_MORT_F07_1_LIFE_EXPECTANCY_0_BOTH_SEXES.xlsx) [date of access: 19.08.2021].
4. *Sustainable society index*. URL: <https://ssi.wi.th-koeln.de/documents/SSI-2019-scores.pdf> [date of access: 08.09.2021].
5. *Population density*. URL: <https://data.worldbank.org/indicator/EN.POP.DNST?view=chart> [date of access: 10.09.2021].
6. *Urban population (% of total population)*. URL: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.URB.TOTL.IN.ZS?view=chart> [date of access: 09.09.2021].
7. *GDP per capita, PPP (current international \$)*. URL: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.PP.CD?view=chart> [date of access: 10.09.2021].
8. *2019 Edelman Trust Barometer. Global report*. URL: https://www.edelman.com/sites/g/files/aatuss191/files/2019-02/2019_Edelman_Trust_Barometer_Global_Report.pdf [date of access: 02.11.2021].
9. *World Values Survey*. URL: <https://www.worldvaluessurvey.org/> [date of access: 20.08.2021].
10. The Fund for Peace. *Fragile States Index Annual Report 2021*. Washington: The Fund for Peace; 2021.
11. *World governance indicators*. URL: <http://info.worldbank.org/governance/wgi/> [date of access: 24.08.2021].
12. The International Telecommunication Union (ITU). *Country ICT data*. URL: <https://www.itu.int/en/ITU-D/Statistics/Pages/stat/default.aspx> [date of access: 27.12.2020].
13. *Edelman Trust Barometer 2021. Global report*. URL: https://www.edelman.com/sites/g/files/aatuss191/files/2021-03/2021_%20Edelman_%20Trust_%20Barometer.pdf [date of access: 02.11.2021].
14. Moore KA, Lipsitch M, Barry JM, Osterholm MT. *COVID-19: The CIDRAP viewpoint. April 30th, 2020. Part 1: The Future of the COVID-19 pandemic: Lessons learned from pandemic influenza*. URL: https://www.cidrap.umn.edu/sites/default/files/public/downloads/cidrap-covid19-viewpoint-part1_0.pdf [access date: 12.10.2021].
15. *Четверть россиян назвали эпидемию COVID-19 выдумкой заинтересованных лиц*. URL: <https://www.rbc.ru/society/28/05/2020/5ece85a79a7947d7e297532e> [дата доступа: 24.10.2021].
16. *Canada Emergency Wage Subsidy (CEWS)*. URL: <https://www.canada.ca/en/revenue-agency/services/subsidy/emergency-wage-subsidy.html> [date of access: 25.10.2021].

17. Юдина М.А. Роль информационно-коммуникационных технологий в охране здоровья и трансформации качества занятости в период пандемии COVID-2019. *Уровень жизни населения регионов России*. 2020; 16(3): 98-107. doi: 10.19181/Ispr.2020.16.3.8

18. Greer SL, King EJ, Fonseca EM, Peralta-Santos A. (eds.). *Coronavirus politics: The Comparative politics and policy of COVID-19*. University of Michigan Press; 2021. doi: 10.3998/mpub.11927713

19. *Global Health Security Index 2019*. URL: <https://www.ghsindex.org/wp-content/uploads/2020/04/2019-Global-Health-Security-Index.pdf> [date of access: 02.11.2021].

20. Fahy N. How are countries using digital health tools in responding to COVID-19? *WHO Coronavirus Health Systems Response Monitor*. 2020. URL: <https://analysis.covid19healthsystem.org/index.php/2020/04/28/how-are-countries-using-digital-health-tools-in-responding-to-covid-19/> [date of access: 14.11.2021].

REFERENCES

1. *Coronavirus disease. Statistics*. URL: <https://www.google.com/search?q=covid-19> [date of access: 01.11.2021].
2. *Global Health Expenditure Database*. URL: https://apps.who.int/nha/database/country_profile/Index/en [date of access: 20.08.2021].
3. United Nations Department of Economic and Social Affairs. *Life expectancy at birth*. URL: [https://population.un.org/wpp/Download/Files/1_Indicators%20\(Standard\)/EXCEL_FILES/3_Mortality/WPP2019_MORT_F07_1_LIFE_EXPECTANCY_0_BOTH_SEXES.xlsx](https://population.un.org/wpp/Download/Files/1_Indicators%20(Standard)/EXCEL_FILES/3_Mortality/WPP2019_MORT_F07_1_LIFE_EXPECTANCY_0_BOTH_SEXES.xlsx) [date of access: 19.08.2021].
4. *Sustainable society index*. URL: <https://ssi.wi.th-koeln.de/documents/SSI-2019-scores.pdf> [date of access: 08.09.2021].
5. *Population density*. URL: <https://data.worldbank.org/indicator/EN.POP.DNST?view=chart> [date of access: 10.09.2021].
6. *Urban population (% of total population)*. URL: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.URB.TOTL.IN.ZS?view=chart> [date of access: 09.09.2021].
7. *GDP per capita, PPP (current international \$)*. URL: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.PP.CD?view=chart> [date of access: 10.09.2021].
8. *2019 Edelman Trust Barometer. Global report*. URL: https://www.edelman.com/sites/g/files/aatuss191/files/2019-02/2019_Edelman_Trust_Barometer_Global_Report.pdf [date of access: 02.11.2021].
9. *World Values Survey*. URL: <https://www.worldvaluessurvey.org/> [date of access: 20.08.2021].
10. The Fund for Peace. *Fragile States Index Annual Report 2021*. Washington: The Fund for Peace; 2021.
11. *World governance indicators*. URL: <http://info.worldbank.org/governance/wgi/> [date of access: 24.08.2021].
12. The International Telecommunication Union (ITU). *Country ICT data*. URL: <https://www.itu.int/en/ITU-D/Statistics/Pages/stat/default.aspx> [date of access: 27.12.2020].
13. *Edelman Trust Barometer 2021. Global report*. URL: https://www.edelman.com/sites/g/files/aatuss191/files/2021-03/2021_%20Edelman_%20Trust_%20Barometer.pdf [date of access: 02.11.2021].
14. Moore KA, Lipsitch M, Barry JM, Osterholm MT. *COVID-19: The CIDRAP viewpoint. April 30th, 2020. Part 1: The Future of the*

COVID-19 pandemic: Lessons learned from pandemic influenza. URL: https://www.cidrap.umn.edu/sites/default/files/public/downloads/cidrap-covid19-viewpoint-part1_0.pdf [date of access: 12.10.2021].

15. *A quarter of Russians called the COVID-19 epidemic as an invention of stakeholders*. URL: <https://www.rbc.ru/society/28/05/2020/5ece85a79a7947d7e297532e> [date of access: 24.10.2021]. (In Russ.).

16. *Canada Emergency Wage Subsidy (CEWS)*. URL: <https://www.canada.ca/en/revenue-agency/services/subsidy/emergency-wage-subsidy.html> [date of access: 25.10.2021].

17. Yudina MA. The role of information and communication technologies in protecting health and transforming the quality of employment during the COVID-2019 pandemic. *Living Stand-*

ards of the Population in the Regions of Russia. 2020; 16(3): 98-107. (In Russ.). doi: 10.19181/Ispr.2020.16.3.8

18. Greer SL, King EJ, Fonseca EM, Peralta-Santos A. (eds.). *Coronavirus politics: The Comparative politics and policy of COVID-19*. University of Michigan Press; 2021. doi: 10.3998/mpub.11927713

19. *Global Health Security Index 2019*. URL: <https://www.ghsindex.org/wp-content/uploads/2020/04/2019-Global-Health-Security-Index.pdf> [date of access: 02.11.2021].

20. Fahy N. How are countries using digital health tools in responding to COVID-19? *WHO Coronavirus Health Systems Response Monitor*. 2020. URL: <https://analysis.covid19healthsystem.org/index.php/2020/04/28/how-are-countries-using-digital-health-tools-in-responding-to-covid-19/> [date of access: 14.11.2021].

Сведения об авторах

Демчук Артур Леонович – доктор политических наук, заведующий кафедрой сравнительной политологии факультета политологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: arthur@leadnet.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9285-7823>

Капицын Владимир Михайлович – доктор политических наук, профессор кафедры сравнительной политологии факультета политологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: kapizin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9693-6844>

Каратеев Артём Юрьевич – кандидат исторических наук, доцент кафедры истории и теории политики факультета политологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: artem.karateev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8930-8807>

Емельянова Наталья Николаевна – кандидат политических наук, старший научный сотрудник кафедры сравнительной политологии факультета политологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: nata.emelyanova86@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0039-2206>

Дашкина Ирина Владимировна – кандидат политических наук, начальник отдела аспирантуры и докторантуры факультета политологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: dashkina_irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0321-2001>

Пашин Михаил Михайлович – аспирант кафедры сравнительной политологии факультета политологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», e-mail: pashinmm.official@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2248-5988>

Колесников Сергей Иванович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки Российской Федерации, профессор кафедры государственной политики факультета политологии, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»; профессор кафедры политологии и права, ГОУ ВО Московской области «Московский государственный областной университет», e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Information about the authors

Artur L. Demchuk – Dr. Sc. (Polit.), Head of the Department of Comparative Politics, Lomonosov Moscow State University, e-mail: arthur@leadnet.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9285-7823>

Vladimir M. Kapistyn – Dr. Sc. (Polit.), Professor at the Department of Comparative Politics, Lomonosov Moscow State University, e-mail: kapizin@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9693-6844>

Artem Yu. Karateev – Cand. Sc. (Hist.), Associate Professor at the Department of History and Theory of Politics, Lomonosov Moscow State University, e-mail: artem.karateev@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8930-8807>

Natalya N. Emelyanova – Cand. Sc. (Polit.), Senior Research Officer at the Department of Comparative Politics, Lomonosov Moscow State University, e-mail: nata.emelyanova86@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-0039-2206>

Irina V. Dashkina – Cand. Sc. (Polit.), Head of the Department of Postgraduate and Doctoral Studies, Lomonosov Moscow State University, e-mail: dashkina_irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0321-2001>

Mikhail M. Pashin – Postgraduate at the Department of Comparative Politics, Lomonosov Moscow State University, e-mail: pashinmm.official@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2248-5988>

Sergei I. Kolesnikov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor at the Department of Public Policy, Lomonosov Moscow State University; Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems; Professor at the Department of Political Studies and Law, Moscow Region State University, e-mail: sikolesnikov2012@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

ПРИМЕНЕНИЕ БЕРЕЖЛИВЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА ПРИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ ОПРЕДЕЛЁННЫХ ГРУПП ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ

Команенко А.А.¹,
Авдеева М.В.^{2,3},
Гарифуллин Т.Ю.³,
Филатов В.Н.³

¹ СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 27» (190068, г. Санкт-Петербург, Вознесенский пр., 29/А, Россия)

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (195067, г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Авдеева Марина Владимировна,
e-mail: Lensk69@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обоснование. Совершенствование организационных технологий раннего выявления злокачественных новообразований с помощью целевых программ широкомасштабного онкологического скрининга является приоритетной задачей первичного звена здравоохранения.

Цель исследования: оценить потенциальные возможности бережливых технологий для оптимизации онкологического скрининга при диспансеризации определённых групп взрослого населения.

Материалы и методы. Для разработки оптимальной организационно-функциональной модели онкологического скрининга создана рабочая группа; осуществлён сбор информации о текущем состоянии процесса (хронометражные исследования, фото и видеофиксация, анкетирование, составление листов проблем, составление листов предложений, построение диаграммы Исикавы, анализ учётных форм 131/у, картирование процесса).

Результаты. Комплексный анализ состояния процесса выявил следующие проблемы: нарушение алгоритмов онкоскрининга на 1-м этапе диспансеризации (13,8 %); случаи неполного завершения 2-го этапа диспансеризации пациентами с подозрением на злокачественное новообразование толстого кишечника (20,4 %); образование очереди на эндоскопические исследования (14 дней) и как следствие этого нескорое попадание к врачу-онкологу первичного онкологического отделения (17–18 дней). После оптимизации процесса: отсутствует очередь на эндоскопию для пациентов с подозрением на онкопатологию; ускорилось попадание пациентов с подозрением на онкопатологию к врачу-онкологу первичного онкологического отделения (с 17–18 до 5 дней; $p < 0,01$). Повышение информированности пациентов о правилах подготовки к эндоскопическому исследованию и напоминание о дате и времени предстоящей эндоскопии привело к увеличению количества пациентов, полностью завершивших 2-й этап диспансеризации для исключения/подтверждения онкопатологии толстого кишечника (с 79,6 до 90 %; $p < 0,05$). Частота нарушений врачами алгоритма онкологического скрининга уменьшилась с 13,8 до 2,3 % ($p < 0,01$).

Заключение. Внедрение маркетинговых стратегий бережливого производства в первичное звено здравоохранения позволило выявить, устранить и проконтролировать причины возникновения проблем при организации 1-го и 2-го этапа диспансеризации пациентов с подозрением на онкопатологию. Внедрение бережливых технологий сопровождалось стандартизацией рабочих процессов, управлением потоками пациентов, улучшением качества подготовки к исследованию, повышением качества и доступности медицинской помощи.

Ключевые слова: онкологический скрининг, диспансеризация, злокачественные новообразования, бережливая поликлиника, новая модель медицинской организации, первичная медико-санитарная помощь

Для цитирования: Команенко А.А., Авдеева М.В., Гарифуллин Т.Ю., Филатов В.Н. Применение бережливых технологий для оптимизации онкологического скрининга при диспансеризации определённых групп взрослого населения. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 145-153. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.15

Статья получена: 21.07.2021

Статья принята: 27.10.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

THE APPLICATION OF LEAN TECHNOLOGIES TO OPTIMIZE ONCOLOGICAL SCREENING IN THE PERIODIC HEALTH EXAMINATION OF ADULT POPULATION GROUPS

Komanenko A.A.¹,
Avdeeva M.V.^{2,3},
Garifullin T.Yu.³,
Filatov V.N.³

¹ Saint Petersburg City Polyclinic
No. 27 (Voznesensky ave. 29/A,
Saint-Petersburg 190068,
Russian Federation)

² Saint Petersburg State Pediatric
Medical University (Litovskaya str. 2,
Saint Petersburg 194100,
Russian Federation)

³ North-Western State Medical
University named after I.I. Mechnikov
(Piskarevsky ave. 47, Saint Petersburg
195067, Russian Federation)

Corresponding author:
Marina V. Avdeeva,
e-mail: Lensk69@mail.ru

ABSTRACT

Background. Improving organizational technologies for early detection of cancer using targeted programs for large-scale cancer screening is a priority task of primary health care.

The aim: to assess the potential of lean technologies to optimize cancer screening during periodic health examination of the adult population.

Materials and methods. To develop an optimal organizational and functional model of cancer screening, a working group was created; information about the current state of the process was collected.

Results. A comprehensive analysis of the state of the process revealed the following problems: violation of the algorithms of oncological screening at stage 1 of periodic health examination (13.8 %); cases of non-completion of stage 2 of periodic health examination by patients with suspected colon cancer (20.4 %); queues for endoscopic examinations (14 days) and, as a consequence, not a quick visit to the oncologist of the primary oncology department (17–18 days). After optimization of the periodic health examination: there is no queue for endoscopy for patients with suspected oncopathology; accelerated access of patients with suspected oncopathology to the oncologist of the primary oncology department (from 17–18 to 5 days; $p < 0.01$). Increased awareness of patients about the rules for preparing for endoscopic examination and a reminder of the date and time of the upcoming endoscopy, there was an increase in the number of patients who completed stage 2 of health examination to exclude/confirm oncopathology (from 79.6 to 90 %; $p < 0.05$). The frequency of violations by doctors of the oncological screening algorithm decreased from 13.8 to 2.3 % ($p < 0.01$).

Conclusion. The use of lean manufacturing marketing strategies in primary health care has helped to identify, eliminate and control the causes of problems during the first and second stages of clinical examination of patients with suspected oncopathology.

Key words: cancer screening, periodic health examination, cancer, lean polyclinic, new model of medical organization, primary health care

For citation: Komanenko A.A., Avdeeva M.V., Garifullin T.Yu., Filatov V.N. The application of lean technologies to optimize oncological screening in the periodic health examination of adult population groups. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 145-153. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.15

Received: 21.07.2021

Accepted: 27.10.2021

Published: 28.12.2021

ВВЕДЕНИЕ

В XXI в. злокачественные новообразования могут стать ведущей причиной смертности и единственным препятствием для увеличения продолжительности жизни населения многих стран мира [1, 2]. На протяжении многих лет злокачественные новообразования остаются второй по значимости причиной смертности населения нашей страны [3]. В России за последние 10 лет заболеваемость злокачественными новообразованиями выросла на 23,7 %. Доля злокачественных новообразований в структуре общей смертности населения России также имеет тенденцию к росту (2010 г. – 14,3 %; 2016 г. – 15,6 %; 2017 г. – 15,9 %; 2018 г. – 16,6 %) [4]. Динамика показателей заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований во многом зависит от своевременности их выявления, диагностики и лечения [5].

Стратегия популяционного скрининга является важнейшим инструментом борьбы за сокращение бремени заболеваемости и смертности от хронических неинфекционных заболеваний [6, 7]. Всеобщий доступ к программам онкологического скрининга позволяет снизить заболеваемость и смертность от рака на популяционном уровне [8, 9]. В нашей стране стратегия популяционного онкологического скрининга реализуется в рамках диспансеризации определённых групп взрослого населения. Вместе с тем анализ деятельности медицинских организаций показывает, что реализуемые противораковые мероприятия не позволяют достигнуть запланированных темпов снижения показателей смертности от злокачественных новообразований в значительном числе регионов Российской Федерации [10]. Определение потенциальных возможностей бережливых технологий, оценка их вклада в своевременность выявления злокачественных новообразований, отбор лучших практик и стандартизации технологических решений представляют особый интерес для организаторов здравоохранения, участвующих в реализации «Новой модели медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь» [11, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить потенциальные возможности бережливых технологий для оптимизации онкологического скрининга при диспансеризации определённых групп взрослого населения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Базой исследования являлось СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 27». Для разработки оптимальной организационно-функциональной модели онкологического скрининга создана рабочая группа в составе заместителя главного врача по медицинской части, заведующего отделением медицинской профилактики, заведующих терапевтическими отделениями, врача-эндоскописта, врача-методиста. Осуществлён сбор информации о текущем

состоянии процесса. Состояние процесса оценивалось по хронометражным картам ($n = 75$); материалам фото- и видеофиксации; результатам анкетирования пациентов ($n = 80$); листам проблем и предложений Кайдзен, заполненным сотрудниками поликлиники ($n = 38$) [13]; результатам анализа учётных форм 131/у «Карта учёта диспансеризации (профилактических медицинских осмотров)» ($n = 168$). Пациенты заполняли анкету, в которой им предлагалось ответить на вопросы, касающиеся удовлетворённости диспансеризацией.

В хронометражной карте фиксировалось: 1) время перемещения до кабинета врача-терапевта; 2) время ожидания у кабинета врача-терапевта; 3) продолжительность амбулаторного приёма врача-терапевта; 4) время ожидания диагностического исследования; 5) время перемещения до диагностического кабинета; 6) время проведения диагностического исследования; 7) время перемещения до кабинета врача-терапевта; 8) время ожидания у кабинета врача-терапевта; 9) продолжительность амбулаторного приёма врача-терапевта; 10) время ожидания приёма врача-онколога; 11) время ожидания у кабинета врача-онколога; 12) время приёма врача-онколога. На основании хронометражных исследований вычислялось время протекания процесса (ВПП), которое определялось как сумма времени выполнения всех его операций с добавлением времени ожидания переходов с одной операции на другую [14, 15]. Визуализация проблем проводилась с помощью построения диаграммы Исикавы [15].

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При описании переменных указывалось среднее и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$). Проверка гипотез о равенстве двух средних для параметрических данных производилась с помощью t -критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Категориальные переменные представлены в процентах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно отчётным данным, в 2019 г. частота выявления отклонений по результатам исследования мазков из цервикального канала составила 1,4 %; по результатам исследования кала на скрытую кровь – 0,002 %; по результатам маммографии – 3,1 %, по результатам колоноскопии – 0,0015 %. Выдвинуто предположение, что невысокая частота выявления случаев подозрения на злокачественное новообразование по результатам прохождения 1-го и 2-го этапов диспансеризации обусловлена нарушением алгоритмов онкологического скрининга. В связи с этим разработана стратегия внедрения организационных мероприятий по обеспечению внутреннего контроля качества медицинской помощи на 1-м и 2-м этапах диспансеризации определённых групп взрослого населения. Суть организационных мероприятий по обеспечению внутреннего контроля качества медицинской помощи на 1-м и 2-м этапах диспансеризации заключалась в систематическом ежемесячном анализе не менее

30 форм 131/у «Карта учёта диспансеризации» на предмет соблюдения алгоритмов онкологического скрининга и сроков его полного завершения. По итогам проверки проводился анализ проблем, и принимались управленческие решения. Для внутреннего контроля качества онкологического скрининга на 1-м и 2-м этапах диспансеризации рабочей группой разработана методология отбора и проверки учётных форм № 131/у, которая учитывала требования Приказа Минздрава России от 13.03.2019 № 124н «Об утверждении порядка проведения профилактического медицинского осмотра и диспансеризации определённых групп взрослого населения».

Анализ учётных форм № 131/у позволил зафиксировать факты нарушения алгоритма онкологического скрининга на 1-м этапе диспансеризации, утверждённого Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.03.2019 № 124н. Доля выявленных нарушений по объёму назначаемых исследований составила 13,8 % случаев (рис. 1).

Анализ учётных форм № 131у позволил выявить проблему длительных сроков прохождения 2-го этапа диспансеризации для лиц с подозрением на злокачественное новообразование (ЗНО). В основном это касалось длительных сроков ожидания эндоскопических исследований в рамках 2-го этапа диспансеризации. Таким образом, про-

ведение внутреннего аудита качества оказания медицинской помощи при диспансеризации определённых групп взрослого населения позволило выявить нарушение алгоритмов онкоскрининга на 1-м этапе диспансеризации и длительность прохождения 2-го этапа диспансеризации по причине очереди на эндоскопические исследования.

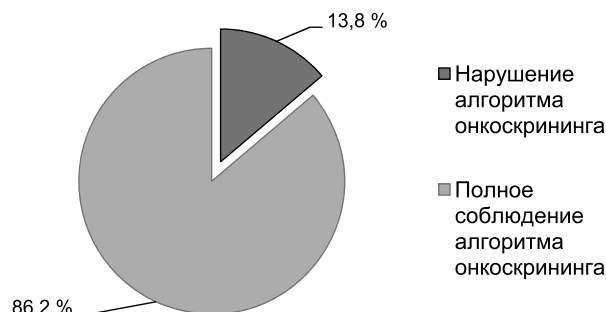


РИС. 1.

Доля выявленных нарушений алгоритма онкоскрининга на 1-м этапе диспансеризации определённых групп взрослого населения

FIG. 1.

The proportion of violations of the cancer screening algorithm at stage 1 of periodic health examination



РИС. 2.

Карта исходного состояния процесса: ВПП – время протекания процесса

FIG. 2.

Map of the initial state of the process: ВПП – process flow time

Из рисунка 2 видно, что пациент с подозрением на ЗНО толстого кишечника после амбулаторного приёма врачом-терапевтом участковым сталкивался с проблемой длительного ожидания колоноскопии (≈ 14 дней). В случае подтверждения подозрения на ЗНО толстого кишечника после проведения эндоскопии пациент вновь возвращался в кабинет врача-терапевта для получения направления к врачу-онкологу первичного онкологического отделения, расположенного в другом медицинском учреждении. Общее время протекания процесса (ВПП) направления пациента с подозрением на ЗНО толстого кишечника к врачу-онкологу первичного онкологического отделения составляло 17–18 рабочих дней.

До внедрения улучшений в процесс онкологического скрининга только 79,6 % пациентов с подозрением на ЗНО толстого кишечника полностью завершали индивидуальную программу клиничко-диагностического обследования для исключения/подтверждения онкопатологии. Анализ загруженности эндоскопического кабинета в течение года показал, что среднее число фиброколоноскопий составляло $10,3 \pm 4,1$ в месяц, а среднее количество фиброгастродуоденоскопий – $84,5 \pm 15,8$ в месяц, поэтому существующие функциональные возможности эндоскопического кабинета полностью обеспечивали потребность пациентов в колоноскопии, назначаемой врачами в рамках 2-го этапа диспансеризации.

На рисунке 3 представлены причинно-следственные факторы, обуславливающие длительность процесса онкоскрининга пациентов с подозрением на ЗНО толстого кишечника при диспансеризации определённых групп взрослого населения. Видно, что в числе определяющих факторов – плохая подготовка пациентов к эндоскопическим исследованиям, неявка пациентов на исследования в положенное время; недостаточное информирование пациента о правилах подготовки к эндоскопическому исследованию; назначение неполного перечня исследований онкоскрининга; отсутствие возможности быстро попасть на диагностические исследования и др.

Анализ причинно-следственных связей позволил разработать организационные мероприятия по оптимизации процесса. В таблице 1 представлены основные организационные мероприятия, реализованные в амбулаторно-поликлиническом учреждении для сокращения длительности прохождения пациентами с подозрением на злокачественное новообразование 2-го этапа диспансеризации.

На рисунке 4 представлена карта текущего состояния процесса, отражающая этапность проведения диагностического обследования пациентов с подозрением на ЗНО толстого кишечника. Очевидно, что, попадая в кабинет врача-терапевта, пациент с подозрением на ЗНО не должен сталкиваться с проблемой ожидания колоноскопии, а длительность ожидания процедуры не должна превышать 2 рабочих дней ($\approx 172\ 800''$). В случае под-

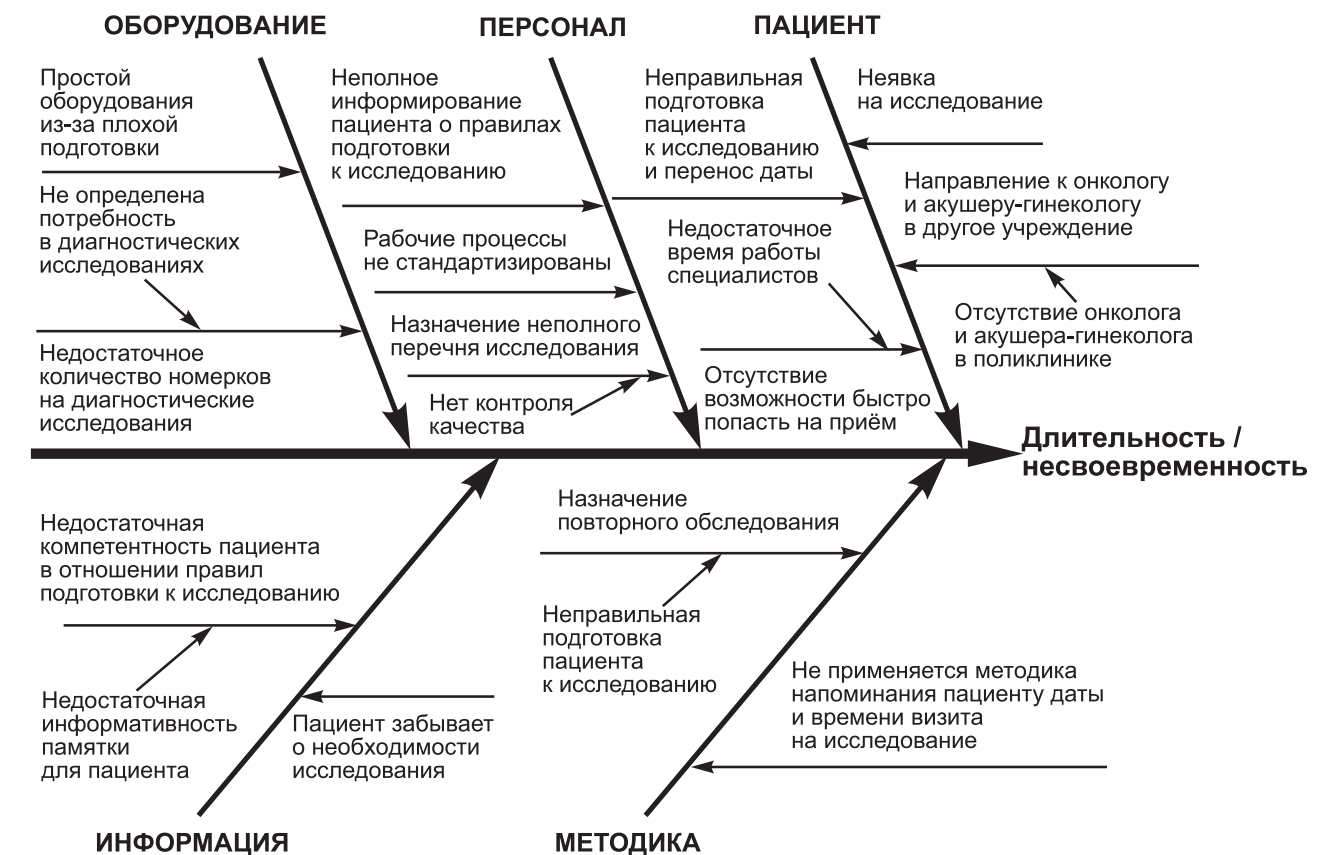


РИС. 3.
Диаграмма Исикавы

FIG. 3.
Ishikawa diagram

ТАБЛИЦА 1

**ПЕРЕЧЕНЬ ОРГАНИЗАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ,
НАЦЕЛЕННЫХ НА СОКРАЩЕНИЕ СРОКОВ
ПРОХОЖДЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО СКРИНИНГА
НА 2-М ЭТАПЕ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ**

TABLE 1

**LIST OF ORGANIZATIONAL MEASURES TO SPEED
UP THE PASSAGE OF CANCER SCREENING AT STAGE 2
OF PERIODIC HEALTH EXAMINATION**

№	Организационные мероприятия
Стандартизация рабочего процесса	
1	Разработана стандартная операционная процедура «Порядок маршрутизации пациентов при подозрении или выявлении онкологического заболевания по итогам прохождения диспансеризации»
2	Разработана стандартная операционная карта «Амбулаторный приём врача-терапевта на 2-м этапе диспансеризации»
3	Разработана стандартная операционная карта «Приём врача-уролога на 2-м этапе диспансеризации»
4	Разработана стандартная операционная карта «Приём врача-хирурга на 2-м этапе диспансеризации»
5	Рабочие места стандартизированы по системе 5С
Повышение доступности эндоскопических исследований	
6	Пациенты с подозрением на ЗНО желудка, 12-пёрстной кишки, толстого кишечника, направляются на эндоскопические исследования вне очереди (по cito)
Управление потоками пациентов	
7	Пациентам накануне фиброколоноскопии и фиброгастродуоденоскопии напоминает о дате и времени диагностического исследования
8	В поликлинике размещены информационные стенды, разъясняющие важность прохождения обследования при диспансеризации
9	Усовершенствована навигационная система
Улучшение качества подготовки к эндоскопическому исследованию	
10	Подробное разъяснение пациенту на врачебном приёме о правилах подготовки к эндоскопическому исследованию
11	В поликлинике размещены информационные стенды, разъясняющие правила подготовки к эндоскопическим исследованиям
12	Накануне фиброколоноскопии и фиброгастродуоденоскопии пациентам выдаётся памятка о правилах подготовки к исследованию
Повышение качества медицинской помощи	
13	Приказом главного врача введён систематический контроль сроков проведения 2-го этапа диспансеризации и объёма диагностических исследований на основе ежемесячного внутреннего аудита учётных форм 131/у
14	Введён персонифицированный учёт случаев подозрения на онкопатологию через медицинскую информационную систему. Врачей обязали вписывать информацию о наличии/отсутствии подозрения на ЗНО по итогам диспансеризации
15	Проводится мониторинг своевременности направления пациентов с подозрением на злокачественное новообразование к врачу-онкологу первичного онкологического отделения после завершения 2-го этапа диспансеризации (через Городской реестр карт маршрутизации пациентов с подозрениями на злокачественное новообразование)

тверждения подозрения на ЗНО после проведения эндоскопии пациенту нецелесообразно вновь возвращаться в кабинет врача-терапевта для получения направления к врачу-онкологу первичного онкологического отделения, поскольку с этим может справиться врач-эндоскопист. После оптимизации процесса онкоскрининга попадание пациента с подозрением на ЗНО толстого кишечника к врачу-онкологу первичного онкологического отделения ускорилось с 1 479 448 до 441 518 с (с 17–18 до 5 рабочих дней).

После принятия мер по повышению информированности пациентов о правилах подготовки к эндоскопическому исследованию и напоминании о дате и времени предстоящего диагностического исследования доля пациентов с подозрением на ЗНО толстого кишечника, не завершивших 2-й этап диспансеризации, сократилась в 2 раза (с 20,4 до 10 %; $p < 0,05$). Аналогичным образом были реализованы организационные мероприятия по сокращению сроков прохождения 2-го тапа диспансеризации для лиц с подозрением на ЗНО желудка и 12-пёрстной кишки.

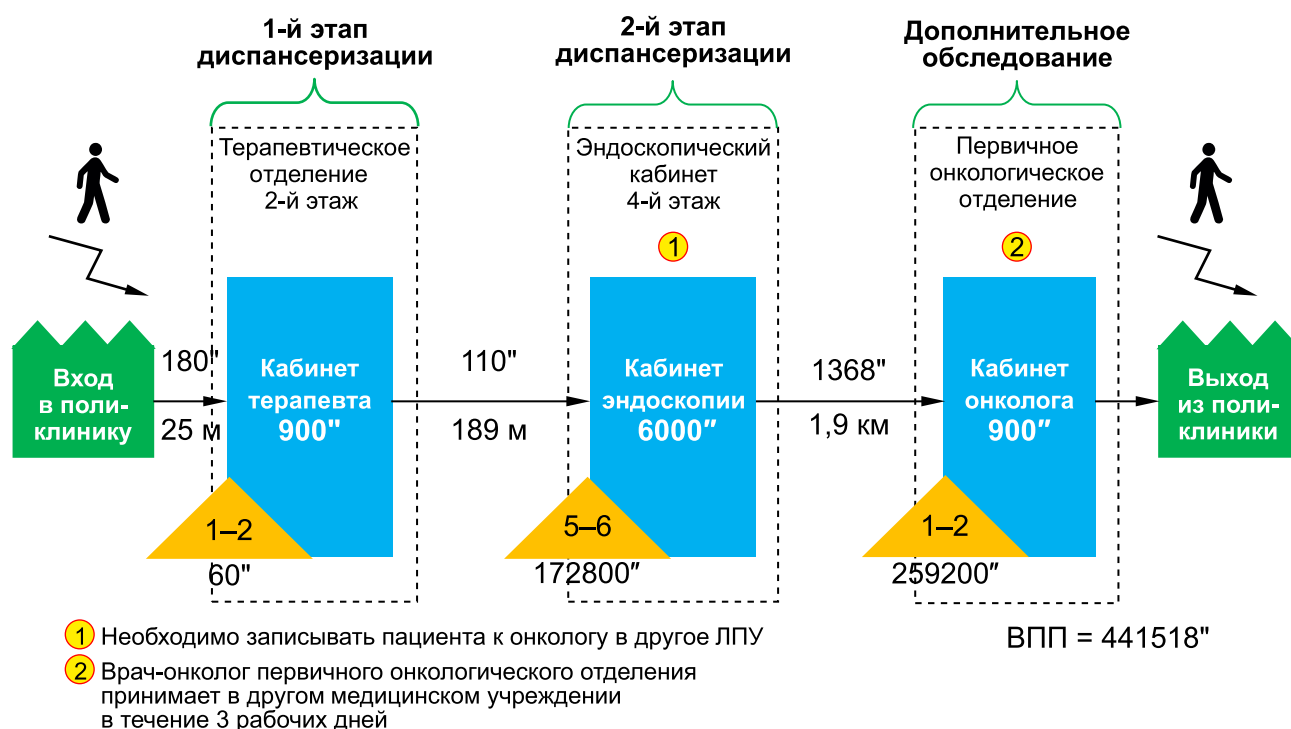


РИС. 4.

Карта текущего состояния процесса: ВПП – время протекания процесса

FIG. 4.

Map of the current state of the process: ВПП – process flow time

ОБСУЖДЕНИЕ

Бережливое производство – это концепция управления, включающая в себя мероприятия по оптимизации рабочих процессов, сокращению потерь, улучшению качества производимых услуг, удовлетворению ожиданий потребителя [16]. В научных публикациях последних лет представлен положительный опыт применения бережливого производства в здравоохранении разных стран [17, 18]. Большинство российских авторов убеждены, что технологии бережливого производства применимы лишь для улучшения условий оказания первичной медико-санитарной помощи, а не для повышения её качества [19]. Использование бережливых технологий в сфере здравоохранения в основном ассоциируются с управлением потоками пациентов, переходом на электронный документооборот, сокращением количества бумажной документации, организацией открытой и вежливой регистратуры [11, 20]. Настоящее исследование показывает, что использование инструментов бережливого производства улучшает качество медицинской помощи при диспансеризации. Это достигается благодаря стандартизации рабочих процессов, улучшению качества подготовки к исследованиям, систематическому контролю за соблюдением алгоритмов онкологического скрининга. О положительном влиянии стандартизации на качество медицинской помощи сообщают и другие исследователи [21]. Ярким примером положительного влияния бережливых технологий на качество медицинской помощи является опыт внедрения стандартной операционной процедуры забора крови в ме-

дицинские организации, что приводит к снижению количества отбракованных проб [22]. Наше исследование доказало, что стандартизация рабочих процессов, повышение информированности пациентов о правилах подготовки к исследованию, улучшение подготовки к обследованию позволяют более качественно выполнять диагностические исследования, снижать вероятность совершения медицинских ошибок за счёт строгого следования разработанным стандартам, схемам, алгоритмам и инструкциям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение маркетинговых стратегий бережливого производства в первичное звено здравоохранения позволило выявить, устранить и проконтролировать причины возникновения проблем при организации 1-го и 2-го этапов диспансеризации для пациентов с подозрением на ЗНО. Результатом этого стало ускорение процесса прохождения индивидуальных программ онкологического скрининга в рамках диспансеризации; сокращение врачебных ошибок при назначении мероприятий онкологического скрининга; повышение приверженности пациентов к полному завершению индивидуальных программ онкологического скрининга во время диспансеризации. Внедрение бережливых технологий сопровождалось стандартизацией рабочих процессов; управлением потоками пациентов; улучшением качества подготовки к эндоскопическому исследованию; повышением доступности диагностических исследований; ре-

гулярным внутренним контролем качества оказания медицинской помощи при диспансеризации.

Конфликт интересов

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

ЛИТЕРАТУРА

1. World Health Organization. *Global Health Observatory*. Geneva: World Health Organization; 2018. URL: who.int/gho/database/en/ [date of access: 21.06.2018].
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
3. Турсунзаде Р.Т. Оценка распространённости злокачественных новообразований в России с применением модели заболеваемость-смертность. *Демографическое обозрение*. 2018; 5(3): 103-126.
4. Росстат. *Статистика смертности населения*. URL: <https://rosinfostat.ru/smertnost/> [дата доступа: 10.01.2021].
5. Нечаева О.Б., Михайлова Ю.В., Чухриенко И.Ю. Эпидемиологическая ситуация при онкологических заболеваниях в России. *Медицинский алфавит*. 2018; 2(31): 54-60.
6. Авдеева М.В., Лобзин Ю.В., Лучкевич В.С. Оценка эффективности организационно-функциональной деятельности центров здоровья по первичной профилактике социально значимых неинфекционных заболеваний. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2013; 42(2): 169-172.
7. Pinsky PF. Principles of cancer screening. *Surg Clin North Am*. 2015; 95(5): 953-966. doi: 10.1016/j.suc.2015.05.009
8. Myerson RM, Tucker-Seeley RD, Goldman DP, Lakdawalla DN. Does Medicare coverage improve cancer detection and mortality outcomes? *J Policy Anal Manage Summer*. 2020; 39(3): 577-604. doi: 10.1002/pam.22199
9. Loud JT, Murphy J. Cancer screening and early detection in the 21st century. *Semin Oncol Nurs*. 2017; 33(2): 121-128. doi: 10.1016/j.soncn.2017.02.002
10. Нечаева О.Б. Оценка оказания медицинской помощи при онкологических заболеваниях в России. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2020; (1): 246-266.
11. Сененко А.Ш., Сон И.М., Дзюба Н.А., Захарченко О.О., Терентьева Д.С., Шелгунов В.А. Технологии бережливого производства в реформировании медицинских организаций, оказывающих ПМСП. Аналитический обзор. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020; 66(4): 6. doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-4-6
12. Команенко А.А., Авдеева М.В., Гарифуллин Т.Ю., Филатов В.Н. Направления и методы совершенствования деятельности врача терапевта-участкового при реализации проекта «Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь». *Социальные аспекты здоровья населения*. 2020; 66(4): 5. doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-4-5
13. *Федеральный проект «Бережливая поликлиника»*. Применение методов бережливого производства в медицинских

организациях. *Открытие проектов по улучшениям: Методические рекомендации*. М., 2017.

14. *Новая модель медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь: Методические рекомендации*. 2-е изд. с дополнениями и уточнениями. М., 2019.
15. *Реализация проектов по улучшению с использованием бережливого производства в медицинской организации, оказывающей первичную медико-санитарную помощь: Методические рекомендации*. М., 2019.
16. Bertolaccini L, Viti A, Terzi A. The statistical point of view of quality: the Lean Six Sigma methodology. *J Thorac Dis*. 2015; 7(4): E66-E68. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.11
17. Smart E, MacDonald V, Stark C, Thomson L, van Woerden H. Applying lean improvement methodology within a public health context: Administration and organisation of a training programme. *BMJ Open Quality*. 2018; 7(3): e000257. doi: 10.1136/bmjopen-2017-000257
18. Teich ST, Faddoul FF. Lean management – The journey from Toyota to healthcare. *Rambam Maimonides Med J*. 2013; 4(2): e0007. doi: 10.5041/rmmj.10107
19. Метельская А.В., Камынина Н.Н. Бережливая поликлиника: аспекты оптимизации медицинских процессов. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2020; 28(5): 994-999. doi: 10.32687/0869-866X-2020-28-5-994-999
20. Гандурова Е.Г., Горбачев А.В., Дорофеев А.Л. Бережливые технологии как инструмент повышения эффективности здравоохранения (Обзор литературы). *Дальневосточный медицинский журнал*. 2018; (2): 90-92.
21. Протасова Л.М., Масунов В.Н., Бойков В.А. Опыт внедрения технологий бережливого производства в здравоохранении: обзор лучших практик. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2019; 65(4): 1. doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-4-1
22. Лудупова Е.Ю., Ринчинова Н.В., Дугарова Р.В. Преаналитический этап лабораторных исследований: современные подходы оптимизации. *Здравоохранение*. 2015; (12): 80-88.

REFERENCES

1. World Health Organization. *Global Health Observatory*. Geneva: World Health Organization; 2018. URL: who.int/gho/database/en/ [date of access: 21.06.2018].
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68(6): 394-424. doi: 10.3322/caac.21492
3. Tursunzade RT. An evaluation of the prevalence of malignant neoplasms in Russia using an incidence-mortality model. *Demograficheskoe obozrenie*. 2018; 5(3): 103-126. (In Russ.).
4. Rosstat. *Statistics of mortality of the population*. URL: <https://rosinfostat.ru/smertnost/> (In Russ.). [date of access: 10.01.2021].
5. Nechaeva OB, Mikhailova YuV, Chukhrienko IYu. Epidemiological situation in case of cancer in Russia. *Medical Alphabet*. 2018; 2(31): 54-60. (In Russ.).
6. Avdeeva MV, Lobzin YuV, Luchkevich VS. Evaluation of organization and function effectiveness of health centers for primary prevention of socially significant non-communicable diseases.

Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2013; 42(2): 169-172. (In Russ.).

7. Pinsky PF. Principles of cancer screening. *Surg Clin North Am.* 2015; 95(5): 953-966. doi: 10.1016/j.suc.2015.05.009

8. Myerson RM, Tucker-Seeley RD, Goldman DP, Lakdawalla DN. Does Medicare coverage improve cancer detection and mortality outcomes? *J Policy Anal Manage Summer.* 2020; 39(3): 577-604. doi: 10.1002/pam.22199

9. Loud JT, Murphy J. Cancer screening and early detection in the 21st century. *Semin Oncol Nurs.* 2017; 33(2): 121-128. doi: 10.1016/j.soncn.2017.02.002

10. Nechaeva OB. Assessment of medical care for oncology diseases in Russia. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics.* 2020; (1): 246-266. (In Russ.).

11. Senenko ASH, Son IM, Dzyuba NA, Zakharchenko OO, Terent'yeva DS, Shelgunov VA. Lean manufacturing technologies in reforming medical organizations that provide primary health care. Analytical review. *Social Aspects of Population Health.* 2020; 66(4): 6. (In Russ.). doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-4-6

12. Komanenko AA, Avdeeva MV, Garifullin TYu, Filatov VN. Directions and methods for improving performance of district therapist in implementing "New model of medical organization providing primary health care" project. *Social Aspects of Population Health.* 2020; 66(4): 5. (In Russ.). doi: 10.21045/2071-5021-2020-66-4-5

13. Federal project "Lean Clinic". Application of lean manufacturing methods in medical organizations. Opening Improvement Projects: Methodological recommendations. Moscow, 2017. (In Russ.).

14. A new model of a medical organization providing primary health care: Methodological recommendations. 2nd ed. Moscow, 2019. (In Russ.).

15. Implementation of improvement projects using lean manufacturing in a medical organization providing primary health care: Methodological recommendations. Moscow, 2019. (In Russ.).

16. Bertolaccini L, Viti A, Terzi A. The statistical point of view of quality: The Lean Six Sigma methodology. *J Thorac Dis.* 2015; 7(4): E66-E68. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.11

17. Smart E, MacDonald V, Stark C, Thomson L, van Worderden H. Applying lean improvement methodology within a public health context: Administration and organisation of a training programme. *BMJ Open Quality.* 2018; 7(3): e000257. doi: 10.1136/bmjog-2017-000257

18. Teich ST, Faddoul FF. Lean management – the journey from Toyota to healthcare. *Rambam Maimonides Med J.* 2013; 4(2): e0007. doi: 10.5041/rmmj.10107

19. Metelskaya AV, Kamynina NN. The lean polyclinic: aspects of optimization of medical processes. *Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine.* 2020; 28(5): 994-999. (In Russ.). doi: 10.32687/0869-866x-2020-28-5-994-999

20. Gandurova EG, Gorbachev AV, Dorofeev AL. Economical technologies as an instrument to increase efficiency of health care (review of a problem). *Far East Medical Journal.* 2018; (2): 90-92. (In Russ.).

21. Protasova LM, Masunov VN, Boykov VA. Experience in introducing lean manufacturing into health care: Overview of best practices. *Social Aspects of Population Health.* 2019; 65(4): 1. (In Russ.). doi: 10.21045/2071-5021-2019-65-4-1

22. Ludupova EYu, Rinchinova NV, Dugarova RV. Preanalytical stage of laboratory research: Modern optimization approaches. *Zdravookhraneniye.* 2015; (12): 80-88. (In Russ.).

Сведения об авторах

Команенко Андрей Александрович – кандидат медицинских наук, главный врач, СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 27», e-mail: p27@p27spb.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9267-9521>

Авдеева Марина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры семейной медицины факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; профессор кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: Lensk69@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4334-5434>

Гарифуллин Тимур Юнирович – соискатель кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: grtimur@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6114-0822>

Филатов Владимир Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, e-mail: vladimir.filatov@szgmu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1017-9975>

Information about the authors

Andrei A. Komanenko – Cand. Sc. (Med.), Chief Physician, Saint Petersburg City Polyclinic No. 27, e-mail: p27@p27spb.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9267-9521>

Marina V. Avdeeva – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Family Medicine of Postgraduate and Continuing Professional Education Faculty, Saint Petersburg State Pediatric Medical University; Professor of the Department of Public Health, Economy and Health Management, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: Lensk69@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4334-5434>

Timur Yu. Garifullin – Doctoral Candidate at the Department of Public Health, Economy and Health Management, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: grtimur@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-6114-0822>

Vladimir N. Filatov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Public Health, Economy and Health Management, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, e-mail: vladimir.filatov@szgmu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1017-9975>

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ МЕТОДИКИ ФОРМИРОВАНИЯ СТОИМОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ УСЛУГИ НА ОСНОВЕ СТРУКТУРЫ ЗАТРАТ НА ЕЁ ПРОИЗВОДСТВО

Макаровичкина М.В.¹,
Сандаков Я.П.²,
Соколова Л.Г.³

¹ ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, Россия)

² Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (664049, г. Иркутск, Юбилейный, 100, Россия)

³ ФГБОУ ВО «Байкальский государственный университет» (664003, г. Иркутск, ул. Ленина, 11, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Макаровичкина Марина Валериевна,
e-mail: m.makarochkina@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Обоснование. В настоящее время многоканальность финансовых потоков определяет многовариантность способов оплаты медицинских услуг, на которые также влияет вид медицинской помощи, условия, форма её предоставления, тип учреждения. В результате стоимость медицинской услуги может существенно различаться не только в разных, но даже в одной медицинской организации. Отсутствие единого методического подхода ставит организации здравоохранения в неравные условия, в результате медицинские организации государственного сектора вынуждены изыскивать дополнительные ресурсы для обеспечения медицинской помощи населению, соответствующей стандартам. Ни одна из действующих методик определения стоимости медицинской услуги не отражает её действительной стоимости, т. к. не учитывает структуру затрат на производство.

Цель исследования. Совершенствование методики формирования стоимости государственных услуг в системе здравоохранения с учётом их ресурсоёмкости.

Материалы и методы. Исследование включало анализ форм государственного статистического наблюдения медицинских организаций Иркутской области, отчётов федеральной и региональной счётных палат, отраслевых нормативных документов, материалов научных периодических изданий, конференций, монографических исследований, в том числе в сети Интернет; сравнение стоимости медицинских услуг в различных медицинских организациях Иркутской области; моделирование методики расчёта стоимости медицинской услуги с помощью производственной функции Кобба – Дугласа.

Результаты. Предложены унифицированная классификация медицинских услуг на основе их ресурсоёмкости и усовершенствованная методика формирования стоимости медицинской услуги на основе производственной функции Кобба – Дугласа, раскрывающая зависимость объёма производства от двух факторов производства – капитала и труда; произведён расчёт стоимости медицинских услуг на примере реальных услуг, оказываемых в одной из медицинских организаций государственного сектора здравоохранения Иркутской области.

Заключение. Предложенная методика определения стоимости медицинской услуги на основе её ресурсоёмкости позволяет определить реальную стоимость медицинской услуги, полноценное возмещение которой повысит финансовую стабильность медицинских организаций государственного сектора, что найдёт отражение в улучшении их материально-технической базы и, как следствие, повысит качество медицинских услуг.

Ключевые слова: медицинская услуга, стоимость медицинской услуги, производственная функция Кобба – Дугласа

Для цитирования: Макаровичкина М.В., Сандаков Я.П., Соколова Л.Г. Совершенствование методики формирования стоимости медицинской услуги на основе структуры затрат на её производство. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 154-163. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.16

Статья получена: 22.09.2021

Статья принята: 26.11.2021

Статья опубликована: 28.12.2021

IMPROVING THE METHODOLOGY FOR CREATING A MEDICAL SERVICE BASED ON THE COSTS OF ITS PRODUCTION

Makarochkina M.V.¹,
Sandakov Ya.P.²,
Sokolova L.G.³

¹ Irkutsk Regional Cancer Center
(Frunze str. 32, Irkutsk 664035,
Russian Federation)

² Irkutsk State Medical Academy
of Postgraduate Education –
Branch Campus of the Russian Medical
Academy of Continuing Professional
Education (Yubileyniy 100, Irkutsk
664049, Russian Federation)

³ Baikal State University (Lenina str. 11,
Irkutsk 664003, Russian Federation)

Corresponding author:
Marina V. Makarochkina,
e-mail: m.makarochkina@gmail.com

ABSTRACT

Background. Currently, the multichannel nature of financial flows determines the multivariate methods of payment for medical services, which are also influenced by the type of medical care, conditions, form of its provision, and type of institution. As a result, the cost of a medical service can vary significantly not only in different, but even in one medical organization. The lack of a unified methodological approach puts healthcare organizations in unequal conditions, as a result, public sector medical organizations are forced to seek additional resources to provide medical care to the population that meets the standards. None of the current methods for determining the cost of a medical service reflects its actual cost, since it does not take into account the structure of production costs.

The aim. To improve the methodology for the formation of the cost of public services in the health care system, taking into account their resource intensity.

Materials and methods. The study included the analysis of the forms of state statistical observation of medical organizations of the Irkutsk region, reports of the federal and regional accounting chambers, industry regulations, materials of scientific periodicals, conferences, monographic studies, including on the Internet; comparison of the cost of medical services in various medical organizations of the Irkutsk region; modeling methods for calculating the cost of medical services using the Cobb – Douglas production function.

Results. A unified classification of medical services based on their resource intensity and an improved method of forming the cost of medical services based on the Cobb – Douglas production function are proposed, revealing the dependence of the volume of production on two factors of production – capital and labor; the cost of medical services was calculated using the example of real services provided in one of the medical organizations of the public health sector of the Irkutsk region.

Conclusions. The proposed method for determining the cost of a medical service based on its resource intensity makes it possible to determine the real cost of a medical service, the full reimbursement of which will increase the financial stability of medical organizations in the public sector, which will be reflected in the improvement of their material and technical base and, as a result, will increase the quality of medical services.

Key words: medical service, the cost of medical service, production function of Cobb – Douglas

Received: 22.09.2021
Accepted: 26.11.2021
Published: 28.12.2021

For citation: Makarochkina M.V., Sandakov Ya.P., Sokolova L.G. Improving the methodology for creating a medical service based on the costs of its production. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(6-2): 154-163. doi: 10.29413/ABS.2021-6.6-2.16

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время рынок медицинских услуг [1, 2] отличается высокий уровень диверсификации и потребления материально-трудовых ресурсов, что закономерно требует вложения большого объёма финансовых средств [3]. Разнообразие медицинских организаций по уровню подчинённости и ведомственной принадлежности (государственные федеральные, государственные областные, муниципальные, ведомственные, частные и пр.); типу (автономные, бюджетные, казённые); номенклатуре, связанной с видом оказываемой медицинской помощи (поликлиники, больницы, станции скорой медицинской помощи, родильные дома, перинатальные центры, диспансеры, хосписы и пр.), а также неоднородность структуры потребителей (работающие, неработающие) и многоканальность финансовых потоков определяют многовариантность методик определения стоимости и способов оплаты медицинских услуг, оказанных медицинскими организациями [4] (табл. 1). В результате стоимость медицинской услуги существенно различается не только в разных, но даже внутри одной медицинской организации.

Ни одна из вышеуказанных методик определения стоимости медицинских услуг не учитывает в полной мере факторы, от которых эта стоимость зависит: при расчёте стоимости медицинских услуг, оказываемых в медицинских организациях государственного сектора, не учитываются переменные и постоянные расходы медицинской организации, определяющие полную себестоимость медицинской услуги; планируемый объём

прибыли медицинской организации; стоимость аналогичной медицинской услуги в других медицинских организациях; структура и мощность медицинской организации, уровень квалификации медицинского персонала, уровень оснащённости медицинским оборудованием и пр. [5]; медицинским организациям, работающим в системе ОМС, подушевые нормативы для поликлиник исчисляются не на основании расходов медицинской организации, а на основании имеющегося объёма средств, численности и структуры прикрепленного для медицинского обслуживания населения; при расчёте за пролеченных больных в стационаре используются тарифы, установленные органами исполнительной власти, а не самой медицинской организацией на основе реально понесённых расходов [6]; а при бюджетном финансировании – «оплата медицинской помощи по статьям сметы обуславливает формирование неполного тарифа на медицинские услуги, который определяется не реальными издержками производителей услуг, а платёжеспособностью государства», в лучшем случае основывается на определении стоимости медицинской услуги по результатам анализа фактических затрат в предыдущем временном периоде [7].

Отсутствие единого методического подхода, установленных стандартов расходов на однотипные работы и формирование оплаты труда работника, не учитывающее выполненные объёмы работ [7], приводит к существенной дифференциации стоимости медицинских услуг и недофинансированию капиталоемких видов медицинской помощи.

ТАБЛИЦА 1

СПОСОБЫ ОПЛАТЫ И МЕТОДИКИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТОИМОСТИ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ИСТОЧНИКАХ ИХ ФИНАНСИРОВАНИЯ

TABLE 1

METHODS OF PAYMENT AND METHODS FOR DETERMINING THE COST OF MEDICAL SERVICES USED WITH VARIOUS SOURCES OF FUNDING

Источник финансирования медицинских услуг	Способ оплаты медицинских услуг	Методика определения стоимости медицинских услуг
Средства бюджета	По смете расходов медицинской организации (плану финансово-хозяйственной деятельности)	Приказ Минфина России от 31.08.2018 № 186н «О Требованиях к составлению и утверждению плана финансово-хозяйственной деятельности государственного (муниципального) учреждения»
Средства ОМС	По подушевому нормативу на прикрепившихся застрахованных лиц По тарифу за законченный случай лечения За единицу объёма медицинской помощи (медицинскую услугу, посещение, обращение)	Приказ МЗ РФ от 28.02.2019 № 108н «Об утверждении Правил обязательного медицинского страхования» Письмо МЗ РФ и ФФОМС от 30.12.2020 № 11-7/и/2-20691, № 00-10-26-2-04/11-51 «О Методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счёт средств обязательного медицинского страхования»
Средства граждан	За единицу объёма медицинской помощи (медицинскую услугу)	Порядок определения цен (тарифов) на медицинские услуги, предоставляемые государственными (муниципальными) учреждениями, устанавливается органом, осуществляющим функции и полномочия учредителя. Инструкция по расчёту стоимости медицинских услуг (временная) (утв. МЗ РФ и РАМН 10.11.1999 № 01-23/4-10, № 01-02/41)

Между тем, медицинские организации должны обеспечить оказание медицинской помощи в соответствии с утверждёнными стандартами медицинской помощи, а значит вправе рассчитывать на полное возмещение материальных затрат на оказание медицинских услуг для соблюдения технологии лечебного процесса [8].

Для формирования единого подхода к расчёту стоимости медицинских услуг, не зависящему от источника финансирования и отражающему действительные затраты на вложенные при их производстве ресурсы, необходимо усовершенствовать методический инструментарий определения стоимости медицинских услуг.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Совершенствование методики формирования стоимости государственных услуг в системе здравоохранения с учётом их ресурсоёмкости.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования было проведено сравнение стоимости медицинских услуг в различных медицинских организациях, финансируемых из разных источников, а также анализ структуры основных расходов медицинских организаций государственного сектора здравоохранения Иркутской области. В качестве информационной базы исследования использованы статистические данные (форма № 62 (годовая) «Сведения о ресурсном обеспечении и об оказании медицинской помощи населению») медицинских организаций Иркутской области и данные, полученные в ходе выборочного наблюдения действующих тарифов на медицинские услуги в медицинских организациях Иркутской области различных форм собственности, находящиеся в от-

крытом доступе (на официальных сайтах медицинских организаций).

Для моделирования методики расчёта стоимости медицинской услуги была применена производственная функция Кобба – Дугласа [9]:

$$Q = A \times C^a \times L^b,$$

где: Q – общий объём производства; L – вклад труда; C – объём затраченного капитала; A – коэффициент пропорциональности (масштабности); a, b – коэффициенты эластичности капитала и труда (коэффициенты, характеризующие прирост объёма производства, приходящийся на 1 % прироста соответствующих факторов производства).

Чарльз Кобб и Пол Дуглас установили, что важным фактором производства является труд, и при росте на 1 % затрат труда объём производства практически возрастает на $\frac{3}{4}$, а при увеличении на 1 % затрат капитала – на $\frac{1}{4}$. Функция наглядно показывает, что «предельная норма замещения ресурсов для функции зависит не только от параметров самой функции, но и от соотношения объёмов ресурсов» [10] и для положительного значения Q должны присутствовать оба типа затрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведено сравнение стоимости медицинских услуг, финансируемых из разных источников, в медицинских организациях Иркутской области различного типа и формы собственности. В таблице 2 приведена стоимость некоторых медицинских услуг, оказываемых в ОГБУЗ «Иркутская районная больница» в 2021 г. и финансируемых из разных источников: фонда ОМС и личных средств граждан.

Мы видим, что стоимость одинаковых медицинских услуг, но финансируемых из разных источников, существенно различается. Также различается между собой стоимость одной и той же услуги, но оказываемой в разных медицинских организациях (табл. 3).

ТАБЛИЦА 2
ТАРИФЫ НА НЕКОТОРЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ УСЛУГИ ВНУТРИ ОДНОГО МЕДИЦИНСКОГО УЧРЕЖДЕНИЯ (НА ПРИМЕРЕ ОГБУЗ «ИРКУТСКАЯ РАЙОННАЯ БОЛЬНИЦА», 2021 г.)

Наименование услуги	Тариф на медицинскую услугу, руб.	
	Тариф, используемый для оплаты медицинской услуги из средств ОМС в рамках тарифного соглашения ¹	Тариф, используемый при оплате медицинской услуги из личных средств граждан ²
Регистрация электрокардиограммы	38,6	356,0
Ультразвуковое исследование щитовидной железы	94,6	480,0
Приём (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	237,5	900,0
Рентгенография шейного отдела позвоночника	360,6	480,0

¹ <http://www.irkoms.ru/mo/cat/tarifnyie-soghlasheniia>

² http://crbirk.ru/services/price_list/pr_30_12_2020.pdf

TABLE 2
TARIFFS FOR SOME MEDICAL SERVICES WITHIN ONE MEDICAL ORGANIZATION (ON THE EXAMPLE OF SIRKUTSK DISTRICT HOSPITAL, 2021)

ТАБЛИЦА 3

ТАРИФЫ НА МЕДИЦИНСКУЮ УСЛУГУ
«УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ» В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ
РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ СОБСТВЕННОСТИ, 2021 Г.

Наименование медицинской организации	Тариф на медицинскую услугу, руб.	
	Тариф, используемый для оплаты медицинской услуги из средств ОМС в рамках тарифного соглашения ¹	Тариф, используемый при оплате медицинской услуги из личных средств граждан ²
ОГБУЗ «Иркутская районная больница»	94,6	480,0 ³
ОГАУЗ «Братская городская больница № 5»	117,0	400,0 ⁴
ФГБУЗ «Больница Иркутского научного центра СО РАН»	94,6	330,0 ⁵
НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский ОАО «РЖД»	94,6	520,0 ⁶

¹ <http://www.irkoms.ru/mo/cat/tarifnyie-soghlasheniia>

² http://crbirk.ru/services/price_list/pr_30_12_2020.pdf

³ http://crbirk.ru/services/price_list/pr_30_12_2020.pdf

TABLE 3

TARIFFS FOR SOME MEDICAL SERVICE «ULTRASOUND
SCAN OF THE THYROID GLAND» IN DIFFERENT MEDICAL
ORGANIZATIONS OF VARIOUS FORMS OF OWNERSHIP,
2021

⁴ http://www.brgb5.ru/attachments/article/173_01.11.2019-.pdf

⁵ <http://med.isc.irk.ru/prise%2002-2019.pdf>

⁶ http://dkbirkutsk.ru/informatsiya_dlya_patsienta/preiskurant

Анализ структуры расходов на оказание медицинской помощи в медицинских организациях Иркутской области при различных источниках финансирования показал, что основную долю в структуре тарифа медицинской услуги составляют расходы на оплату труда персонала медицинской организации, т. е. ориентированы на трудоёмкие медицинские услуги (на основании данных годовой формы федерального статистического наблюдения № 62 «Сведения о ресурсном обеспечении и оказании медицинской помощи населению» за 2013–2017 гг.). При этом в действующих методиках расчёта стоимости медицинской услуги (табл. 1) технологическая трудоёмкость медицинской услуги, которая определяется степенью участия персонала в процессе её производства, не учитывается.

Приобретение и ремонт дорогостоящего медицинского оборудования хотя и предусмотрены рассматриваемыми методиками, средств на них явно недостаточно, поэтому для этих целей медицинские организации вынуждены привлекать средства от оказания платных медицинских услуг (рис. 1).

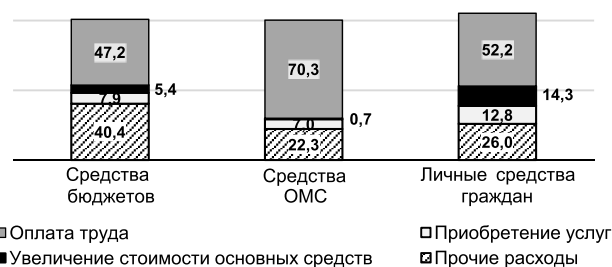


РИС. 1.

Структура основных расходов медицинских организаций государственного сектора здравоохранения Иркутской области, % (составлено авторами на основании данных годовой формы федерального статистического наблюдения № 62 «Сведения о ресурсном обеспечении и оказании медицинской помощи населению» за 2013–2017 гг.)

FIG. 1.

The structure of the main expenses of medical organizations in the public health sector of the Irkutsk region, % (compiled by the authors based on the data of the annual form of federal statistical observation No. 62 "Information on resource provision and provision of medical care to the population" for 2013–2017)

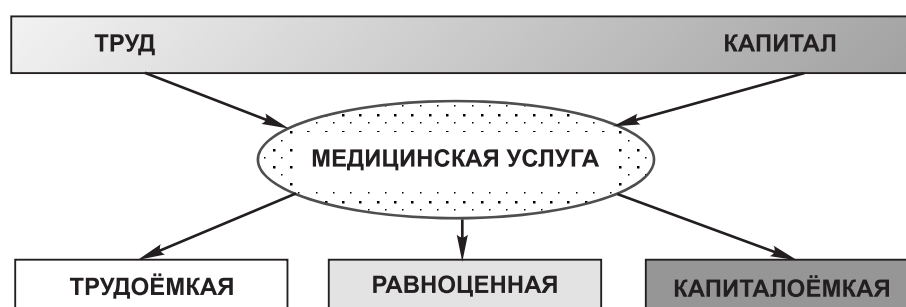


РИС. 2.

Классификация медицинских услуг по структуре затрат на их производство

FIG. 2.

Classification of medical services by the structure of their production costs

Для унификации методики определения стоимости медицинской услуги с учётом её капиталоемкости и трудоёмкости мы применили производственную функцию Кобба – Дугласа. Однако отсутствие классификации медицинских услуг по их ресурсоёмкости определила необходимость разделения медицинских услуг, критерием которой стала бы структура затрат производителя на их оказание, а именно: какой ресурс лежит в основе производства услуги – труд или капитал. На основании этого мы предлагаем делить медицинские услуги на трудоёмкие, капиталоемкие и равноценные (рис. 2).

По нашему мнению, те медицинские услуги, при производстве которых основные затраты – это затраты на заработную плату работников, относятся к трудоёмким медицинским услугам. К капиталоемким медицинским услугам мы отнесли услуги, при производстве которых основные затраты – это затраты на использование дорогостоящего медицинского оборудования и аппаратуры. Равноценные медицинские услуги – услуги, при производстве которых в относительно равной степени присутствуют затраты на труд и на капитал.

На основании данной классификации, взяв за основу стоимость вложенных при её производстве ресурсов, с помощью производственной функции Кобба – Дугласа можно определить реальную стоимость медицинской услуги. Принимая коэффициент пропорциональности за 1, стоимость медицинской услуги будет являться произведением затрат на труд (заработная плата работника с начислениями, отпускной фонд), затрат на оборудование (амортизация оборудования, расходные материалы) и накладных расходов (косвенные расходы, не связанные напрямую с оказанием медицинской услуги) и может быть выражена следующей формулой:

$$Q = C^a \times L^b + N$$

где: Q – стоимость медицинской услуги; L – объём затраченного труда; C – объём затраченного капитала; a, b – коэффициенты эластичности капитала и труда (для капиталоемкой медицинской услуги: $a = 3/4$; $b = 1/4$; для трудоёмкой медицинской услуги: $a = 1/4$; $b = 3/4$; для равноценной медицинской услуги: $a = 1/2$; $b = 1/2$); N – накладные расходы.

Соответственно, формулы, используемые для расчёта медицинских услуг согласно предлагаемой классификации, будут выглядеть следующим образом (рис. 3).

Используя вышеуказанные формулы, мы рассчитали стоимость медицинских услуг в соответствии с затратами на их оказание, взяв за основу реальные исходные данные, предоставленные экономической службой ГБУЗ «Иркутская районная больница». В формуле использовались расчётные данные больницы по затратам на оплату труда медицинского персонала, задействованного в производстве медицинской услуги с начислениями и отчислениями в фонд оплаты отпусков; по затратам на амортизацию оборудования и расходные материалы. В накладные расходы были включены затраты по статьям экономической классификации: «Оплата труда и начисления на оплату труда» (общепольничного персонала и немедицинского персонала); «Приобретение услуг» (услуги связи, услуги по содержанию имуще-

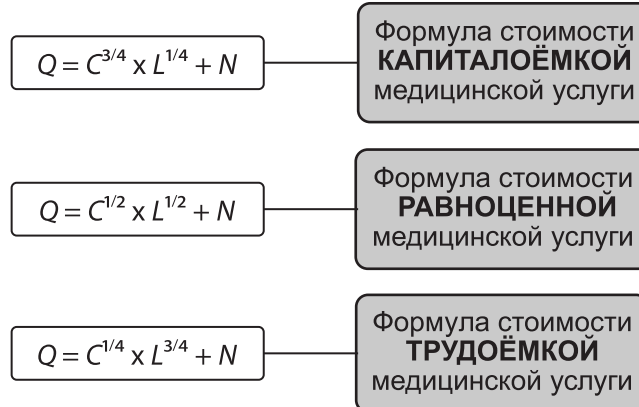


РИС. 3.

Формулы определения стоимости медицинских услуг в соответствии с их классификацией по структуре затрат на их оказание на основе производственной функции Кобба – Дугласа

FIG. 3.

Formulas for determining the cost of medical services in accordance with their classification by cost structure for their provision based on the Cobb – Douglas production function

ства, транспортные услуги, коммунальные услуги); «Поступление нефинансовых активов» (расходы на приобретение мягкого инвентаря для общеучрежденческого, общестационарного и общеполитического персонала, увеличение стоимости материальных запасов: оплата медикаментов для общестационарных или общеполитических отделений, питание, горюче-смазочные материалы, предметы снабжения для текущих хозяйственных целей. В среднем накладные расходы составили 30 % от прямых затрат на медицинскую услугу (табл. 4).

Результат сравнения стоимости медицинских услуг, рассчитанной на основе вышеописанной функции (с учётом структуры затрат на их оказание) и тарифами на медицинские услуги, оказываемыми в рамках ОМС, представлен в таблице 5: рассчитанная по предлагаемой нами методике стоимость медицинских услуг значительно выше стоимости аналогичных услуг, утверждённой тарифным соглашением, по которому медицинская организация получает финансовое обеспечение за предоставленные населению медицинские услуги в рамках ОМС: стоимость трудоёмкой медицинской услуги выше тарифа по ОМС на 29,6 %, стоимость капиталоемкой медицинской услуги выше на 39,4 %, стоимость равноценной медицинской услуги выше тарифа по ОМС на 232,2 % (практически в три раза).

При сравнении стоимости медицинских услуг, рассчитанной по предлагаемой методике, со стоимостью медицинских услуг, предоставляемых населению за плату, выявлено: стоимость трудоёмкой медицинской услуги завышена на 68,9 %, стоимость равноценной медицинской услуги завышена на 34,5 %, стоимость капиталоемкой медицинской услуги занижена на 4,75 % (табл. 6).

Приведённые примеры показывают, что тарифы, используемые для финансирования медицинских органи-

ТАБЛИЦА 4
РАСЧЁТ СТОИМОСТИ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ НА ОСНОВЕ МЕТОДИКИ, ОСНОВАННОЙ НА ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ФУНКЦИИ КОББА – ДУГЛАСА, РУБ.

TABLE 4
CALCULATION OF THE COST OF MEDICAL SERVICES BASED ON THE COBB – DOUGLAS PRODUCTION FUNCTION, RUBLES

Категория медицинской услуги	Трудоёмкая	Равноценная	Капиталоёмкая
Наименование медицинской услуги	Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желёз	Рентгенография шейного отдела позвоночника
Применяемая формула	$Q = C^{1/4} \times L^{3/4} + N$	$Q = C^{1/2} \times L^{1/2} + N$	$Q = C^{3/4} \times L^{1/4} + N$
Затраты на капитал при оказании медицинской услуги (C), в том числе:	17,00	188,04	387,17
– амортизация оборудования	0,00	172,13	344,27
– расходные материалы	17,00	15,91	42,90
Затраты на труд при оказании медицинской услуги (L), в том числе:	311,54	205,02	198,77
– заработная плата	206,45	135,86	131,72
– начисления на оплату труда	72,26	47,55	46,10
– фонд оплаты отпусков	32,83	21,60	20,94
Накладные расходы (N)	$0,3 \times (311,54 + 17,00) = 98,56$	$0,3 \times (205,02 + 188,04) = 117,92$	$0,3 \times (387,17 + 198,77) = 175,78$
Расчёт стоимости медицинской услуги (Q)	$17,00^{1/4} \times 311,54^{3/4} + 98,56$	$205,02^{1/2} \times 188,04^{1/4} + 117,92$	$387,17^{3/4} \times 198,77^{1/4} + 175,78$
Стоимость (Q)	249,08	314,25	502,78

ТАБЛИЦА 5
СРАВНИТЕЛЬНАЯ СТОИМОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИКАХ РАСЧЁТА НА ПРИМЕРЕ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ, ОКАЗЫВАЕМЫХ В ОГБУЗ «ИРКУТСКАЯ РАЙОННАЯ БОЛЬНИЦА», РУБ.

TABLE 5
COMPARATIVE COST OF MEDICAL SERVICES WITH DIFFERENT CALCULATION METHODS ON THE EXAMPLE OF MEDICAL SERVICES PROVIDED AT IRKUTSK DISTRICT HOSPITAL, RUBLES

Наименование услуги	Применяемая методика расчёта		
	Тарифное соглашение, действующего на территории Иркутской области ¹	Предлагаемая методика	Отклонение, %
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	192,16	249,1	+29,6
Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желёз	94,6	314,3	+232,2
Рентгенография шейного отдела позвоночника	360,6	502,8	+39,4
Среднее отклонение			+100,4

¹ <http://www.irkoms.ru/mo/cat/tarifnyie-soghlasheniia>

заций в рамках ОМС, занижены практически в 2 раза, а стоимость медицинских услуг, предоставляемых населению за счёт их личных средств, в большинстве случаев завышена. Это объясняет дефицит в медицинских

организациях государственного сектора здравоохранения финансовых средств на обновление парка медицинского оборудования: ремонт старого и приобретение нового, который медицинские организации вынуждены

ТАБЛИЦА 6

СРАВНИТЕЛЬНАЯ СТОИМОСТЬ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИКАХ РАСЧЁТА НА ПРИМЕРЕ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ, ОКАЗЫВАЕМЫХ В ОГБУЗ «ИРКУТСКАЯ РАЙОННАЯ БОЛЬНИЦА», РУБ.

TABLE 6

COMPARATIVE COST OF MEDICAL SERVICES WITH DIFFERENT CALCULATION METHODS ON THE EXAMPLE OF MEDICAL SERVICES PROVIDED AT IRKUTSK DISTRICT HOSPITAL, RUBLES

Наименование услуги	Применяемая методика расчёта		
	Тариф, используемый при оплате медицинской услуги из личных средств граждан ¹	Предлагаемая методика	Отклонение, %
Приём (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	800,0	249,1	-68,9
Ультразвуковое исследование щитовидной железы и паращитовидных желёз	480,0	314,3	-34,5
Рентгенография шейного отдела позвоночника	480,0	502,8	+4,75
Среднее отклонение			-32,9

¹ http://crbirk.ru/services/price_list/pr_30_12_2020.pdf

дены покрывать, завышая стоимость медицинских услуг, оказываемых населению платно.

ОБСУЖДЕНИЕ

По материалам проверки Контрольно-счётной палаты Иркутской области «расходы медицинских организаций государственного сектора здравоохранения Иркутской области за счёт средств ОМС (по данным формы № 62 федерального статистического наблюдения) в 2018 г. составили 37,5 млрд рублей и выросли по сравнению с 2017 г. на 19,4 %, или на 6,1 млрд рублей. Наибольшую долю в структуре расходов составили расходы на оплату труда с начислениями – 73,4 %, или 27,5 млрд рублей (в 2017 г. – 69,7 %, или 21,9 млрд рублей). При этом доля расходов на приобретение материальных запасов (медикаменты, реактивы и химикаты, медицинский инструментарий, питание для больных, мягкий инвентарь, ГСМ, и проч.) сократилась с 20,9 до 18,5 %, на приобретение основных средств – с 0,6 до 0,4 %»¹.

Данная ситуация характерна не только для Иркутской области. Аудиторы Счётной палаты России проверили исполнение территориальных программ государственных гарантий: «...ни один регион не соблюдает утверждённые стандарты по некоторым видам медицинской помощи, а расчётный дефицит финансового обеспечения терпрограмм из бюджетов регионов в 2018 году превысит 65 млрд рублей»².

Ограниченное финансирование является одной из причин формирования острых проблем, с которыми столкнулась система здравоохранения в последние годы, в том числе неудовлетворительное состояние материально-технической базы медицинских организаций

и нарушение принципов социальной справедливости ввиду отсутствия равнодоступности медицинской помощи для жителей различных территорий страны [11],

По мнению Н.А. Садовниковой, «дисбаланс между государственными обязательствами и реальным финансированием оказывает негативное влияние на функционирование системы здравоохранения» [12].

«В реалиях настоящего времени стоимость медицинской услуги, в значительной степени определяется источником получения финансовых средств, и, в ряде случаев, оказывается заниженной. В результате стоимость медицинской услуги оказывается ниже уровня, учитывающего полные затраты на её оказание. Кроме того, разнообразие медицинских услуг и отсутствие прямой связи между конкретным результатом и величиной связанных с ним затрат, значительно затрудняют обоснование величины необходимых привлекаемых ресурсов» [13].

Таким образом, для адекватного покрытия расходов медицинских организаций, работающих в системе обязательного медицинского страхования, выделяемое фондом ОМС количество средств недостаточно. Практически все зарабатываемые средства уходят на заработную плату работников и медицинские организации вынуждены покрывать дефицит финансирования за счёт оказания платных услуг, то есть за счёт личных средств граждан. Внедрение методики расчёта стоимости медицинских услуг с учётом структуры затрат на их оказание позволило бы рассчитать реальную стоимость медицинских услуг.

ВЫВОДЫ

Существующая система возмещения затрат на производство медицинских услуг имеет существенные недостатки. Многоканально финансирование определяет

¹ http://irksp.ru/wp-content/uploads/2019/07/bul_2019_2-21.pdf

² <https://ach.gov.ru/upload/iblock/89b/89bc9b755818135da6447f48bedcb855.pdf>

вариативность оплаты медицинских услуг. Отсутствие единого методического инструментария по определению стоимости медицинской услуги приводит к значительной дифференциации тарифов, используемых при её оплате.

Апробация предлагаемой методики расчёта стоимости медицинских услуг с учётом структуры затрат на их оказание показала, что тарифы на медицинские услуги, оказанные в рамках ОМС, значительно занижены и не покрывают расходы медицинских организаций государственного сектора, затраченные на их производство.

При этом в настоящее время уделяется особое внимание выполнению стандартов медицинской помощи, утверждённых федеральным органом исполнительной власти в сфере здравоохранения. Получая лицензию на осуществление медицинской деятельности, медицинские организации должны обеспечить своё материально-техническое оснащение в соответствии с предъявляемыми стандартами требованиями. Для обеспечения стандартов оснащения медицинским оборудованием медицинские организации вынуждены развивать оказание платных услуг населению, привлекая тем самым средства на приобретение и ремонт необходимого оборудования, медицинского инструментария и расходных материалов.

Предлагаемая методика расчёта стоимости медицинских услуг на основе структуры затрат на её производство позволит рассчитать реальную стоимость медицинской услуги, а введение новой классификации медицинских услуг станет отправной точкой её применения.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Титова А.О. Рынок медицинских услуг как социально-экономическая система. *Вестник СГТУ*. 2009; 3(1): 239-245.
2. Соколова Л.Г., Макарошкина М.В. Здравоохранение как социально-экономическая система. *Публичное управление и территориальное развитие: новые тенденции и перспективы: Сборник статей научно-практической конференции*. 2016; 51-62.
3. Ломакина Н.А. Некоторые аспекты развития коммерческого сегмента российского рынка медицинских услуг. *Труд и социальные отношения*. 2017; 5: 23-31.
4. Калиниченко В.И. Концептуальные положения методики калькулирования себестоимости стационарных медицинских услуг. *Управление экономическими системами: электронный научный журнал*. 2012; 2(38): 75.
5. Бреславцева Н.Л., Рябokonь Н.А. О стоимости платных услуг в медицинских учреждениях. *Бухгалтерский учёт в бюджетных и некоммерческих организациях*. 2008; 20: 15-21.
6. Нугуманова Г.Р. Специфика ценообразования на рынке медицинских услуг. *Вестник Казанского технологического университета*. 2013; 13: 232-236.

7. Сибурина Т.А., Фурсенко С.Н. Совершенствование тарификационной политики в здравоохранении. *Здравоохранение РФ*. 2012; 5: 3-7.
8. Сагайдак А.Г. Анализ формирования стоимости медицинских услуг. *Economics*. 2017; 1(22): 81-84.
9. *Экономическая Энциклопедия. Политическая экономия*. М.: Сов. энциклопедия; 1979.
10. Ревазов Б.В. Применение производственной функции Кобба – Дугласа как элемента эффективного управления устойчивым развитием предприятия. *Terra Economicus*. 2007; 4-3: 310-315.
11. Яшина Н.И., Гришунина И.А., Яшин К.С. Методика оценки эффективности управления бюджетными ресурсами в сфере здравоохранения. *Экономический анализ: теория и практика*. 2015; 21(420): 15-24.
12. Садовникова Н.А. Развитие платных услуг в государственных учреждениях здравоохранения. *Studium*. 2008; 2(7): 8-19.
13. Венгерова И.В. Медицинские услуги: характерные признаки и особенности предоставления. *Актуальные вопросы экономических наук*. 2011; 23: 118-122.

REFERENCES

1. Titova AO. The market of medical services as a socio-economic system. *Vestnik of Saratov State Technical University*. 2009; 3(1): 239-245. (In Russ.).
2. Sokolova LG, Makarochkina MV. Health care as a socio-economic system. *Publichnoe upravlenie i territorial'noe razvitie: novye tendentsii i perspektivy: Sbornik statey nauchno-prakticheskoy konferentsii*. 2016; 51-62. (In Russ.).
3. Lomakina NA. Some aspects of the development of the commercial segment of Russian market of medical services. *Trud i sotsialnye otnosheniya*. 2017; 5: 23-31. (In Russ.).
4. Kalinichenko VI. Conceptual provisions of the methodology for calculating the cost of inpatient medical services. *Upravlenie ekonomicheskimi sistemami*. 2012; 2(38): 75. (In Russ.).
5. Breslavtseva NL, Ryabokon NA. On the cost of paid services in medical institutions. *Bukhgalterskiy uchet v byudzhethnykh i nekommercheskikh organizatsiyakh*. 2008; 20: 15-21. (In Russ.).
6. Nugumanova GR. Specificity of pricing in the medical services market. *Bulletin of the Technological University*. 2013; 13: 232-236. (In Russ.).
7. Siburina TA, Fursenko SN. Improving the tariff policy in healthcare. *Health Care of the Russian Federation*. 2012; 5: 3-7. (In Russ.).
8. Sagaydak AG. Analysis of the formation of the cost of medical services. *Economics*. 2017; 1(22): 81-84. (In Russ.).
9. *Economic Encyclopedia. Political Economy*. Moscow: Sovetskaya entsiklopediya; 1979. (In Russ.).
10. Revazov BV. Application of the Cobb – Douglas production function as an element of effective management of enterprise sustainable development. *Terra Economicus*. 2007; 4-3: 310-315. (In Russ.).
11. Yashina NI, Grishunina IA, Yashin KS. Methodology for assessing the effectiveness of budgetary resource management in the healthcare sector. *Economic Analysis: Theory and Practice*. 2015; 21(420): 15-24. (In Russ.).

12. Sadovnikova NA. Development of paid services in public health care institutions. *Studium*. 2008; 2(7): 8-19. (In Russ.).

13. Vengerova IV. Medical services: characteristic signs and peculiarities of provision. *Aktualnye voprosy ekonomicheskikh nauk*. 2011; 23: 118-122. (In Russ.).

Сведения об авторах

Макарошкина Марина Валериевна – заместитель главного врача, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», e-mail: m.makarochkina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8295-6687>

Сандаков Яков Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, e-mail: sand_2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6735-9734>

Соколова Лариса Георгиевна – доктор экономических наук, профессор кафедры государственного управления и управления человеческими ресурсами, ФГБОУ ВО «Байкальский государственный университет», e-mail: sokolova-lg@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6413-6140>

Information about the authors

Marina V. Makarochkina – Deputy Chief Physician, Irkutsk Regional Cancer Center, e-mail: m.makarochkina@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8295-6687>

Yakov P. Sandakov – Dr. Sc. (Med.), Professor at the Department of Public Health and Health Organization, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, e-mail: sand_2004@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6735-9734>

Larisa G. Sokolova – Dr. Sc. (Econ.), Professor at the Department of Public Administration and Human Resource Management, Baikal State University, e-mail: sokolova-lg@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6413-6140>

Формат А4 (60×84/8). Бумага офсетная. Сдано в печать 10.12.2021.
Подписано в печать 20.12.2021, дата выхода в свет 28.12.2021.
Печ. л. 20,5. Усл. печ. л. 19,07. Уч. изд. л. 15,4. Зак. 041-21. Тир. 500.

Отпечатано в редакционно-издательском отделе ИНЦХТ.
Адрес типографии: 664003, Иркутск, ул. Борцов Революции, 1.
Тел. 29-03-37, 29-03-70. E-mail: arleon58@gmail.com

