



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР  
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫХ ВИДОВ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ  
ФМБА РОССИИ

# клиническая практика

2021  
Том 12 №2

ISSN 2618-8627 (Online)  
ISSN 2220-3095 (Print)

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ВАК



**JOURNAL OF CLINICAL PRACTICE**

Volume 12 Issue 2



[www.clinpractice.ru](http://www.clinpractice.ru)

# клиническая практика

2021, Том 12, №2

мультидисциплинарный рецензируемый журнал для врачей

Издаётся с 2009 г. Выходит четыре раза в год. ISSN (print) 2220-3095; ISSN (online) 2618-8627

**Главный редактор:** Троицкий А.В.

**Зам. главного редактора, научный редактор:** Баклаушев В.П.

**Редакционная коллегия:**

Аверьянов А.В., Агзамов Д.С., Алексеев Л.П.,  
Алтынник Н.А., Арутюнов Г.П., Бабаев М.А.,  
Белопасов В.В., Бойко А.Н., Васильев В.Н., Владимирова Е.В.,  
Войтенков В.Б., Восканян С.Э., Гурина О.И., Даминов В.Д.,  
Девиченский В.М., Дундуа Д.П., Екушева Е.В., Ерёменко А.А.,  
Забозлаев Ф.Г., Затейщиков Д.А., Зотов А.С., Зыков К.А.,  
Иванов Ю.В., Ищенко Р.В., Кедрова А.Г., Клыпа Т.В., Ковалык В.П.,  
Комаров Г.А., Коноплянников М.А., Кочубей А.В., Лазко Ф.Л.,  
Лесняк В.Н., Луцкий Д.Л., Mally Ju., Мартынов М.Ю., Матушевская Е.В.,  
Медведев М.В., Миргазизов М.З., Мураков С.В., Овечкин И.Г.,  
Олесов Е.Е., Олесова В.Н., Орехов П.Ю., Павлова Г.В.,  
Панченков Д.Н., Писарев В.М., Полунина Е.Г., Попугаев К.А.,  
Редько А.Н., Решетов И.В., Савина М.И., Самойлов А.С.,  
Скворцов Д.В., Соодаева С.К., Сорокина Е.В., Стасевич Н.Ю.,  
Стручков П.В., Терещенко С.Н., Трубилин В.Н., Туруспекова С.Т.,  
Хабазов Р.И., Хаитов М.Р., Чупин А.В., Ширшова Е.В., Chao Zhang,  
Wang Guowen, Xin Wang.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации  
ПИ №ФС77-38032 от 11 ноября 2009 г.

Журнал включен в перечень ВАК

Адрес редакции: 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, д. 28.  
[www.clinpractice.ru](http://www.clinpractice.ru)

Общий тираж: 1300 экз.

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<b>С.А. Андрейченко, М.В. Бычинин, Д.И. Коршунов, Т.В. Клыпа</b> СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОЙ В ОРИТ СЛАБОСТИ У БОЛЬНЫХ С ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.....	5
<b>Т.В. Митько, Р.И. Шакуров, Ф.В. Ширшиков, С.В. Сизова, Е.В. Алиева, В.Н. Конопский, Д.В. Басманов, Ю.А. Беспятых</b> СОЗДАНИЕ МИКРОФЛЮИДНОГО БИОСЕНСОРА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТИПИРОВАНИЯ <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .....	14
<b>Д.Л. Луцкий, А.М. Луцкая, С.В. Выборнов, Р.М. Махмудов</b> БИОХИМИЧЕСКОЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕРМЫ МУЖЧИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ <i>Ureaplasma urealyticum</i> .....	21
<b>А.В. Алхазисвили, Ю.Н. Потрахов, А.С. Мисюрин, А.В. Водоватов, А.Ю. Скрипник</b> ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОБИЛЬНОГО МИКРОФУКУСНОГО РЕНТГЕНОВСКОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ.....	30
<b>Т.С. Петренко, И.А. Новикова, О.В. Денисова, В.М. Девиченский</b> АКТИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ.....	39
<b>С.А. Вачев, С.В. Королёв, Н.В. Дупик, А.В. Конев, А.С. Зотов, Р.И. Хабазов, А.В. Троицкий</b> ОБЪЕКТИВНАЯ И СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КРИОБАЛЛОННОЙ АБЛАЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН .....	47
<b>Ю.В. Иванов, А.В. Смирнов, В.Р. Станкевич, В.И. Шаробаро, Е.А. Величко</b> ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРЕПАРАТАМИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ.....	54
<b>И.И. Ярмола, А.В. Аникин, Л.Е. Фомина</b> ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА У ПАЦИЕНТОВ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ: ВАЖНЫЕ ПАТТЕРНЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ .....	60

## ОБЗОРЫ

<b>В.В. Белопасов, Е.Н. Журавлева, Н.П. Нугманова, А.Т. Абдрашитова</b> ПОСТКОВИДНЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ .....	69
<b>А.С. Голота, Т.А. Камилова, О.В. Шнейдер, Д.А. Вологжанин, С.Г. Щербак</b> ПАТОГЕНЕЗ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ COVID-19.....	83
<b>Г.А. Айрапетов, А.А. Воротников</b> СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЗА ПЕРВОГО ПЛЮСНЕФАЛАНГОВОГО СУСТАВА.....	103

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

<b>Е.В. Ширшова, В.В. Кнауб, В.П. Баклаушев</b> КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ГИЙЕНА-БАРРЕ, ИНДУЦИРОВАННОГО COVID-19.....	110
--	-----

# journal of clinical practice

multidisciplinary peer-review medical journal

Vol 12, N 2 (2021)

Published since 2009 Issued once in three months. ISSN (print) 2220-3095; ISSN (online) 2618-8627

**Editor-in-Chief:** Troitsky A.V.

**Deputy Editor-in-Chief:** Baklaushev V.P.

**Editorial Board:**

Averyanov A.V., Agzamov D.S., Alekseev L.P., Altynnik N.A.,  
Arutyunov G.P., Babaev M.A., Belopasov V.V., Boyko A.N., Vasil'ev V.N.,  
Vladimirova E.V., Voytenkov V.B., Voskanyan S.E., Gurina O.I., Daminov V.D.,  
Devichensky V.M., Dundua D.P., Ekusheva E.V., Eremenko A.A.,  
Zabozlaev F.G., Zateyshchikov D.A., Zykov K.A., Zotov A.S., Ivanov Yu.V.,  
Ishchenko R.V., Kedrova A.G., Klypa T.V., Kovalyk V.P., Komarov G.A.,  
Konoplyannikov M.A., Kochubey A.V., Lazko F.L., Lesnyak V.N., Lutskiy D.L.,  
Málly Ju., Martynov M.Y., Matushevskaya E.V., Medvedev M.V.,  
Mirgazizov M.Z., Murakov S.V., Ovechkin I.G., Olesov E.E., Olesova V.N.,  
Orekhov P.Y., Pavlova G.V., Panchenkov D.N., Pisarev V.M., Polunina E.G.,  
Popugaev K.A., Redko A.N., Reshetov I.V., Savina M.I., Samoilov A.S.,  
Skvortsov D.V., Soodaeva S.K., Sorokina E.V., Stasevich N.Yu., Struchkov P.V.,  
Tereshchenko S.N., Trubilin V.N., Turuspekova S.T., Khabazov R.I.,  
Khaitov M.R., Chupin A.V., Shirshova E.V., Chao Zhang, Wang Guowen,  
Xin Wang.

The journal is registered with Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media and Federal Service for Monitoring Compliance with Cultural Heritage Protection Law PI № F577-38032 November, 11, 2009.

The Journal is included into the «*List of leading scientific peer-reviewed journals, where principal data of applicants for scientific degree has to be published*».

Editorial office and founder  
Federal Research Clinical Center FMBA of Russia  
115682, 28 Orekhovy blvd, Moscow, Russia

Edition 1300 copies

# CONTENTS

## ORIGINAL RESEARCH

<b>S.A. Andreychenko, M.V. Bychinin, D.I. Korshunov, T.V. Klypa</b> ICU ACQUIRED WEAKNESS IN PATIENTS WITH RESPIRATORY FAILURE.....	5
<b>T.V. Mitko, R.I. Shakurov, F.V. Shirshikov, S.V. Sizova, E.V. Alieva, V.N. Konopsky, D.V. Basmanov, J.A. Bespyatykh</b> DEVELOPMENT OF A MICROFLUIDIC BIOSENSOR FOR THE DIAGNOSTICS AND TYPING OF <i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i> .....	14
<b>D.L. Lutsky, A.M. Lutskaya, S.V. Vybornov, R.M. Makhmudov</b> A BIOCHEMICAL AND MORPHOFUNCTIONAL STUDY OF THE SPERM OF MEN INFECTED WITH ANTIBIOTIC-RESISTANT STRAINS OF UREAPLASMA.....	21
<b>A.V. Alkhazishvili, Yu.N. Potrakhov, A.S. Misyurin, A.V. Vodovатов, A.Yu. Skripnik</b> A MOBILE MICROFOCAL X-RAY DIAGNOSTIC COMPLEX IN THE IMAGING OF PREMATURE NEWBORNS.....	30
<b>T.S. Petrenko, I.A. Novikova, O.V. Denisova, V.M. Devichenskiy</b> ACTIVITY OF FREE RADICAL PROCESSES IN ORAL FLUID OF PATIENTS WITH RECURRENT UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS .....	39
<b>S.A. Vachev, S.V. Korolev, N.V. Dupik, A.V. Konev, A.S. Zotov, R.I. Khabazov, A.V. Troitskiy</b> OBJECTIVE AND SUBJECTIVE ASSESSMENT OF THE RECURRENCE OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER CRYOBALLOON ABLATION OF THE PULMONARY VEINS.....	47
<b>Yu.V. Ivanov, A.V. Smirnov, V.R. Stankevich, V.I. Sharobaro, E.A. Velichko</b> URSODEOXYCHOLIC ACID FOR THE PREVENTION OF GALLSTONE DISEASE AFTER BARIATRIC SURGERY .....	54
<b>I.I. Yarmola, A.V. Anikin, L.E. Fomina</b> DIAGNOSTIC IMAGING IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS: IMPORTANT IMAGING PATTERNS.....	60

## REVIEWS

<b>V.V. Belopasov, E.N. Zhuravleva, N.P. Nugmanova, A.T. Abdzashitova</b> POST-COVID-19 NEUROLOGICAL SYNDROMES.....	69
<b>A.S. Golota, T.A. Kamilova, O.V. Shneider, D.A. Vologzhanin, S.G. Sherbak</b> PATHOGENESIS OF THE INITIAL STAGES OF SEVERE COVID-19.....	83
<b>G.A. Airapetov, A.A. Vorotnikov</b> MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF HALLUX RIGIDUS.....	103

## CLINICAL CASE

<b>E.V. Shirshova, V.V. Knaub, V.P. Baklaushev</b> A CLINICAL CASE OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME INDUCED BY COVID-19 .....	110
--	-----

## СИНДРОМ ПРИОБРЕТЕННОЙ В ОРИТ СЛАБОСТИ У БОЛЬНЫХ С ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

© С.А. Андрейченко<sup>1,2</sup>, М.В. Бычинин<sup>2</sup>, Д.И. Коршунов<sup>2</sup>, Т.В. Клыпа<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Большинству больных с тяжелой степенью дыхательной недостаточности в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) требуется постельный режим. Одним из негативных последствий такого ограничения двигательной активности является синдром приобретенной в ОРИТ слабости (СПОС). Прогрессия дыхательной недостаточности, в том числе при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), может приводить к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, лечение которого способствует сочетанию факторов риска развития СПОС. Современным инструментом раннего выявления снижения мышечной массы является ультразвукография мышц. **Цель исследования** — сравнение различных методик раннего скрининга СПОС, оценка частоты развития и особенностей этого синдрома у пациентов с дыхательной недостаточностью инфекционного генеза. **Методы.** В исследование был включен 31 пациент с тяжелым течением коронавирусной пневмонии (COVID-19 «+») и 13 пациентов с вирусной и/или бактериальной легочной инфекцией (COVID-19 «-»). При ультразвукографии мышц проводилось измерение толщины (D) и площади поперечного сечения (S) прямой мышцы бедра, дополнительно регистрировали показатели динамометрии (F) в дни 1; 3 и 7. **Результаты.** К 3-м суткам госпитализации в ОРИТ у 65,2% пациентов в группе COVID-19 «+» и 76,9% в группе COVID-19 «-» ( $p=0,464$ ) отмечалось снижение мышечной массы (толщины и/или площади поперечного сечения прямой мышцы бедра). Процент уменьшения мышечной массы с 1-е по 7-е сутки был выше в группе COVID-19 «-» ( $p=0,022$ ). Эти больные также отличались большей продолжительностью лечения, но значительно меньшей (в 2,5 раза) летальностью. При анализе показателей умерших и выживших пациентов вне зависимости от этиологии поражения легких была выявлена взаимосвязь показателей кистевой динамометрии и ультразвукографии мышц бедра —  $F_1$  и  $D_1$  ( $\rho=0,6$ ,  $p=0,003$ ),  $F_1$  и  $S_1$  ( $\rho=0,6$ ,  $p=0,005$ ),  $D_1$  и  $F_7$  ( $\rho=0,9$ ,  $p=0,001$ ). Кроме того, уровни исследованных нами маркеров СПОС были ассоциированы с возрастом —  $F_1$  ( $\rho=-0,6$ ,  $p=0,001$ ),  $D_1$  ( $\rho=-0,4$ ,  $p=0,003$ ),  $S_1$  ( $\rho=-0,4$ ,  $p=0,004$ ). **Заключение.** Во время критического состояния у 2/3 больных с дыхательной недостаточностью различного инфекционного генеза СПОС формируется уже к 3-м суткам постельного режима. Взаимосвязь исследованных маркеров СПОС с возрастом указывает на наибольшую уязвимость пожилых пациентов перед формированием и прогрессией мышечной слабости в ОРИТ. Кистевая динамометрия может служить надежным и простым методом скрининга СПОС. Раннее выявление пациентов с СПОС должно способствовать оптимизации нутритивной поддержки и индивидуализации программ реабилитации.

**Ключевые слова:** дыхательная недостаточность; ультразвук; динамометрия; мышечная слабость; ОРИТ; COVID-19.

**Для цитирования:** Андрейченко С.А., Бычинин М.В., Коршунов Д.И., Клыпа Т.В. Синдром приобретенной в ОРИТ слабости у больных с дыхательной недостаточностью. Клиническая практика. 2021;12(2):5–13. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract72074>

Поступила 23.05.2021

Принята 27.06.2021

Опубликована 30.06.2021

### ОБОСНОВАНИЕ

Дыхательная недостаточность является наиболее частой причиной госпитализации пациентов в отделение реанимации и интенсивной терапии

(ОРИТ) [1, 2]. Большинству больных с тяжелой степенью дыхательной недостаточности в условиях ОРИТ требуется постельный режим. Одним из негативных последствий такого ограничения двига-

## ICU ACQUIRED WEAKNESS IN PATIENTS WITH RESPIRATORY FAILURE

© S.A. Andreychenko<sup>1,2</sup>, M.V. Bychinin<sup>2</sup>, D.I. Korshunov<sup>2</sup>, T.V. Klypa<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Central Clinical Hospital "RZD-Medicine", Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Background:** Most patients with severe respiratory failure in intensive care unit (ICU) require bed rest. The limitation of physical activity leads to some adverse consequences such as ICU Acquired Weakness (ICUAW). Progression of respiratory failure, including that caused by the new coronavirus infection (COVID-19), can lead to the development of acute respiratory distress syndrome, the treatment of which contributes to a combination of risk factors for the development of ICUAW. Traditional diagnostic methods have certain limitations. Muscle ultrasonography is a modern tool for early detection of muscle mass loss. **Aims:** To compare different methods of early ICUAW screening and to estimate the incidence and peculiarities of ICUAW in patients with respiratory failure of infectious genesis. **Methods:** 31 patients with severe coronavirus pneumonia (COVID-19 "+") and 13 patients with viral and/or bacterial lung infection (COVID-19 "-") were included in the study. The muscle mass loss percent from day 1 to day 7 was higher in the COVID-19 "-" group ( $p=0.022$ ). These patients also had longer durations of the ICU and hospital stay but a significantly lower mortality (2.5 times). **Results:** The analysis of the parameters of deceased and living patients regardless of the lung damage etiology showed a correlation between the indices of hand grip strength dynamometry (handgrip test) and ultrasonography of the thigh muscles: F1 and D1 ( $\rho=0.6$ ,  $p=0.003$ ), F1 and S1 ( $\rho=0.6$ ,  $p=0.005$ ), D1 and F7 ( $\rho=0.9$ ,  $p=0.001$ ). In addition, the examined levels of the ICUAW markers were associated with age - F1 ( $\rho=-0.6$ ,  $p=0.001$ ), D1 ( $\rho=-0.4$ ,  $p=0.003$ ), S1 ( $\rho=-0.4$ ,  $p=0.004$ ). **Conclusions:** During the critical illness, ICUAW develops by the 3d day of bed rest in two thirds of patients with respiratory failure of different infectious genesis. The correlation between the investigated markers of ICUAW and age indicates that elderly patients are the most vulnerable category in respect to the formation and progression of muscle weakness in the ICU. The handgrip test can serve as a reliable and simple method of ICUAW screening. Early identification of patients with ICUAW should provide the improvement of nutritional support and individualization of rehabilitation.

**Keywords:** respiratory failure; ultrasound; dynamometry; muscle weakness; ICU; COVID-19.

**For citation:** Andreychenko SA, Bychinin MV, Korshunov DI, Klypa TV. ICU Acquired Weakness in Patients with Respiratory Failure. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):5–13. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract72074>

Submitted 23.05.2021

Revised 27.06.2021

Published 30.06.2021

тельной активности является синдром приобретенной в ОРИТ слабости (СПОС), проявляющийся гиподинамией, генерализованной симметричной слабостью респираторных мышц и мышц конечностей и затрудняющий отлучение пациентов от искусственной вентиляции легких [3, 4]. Прогрессия этого синдрома может приводить к потере трети мышечной массы у пациентов в критическом состоянии [5]. В основе СПОС лежит так называемая полимионейропатия критических состояний, ха-

рактеризуемая первичной аксональной дегенерацией без демиелинизации, описанная еще в 80-х годах прошлого столетия [6].

Распространенность СПОС широко варьирует в зависимости от исследуемой популяции пациентов, наличия факторов риска, времени и методов диагностики. Основными предикторами развития синдрома являются пожилой возраст, женский пол, дефицит массы тела, сопутствующие заболевания, полиорганная недостаточность, гипергликемия,

использование медикаментозной седации, глюкокортикостероидов и миорелаксантов [7, 8]. Частое сочетание таких факторов при лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) делает эту группу больных наиболее уязвимой по развитию СПОС.

Золотым стандартом диагностики СПОС является электромиография [3], однако методика не является широкодоступной и выявляет не все формы патологического состояния [4], поэтому традиционно диагноз устанавливается клинически с использованием шкалы Комитета медицинских исследований (Medical Research Council, MRC). Тем не менее определенные ограничения, часто встречающиеся у больных в ОРИТ (нарушение и спутанность сознания, энцефалопатия, седация, парезы), затрудняют применение MRC у пациентов в критических состояниях [9]. Современным прикроватным безопасным недорогим и эффективным инструментом раннего выявления уменьшения мышечной массы является ультразвуковая миография. Надежность и воспроизводимость этой методики были продемонстрированы в ряде исследований [10].

Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяют более детально визуализировать инфильтрацию мышц жировой тканью и определять объем безжировой мышечной массы, однако недостатки этих технологий (дороговизна, необходимость специализированного программного обеспечения, радиационное воздействие и сложность логистики пациентов в критическом состоянии) препятствуют их рутинному применению [11].

Потенциальным ранним биомаркером деградации мышечной ткани и риска развития СПОС может служить соотношение плазменных уровней мочевины и креатинина (ОМК) [12]. Возможность рутинного использования этого показателя в динамике с первых дней поступления в ОРИТ выгодно отличает его от других методов диагностики, как правило, выявляющих конечные стадии мышечных проявлений синдрома последствий интенсивной терапии.

Несмотря на накопленный специалистами опыт, диагностическая ценность различных методов оценки мышечной массы, а также ее связь с мышечной силой у пациентов с дыхательной недостаточностью остается неясной.

**Цель исследования** — сравнить различные методики раннего скрининга СПОС, оценить частоту развития и особенности этого синдрома у паци-

ентов с дыхательной недостаточностью инфекционного генеза.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное продольное исследование.

### Критерии соответствия

Критерием включения было наличие у пациента дыхательной недостаточности, требующей кислородотерапии. Пациенты с коротким курсом лечения в ОРИТ (менее 7 дней) были исключены из исследования.

### Условия проведения

Исследование проведено на базе ОРИТ ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Москва).

### Продолжительность исследования

Исследование проведено в период с 2019 по 2021 г.

### Описание медицинского вмешательства

Обследовано 44 пациента с диагнозами «пневмония» и «хроническая обструктивная болезнь легких». В группу исследования (COVID-19 «+») был включен 31 пациент с тяжелым течением COVID-19; 13 пациентов с вирусной и/или бактериальной легочной инфекцией (внебольничная вирусная пневмония, нозокомиальная пневмония, обострение хронической обструктивной болезни легких) составили группу контроля (COVID-19 «-»).

Верификация инфекционного генеза поражения легких проводилась с использованием компьютерной томографии, полимеразной цепной реакции (для вирусов SARS-CoV-2 и H1N1), а также бактериологического мониторинга. Гематологические и биохимические показатели (уровни гемоглобина, лимфоцитов, креатинина, мочевины, альбумина, С-реактивного белка), индекс коморбидности M. Charlson (Charlson Comorbidity Index, CCI), а также количество баллов по шкалам оценки органной дисфункции SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) и тяжести состояния больных APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score) оценивали перед началом исследования.

Визуализация мышц проводилась в положении пациента на спине с помощью ультразвукового аппарата с конвексным датчиком 1–5 МГц (CX50,

Koninklijke Philips NV, Нидерланды) перпендикулярно длинной оси конечности путем измерения толщины (D) и площади поперечного сечения (S) правой прямой мышцы бедра. Точкой измерения была середина расстояния между латеральным мыщелком бедренной кости и большим вертелом. У пациентов с COVID-19 для оценки мышечной силы (F) дополнительно регистрировали показатели динамометрии с помощью ручного динамометра (ДМЭР-120-0,5, Россия). Ультрасонография и динамометрия мышц выполнялись последовательно одним и тем же специалистом в дни 1; 3 и 7. Регистрация результатов в каждой временной точке проводилась путем вычисления среднего арифметического значения трех измерений. Изменение толщины ( $\Delta D_{1-7}$ ) и площади поперечного сечения ( $\Delta S_{1-7}$ ), выраженное в процентах, вычислялось как отношение разницы между значениями, измеренными в 1-й и 7-й день, к значениям в 1-й день, умноженное на 100.

Нутритивная поддержка проводилась всем пациентам в объеме 20–25 ккал/кг в сутки посредством клинического (энтерального либо парентерального) питания.

#### Исходы исследования

**Основной исход исследования:** оценка частоты снижения мышечной массы и силы к 3-м суткам пребывания в ОРИТ у пациентов с дыхательной недостаточностью различного инфекционного генеза.

**Дополнительные исходы исследования:** сравнение показателей использованных методик раннего скрининга СПОС у выживших и умерших пациентов, а также оценка взаимосвязи измеренных параметров между собой и основными предикторами летальности пациентов в ОРИТ.

#### Этическая экспертиза

Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом (протокол № 3 от 08.08.2019).

#### Статистический анализ

Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS (версия 23, IBM, США). Данные представлены в виде медианы (25–75-й процентиля). Межгрупповые сравнения проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни или критерия  $\chi^2$ . Для оценки корреляционных связей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (rho).

Двустороннее значение  $p < 0,05$  считалось статистически значимым.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Основные результаты исследования

Статистически значимых различий между группами по исходным демографическим показателям, тяжести состояния и коморбидности не было, однако степень органной недостаточности была выше в группе COVID-19 «-» (табл. 1). У пациентов этой же группы в комплексе лечения чаще использовалась искусственная вентиляция легких, но реже глюкокортикостероидная терапия. У пациентов обеих групп отмечалась высокая частота стойкой гипергликемии. В результате такого сочетания факторов риска СПОС с вынужденной гиподинамией уже к 3-м суткам частота уменьшения мышечной массы (толщины и/или площади поперечного сечения прямой мышцы бедра) составила 65,2% в группе COVID-19 «+» и 76,9% в группе COVID-19 «-» ( $p=0,464$ ). Примечательно, что в группе пациентов с COVID-19, где дополнительно регистрировали показатели динамометрии, частота уменьшения мышечной силы и мышечной массы к 3-м суткам практически совпадали (64,3 и 65,2% соответственно). Процент уменьшения мышечной массы с 1-х по 7-е сутки был выше в группе COVID-19 «-» ( $p=0,022$ ). Эти больные также отличались большей продолжительностью лечения, но значительно меньшей (в 2,5 раза) летальностью.

### Дополнительные результаты исследования

Мы также проанализировали клинико-демографические показатели выживших и умерших пациентов вне зависимости от этиологии поражения легких (табл. 2).

Умершие пациенты были старше и исходно имели более высокие показатели тяжести состояния и степени органной недостаточности. При одинаковом индексе массы тела умершие пациенты исходно имели более низкую мышечную массу по сравнению с выжившими, хотя различия не достигли статистической значимости.

Корреляционный анализ подтвердил взаимосвязь показателей кистевой динамометрии и ультрасонографии мышц бедра —  $F_1$  и  $D_1$  ( $\rho=0,6$ ,  $p=0,003$ ),  $F_1$  и  $S_1$  ( $\rho=0,6$ ,  $p=0,005$ ),  $D_1$  и  $F_7$  ( $\rho=0,9$ ,  $p=0,001$ ). Взаимосвязь толщины и площади поперечного сечения прямой мышцы бедра сохранялась на протяжении всего периода наблюдения —  $D_1$  и  $S_1$  ( $\rho=0,8$ ,  $p \leq 0,001$ ),  $D_3$  и  $S_3$  ( $\rho=0,8$ ,  $p \leq 0,001$ ),

Таблица 1 / Table 1

Сравнение основных проявлений, причин и последствий СПОС у пациентов с дыхательной недостаточностью различного инфекционного генеза /  
Comparison of the main manifestations, causes and consequences of ICUAW in patients with respiratory failure of various infectious genesis

Параметры	COVID-19 «+» n=31	COVID-19 «-» n=13	p
Возраст, лет	71 (60–81)	66 (59–77)	0,368
Пол, мужчины/женщины	17/14	9/4	0,376
APACHE II, балл	18 (14–20)	18 (13–23)	0,857
SOFA, балл	4 (2–6)	7 (3–9)	0,033*
CCI, балл	4 (3–6)	6 (2–7)	0,248
D <sub>1</sub> , см	1,4 (1,3–1,7)	1,5 (1,3–2,0)	0,543
S <sub>1</sub> , см <sup>2</sup>	8,6 (6,7–10,4)	7,5 (4,3–9,5)	0,203
Частота уменьшения мышечной силы к 3-м сут, %	64,3	-	-
Частота уменьшения мышечной массы к 3-м сут, %	65,2	76,9	0,464
$\Delta D_{1-7}$ , %	0,0 (-11,9–11,9)	6,9 (1,3–21,1)	0,205
$\Delta S_{1-7}$ , %	6,5 (-0,1–13,1)	20,5 (13,3–33,5)	0,022*
Частота ИВЛ, %	61,3	100	0,009*
Частота терапии ГКС, %	100	23,1	<0,001*
Частота гипергликемии >10 ммоль/л, %	87,1	92,3	0,187
Койко-дней в ОРИТ, сут	7 (4–11)	33 (14–49)	<0,001*
Койко-дней в клинике, сут	19 (13–24)	45 (21–55)	0,002*
Летальность, %	58,1	23,1	0,034*

**Примечание.** \*  $p < 0,05$ . ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; СПОС — синдром приобретенной в ОРИТ слабости; ИВЛ — искусственная вентиляция легких; ГКС — глюкокортикостероиды; APACHE II — шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений здоровья; SOFA — шкала динамической оценки органной недостаточности; CCI — индекс коморбидности M. Charlson; D<sub>1</sub> — толщина прямой мышцы бедра в 1-е сутки; S<sub>1</sub> — площадь поперечного сечения прямой мышцы бедра в 1-е сутки;  $\Delta D_{1-7}$  — изменение толщины прямой мышцы бедра с 1-х по 7-е сутки;  $\Delta S_{1-7}$  — изменение площади поперечного сечения прямой мышцы бедра с 1-х по 7-е сутки.

**Note.** \*  $p < 0.05$ . ОРИТ — intensive care unit; СПОС — Intensive Care Unit Acquired Weakness (ICUAW); ИВЛ — mechanical ventilation; ГКС — glucocorticosteroids; APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment; CCI — M. Charlson comorbidity index; D<sub>1</sub> — thickness of the rectus femoris muscle on day 1; S<sub>1</sub> — cross-sectional area of the rectus femoris muscle on day 1;  $\Delta D_{1-7}$  — change in the thickness of the rectus femoris muscle from day 1 to 7;  $\Delta S_{1-7}$  — change in the cross-sectional area of the rectus femoris from day 1 to 7.

D<sub>7</sub> и S<sub>7</sub> ( $\rho=0,6$ ,  $p=0,001$ ). Кроме того, уровни исследованных нами маркеров СПОС были ассоциированы с возрастом — F<sub>1</sub> ( $\rho=-0,6$ ,  $p=0,001$ ), D<sub>1</sub> ( $\rho=-0,4$ ,  $p=0,003$ ), S<sub>1</sub> ( $\rho=-0,4$ ,  $p=0,004$ ), ОМК<sub>1</sub> ( $\rho=0,4$ ,  $p=0,005$ ) и индексом коморбидности — F<sub>1</sub> ( $\rho=-0,5$ ,  $p=0,010$ ), S<sub>1</sub> ( $\rho=-0,3$ ,  $p=0,034$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные показывают, что нервно-мышечные проявления синдрома последствий интенсивной терапии у больных с дыхательной

недостаточностью формируются уже к 3-м суткам критического состояния и являются частым осложнением вынужденного постельного режима. Комплексная динамическая оценка показателей динамометрии, ультрасонографии мышц и ОМК может применяться в качестве простой, неинвазивной и недорогой альтернативы классическим методам скрининга СПОС у пациентов в ОРИТ.

Частота мышечной слабости при длительном лечении в ОРИТ может достигать 100% [13, 14], при этом появляется все больше научных доказательств

Таблица 2 / Table 2

Клинико-демографическая характеристика выживших и умерших пациентов /  
Clinical and demographic characteristics of surviving and deceased patients

Параметр	Выжили n=23	Умерли n=21	p
Возраст, лет	64 (59–77)	76 (67–82)	0,024*
Пол, мужчины/женщины	14/9	12/9	0,802
APACHE II, балл	14 (13–19)	19 (17–23)	0,001*
SOFA, балл	3 (2–7)	6 (3–7)	0,107
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32 (28–36)	32 (26–35)	0,813
CCI, балл	4 (2–6)	5 (3–7)	0,302
Гемоглобин, г/л	127 (112–145)	140 (120–151)	0,404
Лимфоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	0,81 (0,42–1,06)	0,64 (0,39–1,15)	0,859
Альбумин, г/л	31 (30–34)	31 (29–34)	0,979
Сывороточный уровень С-реактивного белка, мг/л	64 (11–162)	26 (13–76)	0,285
D <sub>1</sub> , см	1,5 (1,4–1,9)	1,4 (1,3–1,6)	0,064
S <sub>1</sub> , см <sup>2</sup>	8,5 (6,7–10,4)	7,4 (5,8–9,4)	0,384
D <sub>7</sub> , см	1,4 (1,2–1,7)	1,5 (1,3–1,5)	0,609
S <sub>7</sub> , см <sup>2</sup>	6,3 (4,7–8,1)	6,7 (6,4–9,9)	0,344
F <sub>1</sub> , даН	28,2 (17,3–44,7)	31,0 (19,2–48,2)	0,740
ОМК <sub>3</sub> , ммоль/л	124 (96–152)	155 (131–189)	0,014*
Койко-дней в клинике, сут	22 (19–43)	17 (10–24)	0,015*
Койко-дней в ОРИТ, сут	8 (7–22)	9 (7–19)	0,860

**Примечание.** \* p < 0,05. ИМТ — индекс массы тела; ОМК<sub>3</sub> — соотношение плазменных уровней мочевины и креатинина на 3-и сутки; APACHE II — шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений здоровья; SOFA — шкала динамической оценки органной недостаточности; CCI — индекс коморбидности M. Charlson; ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии; D<sub>1</sub> — толщина прямой мышцы бедра в 1-е сутки; S<sub>1</sub> — площадь поперечного сечения прямой мышцы бедра в 1-е сутки; F<sub>1</sub> — мышечная сила в 1-е сутки; ΔD<sub>1-7</sub> — изменение толщины прямой мышцы бедра с 1-х по 7-е сутки; ΔS<sub>1-7</sub> — изменение площади поперечного сечения прямой мышцы бедра с 1-х по 7-е сутки.

**Note.** \* p < 0.05. ИМТ — body mass index; ОМК<sub>3</sub> — urea-to-creatinine ratio on day 3; APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II SCORE ; SOFA — Sequential Organ Failure Assessment ; CCI — M. Charlson comorbidity index; ОРИТ — intensive care unit; D<sub>1</sub> — thickness of the rectus femoris muscle on day 1; S<sub>1</sub> — cross-sectional area of the rectus femoris muscle on day 1; F<sub>1</sub> — muscle strength on day 1; ΔD<sub>1-7</sub> — change in the thickness of the rectus femoris muscle from day 1 to 7; ΔS<sub>1-7</sub> — change in the cross-sectional area of the rectus femoris muscle from day 1 to 7.

взаимосвязи снижения мышечной массы с исходами у пациентов в критическом состоянии [16, 17]. Однако ряд авторов связывает повышенную летальность у ослабленных больных в ОРИТ не со снижением мышечной массы как таковым, а с повышенной коморбидностью таких пациентов [18].

Мы также обнаружили взаимосвязь силы мышц и площади поперечного сечения с индексом коморбидности, однако трактовать выявленные ассоциации следует с осторожностью, так как одним из основных показателей при расчете CCI является

возраст. Действительно, именно с возрастом были ассоциированы уровни всех исследованных нами маркеров СПОС. Кроме того, с возрастом повышается частота саркопении — зачастую предшествующего миодегенеративного заболевания, проявления которого могут усугубляться после госпитализации в ОРИТ [19]. K. Rustani и соавт. [20] даже предложили точку отсечения 0,7 см для женщин и 0,9 см для мужчин в качестве порогового значения при измерении толщины прямой мышцы бедра для выявления саркопении с помо-

щью ультразвукографии. Подобные границы нормы были описаны и для динамометрического скрининга саркопении [21]. В задачи нашего исследования не входило выявление саркопении как отдельного заболевания на догоспитальном этапе. Мы исходили из того, что принципы лечения мышечной слабости у пациентов в ОРИТ схожи вне зависимости от ее этиологии [22]. Ограничение потери мышечной массы во время критического заболевания может способствовать улучшению краткосрочных и, возможно, долгосрочных результатов лечения, несмотря на то, что хроническую саркопению очень сложно обратить вспять [23]. Тем не менее общим подходом в лечении мышечной слабости у пациентов в ОРИТ является оптимизация мышечной нагрузки — предотвращение бездействия мышц (ранняя мобилизация, миостимуляция) и их чрезмерного напряжения (адекватный контроль боли), метаболическая поддержка (раннее энтеральное питание, коррекция гликемических и электролитных нарушений), потенциальная фармакотерапия (адекватное восполнение витаминов и нутриентов) [24].

Отдельного внимания заслуживают больные с дыхательной недостаточностью вследствие тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19. P.A. Lönnqvist и соавт. [25] было высказано предположение о повышенной частоте СПОС в этой когорте пациентов. Наши данные не подтвердили эту гипотезу, хотя процент пациентов с мышечной слабостью оказался сопоставимым с данными коллег [26]. Совокупность этих результатов с более высокой летальностью в группе пациентов с COVID-19 в нашем исследовании, несмотря на меньшую частоту искусственной вентиляции легких и выраженность органной недостаточности, демонстрирует особенности коронавирусной инфекции. Кроме того, у больных COVID-19 стандартные лабораторные показатели, такие как альбумин и уровень лимфоцитов, не являются индикаторами нутритивной недостаточности, поскольку вовлечены в воспалительный процесс [27]. Этот факт подчеркивает важность использования альтернативных методов оценки нутритивного статуса. Эффективность применения с этой целью ультразвукографии мышц была продемонстрирована при ряде патологий [28].

#### Ограничения исследования

Наше исследование ограничено небольшим размером выборки и одноцентровым дизайном. Мы также исключили пациентов с коротким сроком лечения, что могло повлиять на конечные ре-

зультаты. Мы не использовали непрямую калориметрию из-за повышенного риска инфицирования пациентов через метаболограф и увеличенной нагрузки на медперсонал, но, безусловно, динамика показателей мышечной массы и силы у конкретного пациента с учетом основного обмена была бы более достоверной. Мы также не оценивали связь прогрессии СПОС со временем и объемом проводимой реабилитации, так как в условиях пандемии с учетом тяжести состояния большинства больных их регулярная мобилизация была затруднена.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во время критического состояния у 2/3 больных с дыхательной недостаточностью различного инфекционного генеза СПОС формируется уже к 3-м суткам постельного режима. Это подтверждает необходимость широкого внедрения скрининга нервно-мышечных проявлений синдрома последствий интенсивной терапии. Выявленная взаимосвязь всех исследованных нами маркеров СПОС с возрастом указывает на наибольшую уязвимость пожилых пациентов перед формированием и прогрессией мышечной слабости в ОРИТ. Возрастная инволюция мышц может проявляться не только снижением их силы, толщины и объема, но и ранним повышением ОМК как маркера деградации мышечной ткани. Однако этот показатель неспецифичен, и диагностическая ценность его изолированного использования крайне мала.

Высокая корреляция силы мышц предплечья с толщиной и площадью поперечного сечения прямой мышцы бедра демонстрирует, что кистевая динамометрия может служить надежным и простым методом скрининга состояния мышечной системы, не уступающим по информативности более сложным измерениям силы и массы различных групп мышц.

Таким образом, динамометрия и ультразвукография мышц могут быть полезны для обнаружения мышечной слабости у больных в критическом состоянии, когда традиционные методы скрининга трудно применимы. Раннее выявление пациентов со СПОС будет способствовать оптимизации нутритивной поддержки и индивидуализации программ реабилитации.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Андрейченко С.А. — концепция и дизайн исследования, статистический анализ данных, сбор и обработка материала, напи-

сание текста статьи; Бычинин М.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование и утверждение текста статьи; Коршунов Д.И. — сбор и обработка материала; Клыпа Т.В. — редактирование и утверждение текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** Andreychenko S.A. — the study concept and design, statistical analysis of the data, material collection and processing, manuscript writing; Vychnin M.V. — the study concept and design, manuscript editing and approval for publication; Korshunov D.I. — material collection and processing; Klypa T.V. — manuscript editing and approval for publication. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи финансированы из бюджета Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России.

**Funding source.** The study was funded by the Federal Research Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Michetti CP, Fakhry SM, Brasel K, et al. Trauma ICU prevalence project: the diversity of surgical critical care. *Trauma Surg Acute Care Open*. 2019;4(1):e000288. doi: 10.1136/tsaco-2018-000288
2. Lin WT, Chen WL, Chao CM, Lai CC. The outcomes and prognostic factors of the patients with unplanned intensive care unit readmissions. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(26):e11124. doi: 10.1097/MD.00000000000011124
3. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром) // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2018. № 2. С. 12–23. [Belkin AA. Syndrome effects of intensive therapy — Post Intensive Care syndrome (PICS). *Alexander Saltanov Intensive Care Herald*. 2018;(2):12–23. (In Russ).]
4. Piva S, Fagoni N, Latronico N. Intensive care unit-acquired weakness: unanswered questions and targets for future research. *F1000Res*. 2019;8:F1000 doi: 10.12688/f1000research.17376.1
5. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591–1600. doi: 10.1001/jama.2013.278481
6. Bolton CF, Gilbert JJ, Hahn AF, Sibbald WJ. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(11):1223–1231. doi: 10.1136/jnnp.47.11.1223
7. Yang T, Li Z, Jiang L, et al. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(2):104–114. doi: 10.1111/ane.12964
8. Vanhorebeek I, Latronico N, van den Berghe G. ICU-acquired weakness. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):637–653. doi: 10.1007/s00134-020-05944-4
9. Kramer CL. Intensive care unit-acquired weakness. *Neurol Clin*. 2017;35(4):723–736. doi: 10.1016/j.ncl.2017.06.008
10. Mechelli F, Arendt-Nielsen L, Stokes M, Agyapong-Badu S. Ultrasound imaging for measuring muscle and subcutaneous fat tissue thickness of the anterior THIGH: a two-year longitudinal study in middle age. *JCSM Clinical Reports*. 2019;4(2). doi: 10.17987/jcsm-cr.v4i2.94
11. Joskova V, Patkova A, Havel E, et al. Critical evaluation of muscle mass loss as a prognostic marker of morbidity in critically ill patients and methods for its determination. *J Rehabil Med*. 2018;50(8):696–704. doi: 10.2340/16501977-2368
12. Gunst J, Kashani KB, Hermans G. The urea-creatinine ratio as a novel biomarker of critical illness-associated catabolism. *Intensive Care Med*. 2019;45(12):1813–1815. doi: 10.1007/s00134-019-05810-y
13. Fletcher SN, Kennedy DD, Ghosh IR, et al. Persistent neuromuscular and neurophysiologic abnormalities in long-term survivors of prolonged critical illness. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1012–1016. doi: 10.1097/01.CCM.0000053651.38421.D9
14. Belkin AA, Alashev AM. Correlation links between the length of peripheral nerves and the rate of their involvement into critical illness polyneuropathy (CIMP). *European Journal of Anesthesiology*. 2005;22(Suppl 36):15–16.
15. Duseaux MM, Antoun S, Grigioni S, et al. Skeletal muscle mass and adipose tissue alteration in critically ill patients. *PLoS One*. 2019;14(6):e0216991. doi: 10.1371/journal.pone.0216991
16. Hadda V, Kumar R, Khilnani GC, et al. Trends of loss of peripheral muscle thickness on ultrasonography and its relationship with outcomes among patients with sepsis. *J Intensive Care*. 2018;6:81. doi: 10.1186/s40560-018-0350-4
17. Jaitovich A, Khan MM, Itty R, et al. ICU admission muscle and fat mass, survival, and disability at discharge: a prospective cohort study. *Chest*. 2019;155(2):322–330. doi: 10.1016/j.chest.2018.10.023
18. Baggerman MR, van Dijk DP, Winkens B, et al. Muscle wasting associated co-morbidities, rather than sarcopenia are risk factors for hospital mortality in critical illness. *J Crit Care*. 2020;56:31–36. doi: 10.1016/j.jcrr.2019.11.016
19. Akan B. Influence of sarcopenia focused on critically ill patients. *Acute Crit Care*. 2021;36(1):15–21. doi: 10.4266/acc.2020.00745
20. Rustani K, Kundisova L, Capecchi PL, et al. Ultrasound measurement of rectus femoris muscle thickness as a quick screening test for sarcopenia assessment. *Arch Gerontol Geriatr*. 2019;83:151–154. doi: 10.1016/j.archger.2019.03.021
21. Studenski SA, Peters KW, Alley DE, et al. The FNIH sarcopenia project: rationale, study description, conference recommendations, and final estimates. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(5):547–558. doi: 10.1093/gerona/glu010
22. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169
23. Baggerman MR, van Dijk DP, Winkens B, et al. Muscle wasting associated co-morbidities, rather than sarcopenia are risk factors for hospital mortality in critical illness. *J Crit Care*. 2020;56:31–36. doi: 10.1016/j.jcrr.2019.11.016
24. Formenti P, Umbrello M, Coppola S, et al. Clinical review: peripheral muscular ultrasound in the ICU. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):57. doi: 10.1186/s13613-019-0531-x

25. Lönnqvist PA, Bell M, Karlsson T, et al. Does prolonged propofol sedation of mechanically ventilated COVID-19 patients contribute to critical illness myopathy? *Br J Anaesth.* 2020;125(3):e334–e336. doi: 10.1016/j.bja.2020.05.056

26. Medrinal C, Prieur G, Bonnevie T, et al. Muscle weakness, functional capacities and recovery for COVID-19 ICU survivors. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):64. doi: 10.1186/s12871-021-01274-0

#### ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Андрейченко Сергей Александрович;**  
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,  
Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: sergandletter@gmail.com;  
eLibrary SPIN: 3186-2493;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-3805>

Соавторы:

**Бычинин Михаил Владимирович, к.м.н.;**  
e-mail: drbychinin@gmail.com; eLibrary SPIN: 6524-9947;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

**Коршунов Дмитрий Игоревич;**  
e-mail: Dkor2011@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2274-0491>

**Клыпа Татьяна Валерьевна, д.м.н.;**  
e-mail: tvklypa@gmail.com; eLibrary SPIN: 2349-8980;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

27. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr.* 2020;39(6):1631–1638. doi: 10.1016/j.clnu.2020.03.022

28. Mateos-Angulo A, Galán-Mercant A, Cuesta-Vargas AI. Ultrasound muscle assessment and nutritional status in institutionalized older adults: a pilot study. *Nutrients.* 2019;11(6):1247. doi: 10.3390/nu11061247

#### AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

**Sergey A. Andreychenko;**  
address: 28, Orechovy boulevard, Moscow 115682, Russia;  
e-mail: sergandletter@gmail.com;  
eLibrary SPIN: 3186-2493;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3180-3805>

Co-authors:

**Mikhail V. Bychinin, MD, Cand. Sci. (Med.);**  
e-mail: drbychinin@gmail.com; eLibrary SPIN: 6524-9947;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8461-4867>

**Dmitry I. Korshunov;**  
e-mail: Dkor2011@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2274-0491>

**Tatiana V. Klypa, MD, Dr. Sci. (Med.);**  
e-mail: tvklypa@gmail.com; eLibrary SPIN: 2349-8980;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2732-967X>

## СОЗДАНИЕ МИКРОФЛЮИДНОГО БИОСЕНСОРА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТИПИРОВАНИЯ *Mycobacterium tuberculosis*

© Т.В. Митько<sup>1</sup>, Р.И. Шакуров<sup>1</sup>, Ф.В. Ширшиков<sup>1</sup>, С.В. Сизова<sup>1</sup>, Е.В. Алиева<sup>2</sup>,  
В.Н. Конопский<sup>2</sup>, Д.В. Басманов<sup>1</sup>, Ю.А. Беспятых<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Институт спектроскопии Российской академии наук, Троицк, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Несмотря на общую тенденцию к снижению заболеваемости впервые выявленными активными формами туберкулеза, в Российской Федерации ситуация с распространением заболевания остается чрезвычайно напряженной. При этом диагностика зачастую проводится по стандартной схеме, которая занимает порядка месяца, и еще месяц занимает постановка тестов на лекарственную чувствительность. Таким образом, актуальным направлением является разработка новых методов диагностики и типирования микобактерий, а также внедрение данных разработок в практику. Большие возможности в этом направлении открывают современные разработки в области микрофлюидных технологий и безмаркерных биосенсоров. **Цель исследования** — разработка метода идентификации и типирования *Mycobacterium tuberculosis* с помощью микрофлюидного безмаркерного биосенсора на поверхностных оптических волнах в одномерном фотонном кристалле (ПВФК). **Методы.** В качестве ДНК-мишеней для типирования возбудителя туберкулеза подобраны и синтезированы олигонуклеотидные зонды. Для модификации рабочей поверхности биосенсора использовали водные растворы (3-аминопропил)триэтоксисилана, декстранов *Leuconostoc mesenteroides* и бычьего сывороточного альбумина. Эксперименты проводили с помощью ПВФК-биосенсора. **Результаты.** Подобраны последовательности детектирующих олигонуклеотидных зондов для сполиготипирования *M. tuberculosis* на платформе ПВФК-биосенсора. Проведена модификация их 3'-концов с целью создания протяженных одноцепочечных участков, не подверженных образованию вторичных структур и способствующих гибридизации с одноцепочечной ДНК-мишенью. Проведены эксперименты по модификации поверхности одномерного фотонного кристалла (ОФК) декстранами *L. mesenteroides* с различными функциональными группами с детекцией результатов модификации в реальном времени. Одновременная регистрация величины слоя приращения и объемного показателя преломления смеси исключает использование ячейки сравнения. Проведены эксперименты по детекции специфического связывания биотинилированных олигонуклеотидных зондов с модифицированной поверхностью ОФК. **Заключение.** Разработана методика дизайна зондов и предложена модельная система из олигонуклеотидов для детекции одноцепочечной ДНК с помощью ПВФК-биосенсора. Апробирован метод модификации поверхности ОФК при помощи декстранов *L. mesenteroides*, позволяющий увеличить чувствительность детекции олигонуклеотидов ПВФК-биосенсором. Данный подход позволит расширить панель диагностических зондов, в том числе для выявления маркеров резистентности.

**Ключевые слова:** биосенсор; туберкулез; *Mycobacterium tuberculosis*; микрофлюидные технологии; биочипы; поверхностные оптические волны; фотонный кристалл; персонализированная медицина.

**Для цитирования:** Митько Т.В., Шакуров Р.И., Ширшиков Ф.В., Сизова С.В., Алиева Е.В., Конопский В.Н., Басманов Д.В., Беспятых Ю.А. Создание микрофлюидного биосенсора для диагностики и типирования *Mycobacterium tuberculosis*. *Клиническая практика*. 2021;12(2):14–20. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71815>

Поступила 20.05.2021

Принята 23.06.2021

Опубликована 30.06.2021

## DEVELOPMENT OF A MICROFLUIDIC BIOSENSOR FOR THE DIAGNOSTICS AND TYPING OF *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS*

© T.V. Mitko<sup>1</sup>, R.I. Shakurov<sup>1</sup>, F.V. Shirshikov<sup>1</sup>, S.V. Sizova<sup>1</sup>, E.V. Alieva<sup>2</sup>, V.N. Konopsky<sup>2</sup>, D.V. Basmanov<sup>1</sup>, J.A. Bespyatykh<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Institute of Spectroscopy of the Russian Academy of Sciences, Troitsk, Russian Federation

**Background:** Despite the general trend towards decreasing the incidence of newly diagnosed active forms of tuberculosis, the situation with this disease spread in the Russian Federation remains extremely tense. At the same time, the diagnosis is performed according to the standard scheme, which takes about a month; another month is spent on the drug sensitivity tests. Thus, the development of new methods for the diagnostics and typing of mycobacteria, as well as their practical implementation is an urgent problem. The modern approaches in the field of microfluidic technologies open great opportunities in this direction. **Aims:** Development of a method for identification and typing of *Mycobacterium tuberculosis* using a label-free biosensor based on surface waves in a one-dimensional photonic crystal (PC SM biosensor). **Methods:** Oligonucleotide probes were selected and synthesized as DNA targets for *M. tuberculosis* typing. The photonic crystal surface was modified with aqueous solutions of (3-aminopropyl)triethoxysilane, *Leuconostoc mesenteroides* dextrans and bovine serum albumin. The experiments were carried out using a PC SM biosensor. **Results:** The sequences of detecting oligonucleotide probes were selected for spoligotyping of *M. tuberculosis* using the PC SM biosensor. Their 3'-ends were modified in order to create extended single-stranded regions which are not subjected to the formation of secondary structures and facilitate hybridization with a single-stranded DNA target. Several series of experimental PC surface modifications were carried out using *L. mesenteroides* dextrans with different functional groups (including real-time detection of the modification results). The simultaneous registration of the increment layer size and volume refractive index of the mixture excludes the use of a reference cell. Besides, the experiments were carried out to detect the specific binding of biotinylated oligonucleotide probes to the modified PC surface. **Conclusions:** A technique for the design of probes has been developed and a model system of oligonucleotides for the detection of single-stranded DNA using a PC biosensor has been proposed. The developed technique for the PC surface modification with dextrans from *L. mesenteroides* allows increasing the sensitivity of oligonucleotides detection using the PC SM biosensor. This approach will further expand the panel of diagnostic probes, including those used for the identification of resistance markers.

**Keywords:** biosensor; tuberculosis; *Mycobacterium tuberculosis*; microfluidic technologies; biochips; photonic crystal surface modes; photonic crystal; personalized medicine.

**For citation:** Mitko TV, Shakurov RI, Shirshikov FV, Sizova SV, Alieva EV, Konopsky VN, Basmanov DV, Bespyatykh JA. Development of a Microfluidic Biosensor for the Diagnostics and Typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):14–20. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71815>

Submitted 20.05.2021

Revised 23.06.2021

Published 30.06.2021

### Список сокращений

ПВФК-биосенсор (PCSW-biosensor, Photonic Crystal Surface Waves Biosensor) — комплексный прибор для детекции процессов сорбции/десорбции биомолекул на специфической чувствительной поверхности

ОФК (1D PC, One-Dimensional Photonic Crystal) — одномерный фотонный кристалл: специальная синтетическая поверхность, представляющая собой многослойную диэлектрическую спектрально-селективную структуру

## ОБОСНОВАНИЕ

Согласно последним данным Всемирной организации здравоохранения, в Российской Федерации заболеваемость туберкулезом продолжает оставаться на высоком уровне, несмотря на наметившуюся тенденцию к стабилизации. В 2019 г. зарегистрировано более 60 тыс. новых случаев заболевания и 7536 летальных исходов [1, 2]. Особую и весьма значительную роль в обострении ситуации с туберкулезом играет появление и все большее распространение штаммов микобактерий, устойчивых к лекарственным препаратам. По некоторым данным, в мире около 4% случаев туберкулеза вызваны штаммами с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), а среди ранее леченных больных частота выявления МЛУ-штаммов достигает 40%. В то же время на территории Российской Федерации показатели носят еще более негативный характер. Так, число МЛУ-штаммов среди впервые выявленных случаев достигает 30%, в то время как среди леченых больных превышает в иных регионах 60% [2, 3]. Таким образом, в недалеком будущем современная медицина, лишенная эффективных противотуберкулезных препаратов, может оказаться бессильна перед возрастающей угрозой повсеместного распространения устойчивых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*.

Очевидно, что в сложившейся ситуации весьма актуальны исследования, направленные на решение проблемы быстрой диагностики заболевания, своевременного выявления устойчивых к противотуберкулезным препаратам форм, а также адекватные противоэпидемические мероприятия, ориентированные на предупреждение распространения штаммов микобактерий (в том числе и устойчивых) в человеческой популяции. Большие перспективы и возможности в этом направлении открывают современные достижения молекулярной биологии и биофизики. В частности, принципиально новыми являются разработки в области микрофлюидных технологий и оптических безмаркерных биосенсоров. Использование микрофлюидного безмаркерного биосенсора на поверхностных оптических волнах в одномерном фотонном кристалле (ПВФК-биосенсора) позволяет значительно упростить молекулярную идентификацию патогенов при лабораторной диагностике инфекций, в том числе туберкулеза. ПВФК-биосенсор позволяет анализировать широкий диапазон взаимодействий: от образования различных белок-белковых комплексов до взаимодействия олигонуклеотидов различной

последовательности. Основным преимуществом технологии является прохождение реакций в изолированной зоне минимального объема, что исключает контаминацию, сокращает время анализа, делает удобным процедуру анализа для оператора. Регистрация таких взаимодействий проводится в реальном времени и не требует предварительного мечения целевых биомолекул [4]. В 2020 г. показан мультиплексный потенциал ПВФК-биосенсора с двумерным пространственным разрешением [5]. Таким образом, очевидна актуальность использования данной технологии при работе с возбудителем туберкулеза.

**Цель исследования** — разработка метода идентификации и типирования *M. tuberculosis* с помощью микрофлюидного ПВФК-биосенсора.

## МЕТОДЫ

### Зонды

Коллекцию полногеномных последовательностей для 5721 образца *M. tuberculosis* использовали для подбора зондов, обеспечивающих семейство-специфическое типирование возбудителя туберкулеза. Для сполиготипирования определены специфические спейсерные последовательности DR-региона (direct repeat) в геноме *M. tuberculosis* штамма H37Rv (NCBI Reference Sequence: NC\_000962.3). Основываясь на опубликованных ранее данных [6], определены последовательности зондов, обеспечивающих первичное типирование *M. tuberculosis* по 43 спейсерам DR-региона. В представленной работе на 3'-конец ДНК-зондов добавлены несколько нуклеотидов, позволяющих увеличить сайт гибридизации с одноцепочечной ДНК спейсера до 20 пар оснований. Терминальный 3'-концевой нуклеотид зонда модифицирован биотином для иммобилизации на стрептавидине. Нуклеотидная последовательность полученного ДНК-зонда для детекции 43-го спейсера: 5'-GGAGGTGCAGCA-acgtatac-3'-Biotin. Контроль вторичной структуры одноцепочечного ДНК-зонда и его потенциальной мишени проводился с помощью программы mFold [7].

### Биосенсор

Регистрацию процесса взаимодействий биомолекул на поверхности проводили в реальном времени с помощью микрофлюидного безмаркерного ПВФК-биосенсора «EVA 2.0» (Россия) [4, 8]. Чувствительной поверхностью биосенсора является завершающий слой оксида кремния одномерно-

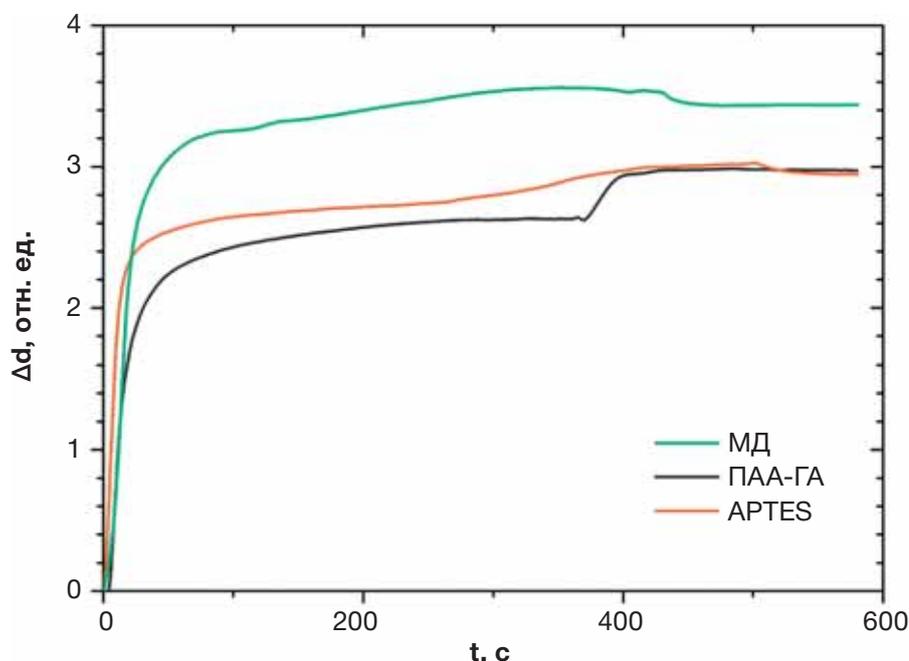
го фотонного кристалла (ОФК). Для модификации поверхности фотонного кристалла использовали водные растворы (3-аминопропил)триэтоксисилана ([3-(Aminopropyl)triethoxysilane], APTES), декстранов *Leuconostoc mesenteroides*, бычьего сывороточного альбумина, полиаллиламина, глутарового альдегида, эпихлоргидрина и стрептавицина в натрий-фосфатном буфере (phosphate-buffered saline, PBS).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Разработан дизайн олигонуклеотидных зондов для детекции возбудителя туберкулеза, подобрана их оптимальная длина для гибридизации с ДНК-мишенью. Для повышения чувствительности детекции в экспериментах с олигонуклеотидными ДНК-мишенями изначально требовалось увеличить сорбционную емкость поверхности фотонного кристалла, что достигалось созданием на его поверхности разветвленной структуры полисахаридов. В настоящей работе использовали декстран с Mw 500 кДа, предварительно химически модифицированный для введения в полимерную цепь доступных функциональных групп для связывания с силанизированной поверхностью ОФК.

Кинетику взаимодействия модельного белка бычьего сывороточного альбумина с модифицированной поверхностью регистрировали на ПВФК-биосенсоре; для сравнения приведены сорбционные кривые для модифицированной двумя способами поверхности ОФК: силанизация APTES и модификация полиаллиламином и глутаровым альдегидом [9] (рис. 1). По сравнению с поверхностью ОФК, модифицированной APTES, сорбционная емкость поверхности с полисахаридом возросла на 20%, что можно объяснить появлением трехмерной разветвленной структуры цепей декстрана.

Были подобраны оптимальные условия модификации поверхности ОФК декстраном, позволяющие достичь большей сорбционной емкости поверхности ОФК для последующей сорбции низкомолекулярных лигандов. На микрофлюидном безмаркерном биосенсоре на ПВФК получены сорбционные кривые детекции олигонуклеотидных ДНК-мишеней, моделирующих уникальные участки генома *M. tuberculosis*. Чувствительность методики определяется соотношением сигнал-шум при регистрации процесса связывания олигонуклеотидов на поверхность ОФК биосенсора. Полученные нами результаты демонстрируют чувствительность на уровне 0,7 пг/мм<sup>2</sup>.

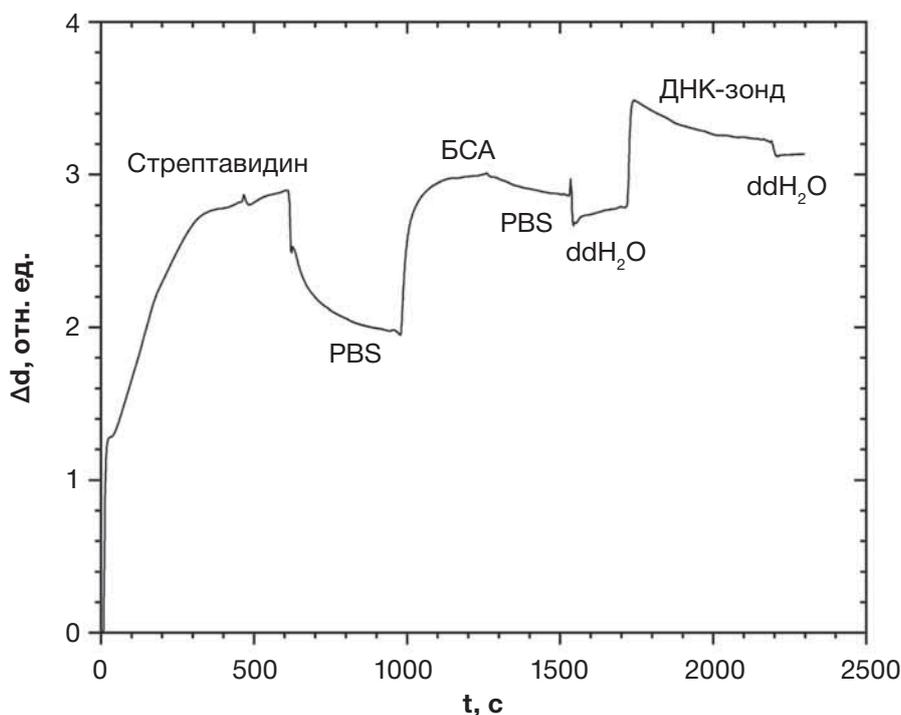


**Рис. 1.** Изменение толщины сорбционного слоя ( $\Delta d$ ) при связывании бычьего сывороточного альбумина с модифицированной поверхностью одномерного фотонного кристалла.

**Fig. 1.** The change in the adsorbed layer thickness ( $\Delta d$ ) upon bovine serum albumin binding to the modified PC surface.

**Примечание.** МД — модифицированный декстран; ПАА — полиаллиламин; ГА — глутаровый альдегид; APTES — (3-аминопропил)триэтоксисилан.

**Note.** МД — modified dextran; ПАА — polyallylamine; ГА — glutaraldehyde; APTES — 3-(Aminopropyl)triethoxysilane.



**Рис. 2.** Регистрация последовательной сорбции стрептавидина и биотинированного ДНК-зонда 5'-GGAGGTGCAGCA-acgtatac-3'-Biotin на модифицированную поверхность фотонного кристалла.

**Fig. 2.** Registration of the sequential adsorption of streptavidin and a biotinylated DNA probe, 5'-GGAGGTGCAGCA-acgtatac-3'-Biotin, on the modified PC surface.

**Примечание.** PBS (phosphate-buffered saline) — натрий-фосфатный буфер; BCA — бычий сывороточный альбумин.

**Note.** PBS — phosphate-buffered saline; BCA — bovine serum albumin.

Для ковалентного связывания биотинилированных олигонуклеотидных ДНК-зондов в реальном времени на поверхности ОФК и последующей регистрации специфического взаимодействия зондов на активированную поверхность ОФК предварительно иммобилизовали стрептавидин. Неспецифические сайты связывания на поверхности ОФК блокировали 0,1 мг/мл раствора бычьего сывороточного альбумина (рис. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день проблема быстрой и ранней диагностики туберкулеза актуальна во всем мире. Активно ведутся работы по выявлению белков микобактерий в крови человека [10]. Однако системный подход к изучению особенностей физиологии микобактерий показал ограниченность таких методов [11]. Нуклеотидные последовательности зондов, отобранные в данном исследовании, соответствуют спейсерам, расположенным между прямыми повторами (DR-регионами) генома *M. tuberculosis*, и обеспечивают достоверное типирование патогена по принадлежности к семейству [6]. Ранее было показано, что метод мультиплекс-

ного биосенсинга на поверхностных волнах ОФК с двумерным пространственным разрешением в реальном времени может быть использован для регистрации процессов связывания антиген-антитело с достаточной чувствительностью [12], в связи с чем в данной работе метод был адаптирован для типирования возбудителя туберкулеза. Предложенный в данной работе способ модификации фотонного кристалла обеспечивает большую адсорбционную емкость поверхности, чем известные из литературных данных [9], и позволяет решить проблему чувствительности, связанную с малым количеством бактерий в биологическом материале. Кроме того, потенциальным решением данной проблемы может стать проведение определенного оптимального количества циклов полимеразной цепной реакции перед детекцией на ПВФК-биосенсоре.

Таким образом, на основании проведенного исследования можно сделать вывод о большом потенциале диагностической системы, основанной на ПВФК-биосенсоре, для экспрессной диагностики и типирования возбудителя туберкулеза.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы выполнен анализ модификации поверхности фотонного кристалла на основе взаимодействия активированной поверхности с функционализированным декстраном *L. mesenteroides*. Разработан метод дизайна зондов и предложена модельная система из олигонуклеотидов для детекции одноцепочечной ДНК возбудителя туберкулеза с помощью микрофлюидного ПВФК-биосенсора. Данный метод модификации и активации рабочей поверхности фотонного кристалла позволяет связывать олигонуклеотиды различной последовательности для дальнейшего применения ПВФК-биосенсора в диагностике.

Предложенный подход позволит в дальнейшем расширить панель диагностических зондов, в том числе для выявления маркеров резистентности. В свою очередь, использование такого биосенсора в диагностике туберкулезной инфекции позволит обеспечить максимально быструю постановку диагноза, определение лекарственной устойчивости штаммов и, соответственно, назначение схемы лечения в максимально короткие сроки.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Басманов Д.В., Беспятых Ю.А. — концепция исследования, написание текста рукописи; Митько Т.В., Шакуров Р.И., Ширшиков Ф.В., Сизова С.В., Алиева Е.В., Конопский В.Н. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors contribution.** Basmanov D.V., Bespyatykh J.A. — study concept, manuscript writing; Mitko T.V., Shakurov R.I., Shirshikov F.V., Sizova S.V., Alieva E.V., Konopsky V.N. — data acquisition and analysis, literature review, manuscript writing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 20-75-10144.

**Funding source.** This work was supported by the Research Foundation Flanders (grant 20-75-10144).

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

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Available from: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
2. Нечаева О.Б. Состояние и перспективы противотуберкулезной службы России в период COVID-19 // *Туберкулез и болезни легких*. 2020. Т. 98, № 12. С. 7–19. [Nechaeva O.B. State and prospects of the anti-tuberculosis service of Russia in the period of COVID-19. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(12):7–19. (In Russ).]
3. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
4. Konopsky VN, Karakouz T, Alieva EV, et al. Photonic crystal biosensor based on optical surface waves. *Sensors*. 2013;13:2566–2578. doi: 10.3390/s130202566
5. Konopsky VN, Mitko TV, Aldarov KG, et al. Photonic crystal surface mode imaging for multiplexed and high-throughput label-free biosensing. *Biosensors and Bioelectronics*. 2020;168:112575. doi: 10.1016/j.bios.2020.112575
6. Bespyatykh JA, Zimenkov DV, Shitikov EA, et al. Spoligotyping of Mycobacterium tuberculosis complex isolates using hydrogel oligonucleotide microarrays. *Infect Genet Evol*. 2014;26:41–46. doi: 10.1016/j.meegid.2014.04.024
7. Zuker M. Mfold web server for nucleic acid folding and hybridization prediction. *Nucleic Acids Res*. 2003;31(13):3406–3415. doi: 10.1093/nar/gkg595
8. Konopsky VN, Alieva EV. Photonic crystal surface waves for optical biosensors. *Anal Chem*. 2007;79:4729–4735. doi: 10.1021/ac070275y
9. Morozova OV, Levchenko OA, Cherpakova ZA, et al. Surface modification with polyallylamines for adhesion of biopolymers and cells. *Int J Adhesion Adhesives*. 2019;92:125–132
10. Castro-Garza J, Garcia-Jacobo P, Rivera-Morales LG, et al. Detection of anti-HspX antibodies and HspX protein in patient sera for the identification of recent latent infection by Mycobacterium tuberculosis. *PLoS One*. 2017;12(8):1–13. doi: 10.1371/journal.pone.0181714
11. Bespyatykh JA, Shitikov EA, Bespyatykh DA, et al. Metabolic changes of Mycobacterium tuberculosis during the anti-tuberculosis therapy. *Pathogens*. 2020;9(2):131. doi: 10.3390/pathogens9020131
12. Басманов Д.В., Митько Т.В., Шакуров Р.И., Беспятых Ю.А. Создание новых микрофлюидных биосенсоров для мультиплексной детекции процесса связывания лигандов в реальном времени // Актуальные проблемы биомедицины-2021: Материалы XXVII Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием. Санкт-Петербург, 2021. С. 296–297. [Basmanov DV, Mitko TV, Shakurov RI, Bespyatykh YuA. Creation of new microfluidic biosensors for multiplex detection of the ligand binding process in real time. In: Actual problems of biomedicine-2021: Materials of the XXVII All-Russian Conference of Young Scientists with International participation. Saint Petersburg; 2021. P. 296–297. (In Russ).]

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Митько Татьяна Владимировна**, аспирант, лаборант-исследователь; адрес: Российская Федерация, 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1А; e-mail: mitko@phystech.edu; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0107-1906>

Соавторы:

**Шакуров Руслан Ильдарович**, м.н.с.; e-mail: ruslan.shakurov@rcpcm.org; eLibrary SPIN: 9576-8093; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5986-0676>

**Ширшиков Фёдор Владимирович**, м.н.с.; e-mail: shirshikov@rcpcm.org; eLibrary SPIN: 9872-2123; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6452-1874>

**Сизова Светлана Викторовна**, к.х.н.; e-mail: sv.sizova@gmail.com; eLibrary SPIN: 4322-1945; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0846-4670>

**Алиева Елена Владимировна**, к.физ.-мат.н., с.н.с.; e-mail: alieva@isan.troitsk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5251-7365>

**Конопский Валерий Николаевич**, к.физ.-мат.н., с.н.с.; e-mail: konopsky@gmail.com; eLibrary SPIN: 3937-8350; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-5172>

**Басманов Дмитрий Викторович**, н.с., e-mail: dmitry.basmanov@rcpcm.org; eLibrary SPIN: 1801-6408; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6620-7360>

**Беспярых Юлия Андреевна**, к.б.н., с.н.с., e-mail: JuliaBes@rcpcm.org; eLibrary SPIN: 6003-9246; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4408-503X>

## AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

**Tatyana V. Mitko**, Graduate Student, laboratory assistant; address: 1a, Malaya Pirogovskaya street, Moscow, 119435, Russia; e-mail: mitko@phystech.edu; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0107-1906>

Co-authors:

**Ruslan I. Shakurov**, Junior Research Associate; e-mail: ruslan.shakurov@rcpcm.org; eLibrary SPIN: 9576-8093; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5986-0676>

**Fedor V. Shirshikov**, Junior Research Associate; e-mail: shirshikov@rcpcm.org; eLibrary SPIN: 9872-2123; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6452-1874>

**Svetlana V. Sizova**, Cand. Sci. (chem.), e-mail: sv.sizova@gmail.com; eLibrary SPIN: 4322-1945; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0846-4670>

**Elena V. Alieva**, PhD; e-mail: alieva@isan.troitsk.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5251-7365>

**Valery N. Konopsky**, PhD; e-mail: konopsky@gmail.com; eLibrary SPIN: 3937-8350; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6114-5172>

**Dmitriy V. Basmanov**, Research Associate; e-mail: dmitry.basmanov@rcpcm.org; eLibrary SPIN: 1801-6408; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6620-7360>

**Julia A. Bespyatykh**, PhD; e-mail: JuliaBes@rcpcm.org; eLibrary SPIN: 6003-9246; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4408-503X>

# БИОХИМИЧЕСКОЕ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СПЕРМЫ МУЖЧИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ ШТАММАМИ *UREAPLASMA UREALYTICUM*

© Д.Л. Луцкий<sup>1,2</sup>, А.М. Луцкая<sup>1,2</sup>, С.В. Выборнов<sup>1,3</sup>, Р.М. Махмудов<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

<sup>2</sup> Лаборатория «ДИАМЕД-экспресс» ООО «РЕПРОДИАМЕД», Астрахань, Российская Федерация

<sup>3</sup> Александрo-Мариинская областная клиническая больница, Астрахань, Российская Федерация

<sup>4</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Роль штаммов *Ureaplasma urealyticum* (UU) в патогенезе мужского бесплодия в настоящее время изучена не полностью. Несмотря на широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов UU, практически отсутствуют данные об их влиянии на морфофункциональные характеристики сперматозоидов и биохимические параметры эякулята. **Цель исследования** — комплексная оценка фертильности сперматозоидов у мужчин, инфицированных антибиотикорезистентными штаммами UU.

**Методы.** Исследована сперма мужчин активного репродуктивного возраста ( $n=4752$ , возраст от 18 до 46 лет, средний возраст  $27,8\pm 4,4$  года). В образцах спермы микробиологическим методом выявляли UU (посев на селективные питательные среды с последующей идентификацией и определением антибиотикочувствительности полученных изолятов). Из исследования исключали сперму мужчин с микст-инфекцией. В качестве контроля использованы образцы эякулятов здоровых фертильных мужчин ( $n=67$ , возраст от 19 до 43 лет, средний возраст  $25,8\pm 5,1$  года). При исследовании эякулята были использованы методики, рекомендованные экспертной группой Всемирной организации здравоохранения. Кроме стандартной спермограммы были выполнены MAR-тесты (IgA, IgG и IgM); проведена оценка степени фрагментации ДНК сперматозоидов и взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой; определена активность акрозина и нейтральной альфа-глюкозидазы; определены уровни цинка, лимонной кислоты, фруктозы и гликоделина. Исследование было выполнено в период с 2018 по 2021 г. **Результаты.** Наиболее часто встречалась резистентность к эритромицину (88,2%), реже к азитромицину (47,0%), тетрациклину (41,7%). Сравнительно редко отмечалась резистентность к доксициклину (7,7%), джозамицину (5,9%) и медирамицину (5,8%). У мужчин, инфицированных антибиотикорезистентными штаммами UU, из показателей стандартной спермограммы наиболее часто наблюдалось нарушение двигательных характеристик сперматозоидов (астенозооспермия) и морфологии сперматозоидов (тератозооспермия). При наличии полирезистентных штаммов UU чаще встречалась высокая степень фрагментация ДНК сперматозоидов (10,03% случаев), чем у пациентов со штаммами UU, не резистентными к антибиотикам (5,92%) или резистентными только к одному антибиотику (6,16%). Нарушение взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой наблюдалось чаще при антибиотикорезистентных, чем нерезистентных штаммах UU (более 12% и менее 4% случаев соответственно). У мужчин, инфицированных антибиотикорезистентными штаммами UU, часто наблюдалось снижение ферментативной активности акрозина (29,71% случаев), причем наиболее часто среди полирезистентных штаммов (40,46%). **Заключение.** Антибиотикорезистентные штаммы UU оказывают негативное влияние на показатели фертильности сперматозоидов, из них наиболее выраженные отрицательные эффекты вызывают полирезистентные штаммы. Рекомендуем определение активности акрозина при выполнении спермограммы для пациентов, инфицированных UU. При наличии полирезистентных штаммов UU целесообразна оценка степени фрагментации ДНК сперматозоидов. Рекомендуем проведение антибиотикограммы перед назначением лечения уреаплазмоза.

**Ключевые слова:** *Ureaplasma urealyticum*; антибиотикорезистентность; сперматозоиды; фертильность; мужское бесплодие.

**Для цитирования:** Луцкий Д.Л., Луцкая А.М., Выборнов С.В., Махмудов Р.М. Биохимическое и морфофункциональное исследование спермы мужчин, инфицированных антибиотикорезистентными штаммами *Ureaplasma urealyticum*. Клиническая практика. 2021;12(2):21–29. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71584>

# A BIOCHEMICAL AND MORPHOFUNCTIONAL STUDY OF THE SPERM OF MEN INFECTED WITH ANTIBIOTIC-RESISTANT STRAINS OF UREAPLASMA

© D.L. Lutsky<sup>1,2</sup>, A.M. Lutskaya<sup>1,2</sup>, S.V. Vybornov<sup>1,3</sup>, R.M. Makhmudov<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

<sup>2</sup> Laboratory «DIAMED-Express» REPRODIAMED, Astrakhan, Russian Federation

<sup>3</sup> Alexander-Mariinsky Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russian Federation

<sup>4</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

**Background:** The role of UU in the pathogenesis of male infertility is currently not fully understood. Despite the widespread occurrence of antibiotic-resistant UU strains, there are virtually no data on their effect on the morphofunctional characteristics of the sperm and the biochemical parameters of the ejaculate.

**Aims:** Comprehensive evaluation of the sperm fertility in men infected with antibiotic-resistant UU strains.

**Methods:** The semen of men of active reproductive age ( $n=4752$ , age from 18 to 46 years, with the average age of  $27.8\pm 4.4$  years) was studied. In the semen samples, UU was detected by the microbiological method (seeding on selective culture media with the subsequent identification and determination of the antibiotic sensitivity of the obtained isolates). The semen from men with mixed infections was excluded from the study. As a control, we used samples of ejaculates from healthy fertile men ( $n=67$ , age from 19 to 43 years, with the average age of  $25.8\pm 5.1$  years). In the study of the ejaculate, the methods recommended by the WHO expert group were used. In addition to the standard spermogram, MAR tests (IgA, IgG and IgM) were performed, the degree of fragmentation of the sperm DNA was evaluated, the interaction of the sperm with hyaluronic acid was evaluated, as well, the activity of acrosine and neutral alpha-glucosidase was measured, the levels of zinc, citric acid, fructose and the level of glycodelin were determined. The study had been carried out between 2018 and 2021. **Results:** The most common resistance was to erythromycin (88.2%), less often — to azithromycin (47.0%), tetracycline (41.7%). The resistance to doxycycline (7.7%), josamycin (5.9%), and medicamycin (5.8%) was relatively rare. In men infected with antibiotic-resistant UU strains, the most frequently observed anomalies of a standard spermogram were those of the motor characteristics of spermatozoa — asthenozoospermia — and those of the spermatozoa's morphology — teratozoospermia. In the presence of polyresistant UU strains, a high degree of the sperm DNA fragmentation was more common (10.03% of cases) in respect to the cases of UU strains not resistant to antibiotics (5.92% of cases) or resistant to only one antibiotic (6.16% of cases). Abnormalities of the spermatozoa's interaction with hyaluronic acid were observed more often (more than 12% of cases) for antibiotic-resistant UU strains than for non-antibiotic-resistant UU strains (less than 4% of cases). In men infected with antibiotic-resistant UU strains, a decrease in the enzymatic activity of acrosin was often observed (29.71% of cases), most frequently among the cases with polyresistant strains (40.46% of cases). **Conclusions:** Antibiotic-resistant UU strains have a negative effect on the sperm fertility, of which the most pronounced negative effects are caused by polyresistant strains. We recommend measuring the acrosin activity when performing a spermogram for patients infected with UU. In the presence of polyresistant UU strains, it is advisable to assess the degree of the sperm DNA fragmentation. We recommend carrying out an antibioticogram before prescribing a treatment for ureaplasmosis.

**Keywords:** *Ureaplasma urealyticum*; antibiotic resistance; spermatozoa; fertility; male infertility.

**For citation:** Lutsky DL, Lutskaya AM, Vybornov SV, Makhmudov RM. A Biochemical and Morphofunctional Study of the Sperm of Men Infected with Antibiotic-resistant Strains of Ureaplasma. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):21–29. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71584>

Submitted 15. 05.2021

Revised 17.06.2021

Published 30.06.2021

## ОБОСНОВАНИЕ

*Ureaplasma urealyticum* (UU) является условно-патогенным микроорганизмом, имеющим широкое распространение, особенно у мужчин и женщин активного репродуктивного возраста, в том числе среди условно здоровых лиц [1–3]. Результаты метаанализа, полученные независимо и в разное вре-

мя учеными из Китая [4] и Ирана [5], убедительно свидетельствуют о неблагоприятном влиянии UU на репродуктивное здоровье мужчин. У мужчин, инфицированных UU, в ряде случаев могут наблюдаться ухудшение параметров эякулята [3, 6], нарушение двигательной активности сперматозоидов [7, 8] и неспецифическое изменение их микрострук-

туры [8], а также нарушение биохимического состава спермоплазмы [3, 7].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [9], в мире неуклонно растет число устойчивых к антибиотикам штаммов микроорганизмов. С началом пандемии COVID-19 ситуация резко усугубилась из-за широкого, но зачастую не вполне обоснованного применения антибиотиков, поэтому не случайно, что в последние годы возрос интерес к антибиотикорезистентным штаммам *UU*, которые стали встречаться все чаще среди клинических изолятов как в России [10], так и в других странах [11–13], в том числе у субфертильных и инфертильных мужчин [14]. Однако, как справедливо отмечает ряд авторов [1, 15], несмотря на проводимые исследования о влиянии *UU* на фертильность мужчин, остается много спорных моментов и нерешенных вопросов. В частности, малоизученным является вопрос влияния антибиотикорезистентных штаммов *UU* на морфофункциональные характеристики сперматозоидов и биохимический состав спермоплазмы.

**Цель исследования** — комплексная оценка фертильности спермы у мужчин, инфицированных антибиотикорезистентными штаммами *UU*.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Нерандомизированное контролируемое ретроспективное исследование.

Исследована сперма мужчин репродуктивного возраста (от 18 до 49 лет).

### Критерии соответствия

В дальнейшее исследование были включены образцы спермы с *UU* в титре  $\geq 10^4$  КОЕ/мл.

Из исследования исключены образцы спермы мужчин с микст-инфекцией.

Оставшиеся образцы были разделены на три опытные группы: группа-АЧ (образцы спермы, инфицированной неантибиотикорезистентными штаммами *UU*), группа-МР (образцы спермы, инфицированные штаммами *UU*, резистентными к одному антибиотику), группа-ПР (образцы спермы, инфицированные полирезистентными штаммами *UU*).

Контрольная группа (группа-К) включала образцы спермы здоровых мужчин с подтвержденной фертильностью, у которых параметры спермограммы соответствовали нормативным значениям, рекомендованным ВОЗ [16] (табл. 1).

## Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2018 по 2021 г.

Для исследования в сперме *UU* и определения антибиотикорезистентности использовали коммерческий набор транспортной среды «Микоплазма-Т» и коммерческий набор для одноэтапного обнаружения, идентификации, оценки титра и определения чувствительности *UU* к 12 антибиотикам «Уреаплазма АЧ-12» (ОНТ ФГУН НИИЭМ им. Пастера Роспотребнадзора, Россия).

Стандартную спермограмму выполняли строго по протоколу ВОЗ [16]. Определение лейкоцитов в эякулятах проводили одноступенчатым методом окраски на пероксидазу с бензидином при помощи

Таблица 1 / Table 1

### Референсные значения показателей эякулята / Reference values of the ejaculate parameters

Характеристики эякулята	Уровень
Объем, мл	>1,5
Общее количество сперматозоидов, $\times 10^6$	>39,0
Концентрация сперматозоидов, $\times 10^6$ /мл	>15,0
Общая подвижность сперматозоидов, %	>40,0
Прогрессивно подвижные сперматозоиды (категории a+b), %	>32,0
Живые сперматозоиды, %	>58,0
НOS-тест, %	>58,0
Нормальные формы сперматозоидов, %	>4,0
pH	$\geq 7,2$
Лейкоциты, $\times 10^6$ /мл	<1,0
Неспецифическая агрегация сперматозоидов	Отсутствует
Агглютинация сперматозоидов	Отсутствует
MAR-тест, %	<50,0
IBD-тест, %	<50,0
HBA-тест, %	>80,0
SDF-тест, %	<15,0
Лимонная кислота, мг/эякулят	>10,0
Цинк, мкг/эякулят	>150,0
Фруктоза, мг/эякулят	>2,4
Нейтральная альфа-глюкозидаза, мМЕ/эякулят	>20,0
Акрозин, мкМЕ/ $10^6$ сперматозоидов	от 50,0 до 250,0
Гликоделин-S, мкг/мл	от 20,0 до 200,0

коммерческого набора LeucoScreen (FertiPro, Бельгия). Для оценки жизнеспособности сперматозоидов проводили витальное окрашивание с использованием эозина и нигрозина (коммерческий набор VitalScreen, FertiPro, Бельгия), а также тест на гипосмотическое набухание сперматозоидов (коммерческий набор HOS-test, FertiPro, Бельгия).

Выполнение MAR-теста проводили в соответствии с рекомендациями ВОЗ [16] с использованием коммерческих наборов SpermMar IgA и SpermMar IgG (FertiPro, Бельгия) и коммерческого набора ImmunoSpheres Anti-IgM (Bioscreen Inc., США).

Определение уровня цинка в спермоплазме в соответствии с рекомендациями ВОЗ [16] проводили спектрофотометрическим методом с использованием коммерческого набора Zinc Sp-DAC. Lq (DAC-SpectroMed s.r.l., Республика Молдова) с 2-(5-нитро-2-пиридилазо)-5-(N-пропил-N-сульфопропиламино)-фенолом (нитро-PAPS) в качестве хромогена. Оптическую плотность определяли при длине волны 570 нм.

Определение в спермоплазме уровня лимонной кислоты проводили стандартным спектрофотометрическим методом с использованием коммерческого набора Citric Acid Test (FertiPro, Бельгия). Оптическую плотность определяли при длине волны 405 нм.

Определение в спермоплазме уровня фруктозы проводили спектрофотометрическим методом в соответствии с рекомендациями ВОЗ [16] с использованием коммерческого набора Fructose Test (FertiPro, Бельгия). Оптическую плотность определяли при длине волны 492 нм.

Активность нейтральной  $\alpha$ -глюкозидазы определяли спектрофотометрическим методом [16] с *p*-нитрофенил- $\alpha$ -D-глюкопиранозидом в качестве субстрата. Для исследования использовали коммерческий набор EpiScreen Plus (FertiPro, Бельгия). Оптическую плотность определяли при длине волны 405 нм.

Для определения степени фрагментации ДНК сперматозоидов оценивали дисперсию хроматина [17]. В работе использовали коммерческий набор GoldCyto DNA (Guangzhou Jinsaito Trading, Китай).

Тест на связывание сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (HBA-тест) проводили на слайдах с иммобилизованной гиалуроновой кислотой по стандартной методике [18, 19] с использованием коммерческого набора HBA Assay (Biocoat Inc., США).

Активность акрозина определяли стандартным спектрофотометрическим методом с *N*- $\alpha$ -бензоил-DL-аргенин-*p*-нитроанидидом (BAPNA) в качестве субстрата [20] с использованием коммерческого набора AcroScreen (Bioscreen Inc., США). Оптическую плотность определяли при длине волны 405 нм.

Определение гликоделина в спермоплазме проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа в «сэндвич»-модификации с использованием коммерческого набора «АМГФ Фертитест-М» (Диатекс-ЭМ, Россия).

### Статистический анализ

Для выполнения статистического анализа был использован программный пакет MedCalc Ver.19.7 (MedCalc Software Ltd., Бельгия). Непрерывные и категориальные переменные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение. Для сравнения количественных характеристик был использован *U*-критерий Манна-Уитни. В качестве порогового уровня статистической значимости было принято значение  $p < 0,01$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

В работе была исследована сперма мужчин ( $n=4752$ ) в возрасте от 18 до 46 (средний возраст  $27,8 \pm 4,4$ ) лет. В качестве контроля использованы образцы эякулятов здоровых фертильных мужчин ( $n=67$ ) в возрасте от 19 до 43 (средний возраст  $25,8 \pm 5,1$ ) лет.

После микробиологического исследования спермы было установлено, что *UU* в титре  $10^4$  КОЕ/мл и более встречалась в 33,8% образцов. В соответствии с критериями исключения для дальнейшего исследования были оставлены только образцы эякулятов мужчин с моноинфекцией *UU*; случаи микст-инфекции в настоящей работе не учитывались (табл. 2).

### Основные результаты исследования

Определение чувствительности к антибиотикам позволило установить, что наиболее часто среди выделенных штаммов *UU* встречалась резистентность к эритромицину (почти 90% случаев). Высокая частота встречаемости (от 20 до 50% случаев) устойчивых штаммов *UU* была отмечена и для ряда других антибиотиков (тетрацилин, кларитромицин, рокситромицин, азитромицин, офлоксацин, спарфлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин).

Таблица 2 / Table 2

## Объекты исследования / Objects of the study

Общее количество образцов спермы:  $n=4752$ 

Образцы, соответствующие критериям включения ( <i>UU</i> в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл): $n=1890$
Образцы, соответствующие критериям исключения (случаи микст-инфекции): $n=657$
Исследованные образцы спермы (моноинфекция <i>UU</i> ): $n=1233$

**Примечание.** *UU* — *Ureaplasma urealyticum*.

Сравнительно редко (менее 10% случаев) отмечалась резистентность *UU* к медикамину, джозамицину и доксициклину (табл. 3).

После выполнения антибиотикограммы образцы спермы в соответствии с дизайном исследования

были разделены на три опытные и одну контрольную группу (табл. 4).

Для всех групп, включая контрольную, было выполнено комплексное исследование спермы для определения частоты встречаемости откло-

Таблица 3 / Table 3

Частота встречаемости резистентности к антибиотикам среди изолятов *UU*  
в исследованных образцах спермы /  
Frequency of antibiotic resistance occurrence among *UU* isolates in the studied sperm samples

Тестируемые антибиотики			Антибиотикорезистентные изоляты <i>UU</i> , %
Группа	Подгруппа / поколение	Международное непатентованное название	
Тетрациклины	Природный	Тетрациклин	41,7
	Полусинтетический	Доксициклин	8,7
Макролиды	14-членный / 1-е	Эритромицин	88,2
		Кларитромицин	23,5
	14-членный / 2-е	Рокситромицин	35,3
		Азитромицин	47,0
	16-членный / 2-е	Мидекамицин	5,8
		Джозамицин	5,9
Фторхинолоны	2-е поколение	Офлоксацин	29,4
		Спарфлоксацин	36,8
	3-е поколение	Левифлоксацин	34,4
		4-е поколение	Моксифлоксацин

**Примечание.** *UU* — *Ureaplasma urealyticum*.

Таблица 4 / Table 4

Характеристики опытных групп и группы контроля /  
Characteristics of the experimental groups and the control group

Название группы	Количество образцов спермы, $n$	Возрастной состав группы, лет
Группа-АЧ	169	26,2 $\pm$ 5,0 (от 19 до 42)
Группа-МР	276	27,4 $\pm$ 4,6 (от 18 до 46)
Группа-ПР	788	28,2 $\pm$ 4,4 (от 19 до 46)
Группа-К	67	25,8 $\pm$ 5,1 (от 19 до 43)

**Примечание.** Здесь и для табл. 5: Группа-АЧ — образцы спермы, инфицированной штаммами *UU*, не резистентными к антибиотикам; Группа-МР — образцы спермы, инфицированные штаммами *UU*, резистентными к одному антибиотику; Группа-ПР — образцы спермы, инфицированные полирезистентными штаммами *UU*; Группа-К — образцы спермы здоровых мужчин с подтвержденной фертильностью, *UU* — *Ureaplasma urealyticum*.

**Note.** Here for tab. 5: Группа-АЧ — sperm samples infected with strains of the *UU*, is not resistant to antibiotics; Группа-МР — sperm samples infected with strains of *UU*-resistant one the antibiotic; Группа-ПР — sperm samples infected with multidrug resistant strains of *UU*; Группа-К — sperm samples of healthy men with proven fertility, *UU* — *Ureaplasma urealyticum*.

нений оцениваемых параметров от нормативных значений.

Как видно из данных табл. 5, при инфицировании антибиотикорезистентными штаммами *UU* (по сравнению со штаммами *UU*, не резистентными к антибиотикам) чаще наблюдается нарушение двигательных характеристик сперматозоидов (астенозооспермия), а также почти в 2 раза чаще отмечается нарушение морфологического строения сперматозоидов (тератозооспермия).

Следует отметить, что концентрация и общее количество сперматозоидов в эякуляте не были ассоциированы с антибиотикорезистентностью *UU*.

При определении антиспермальных антител на поверхности сперматозоидов (MAR- и IBD-тест) при инфицировании антибиотикорезистентными штаммами *UU* (по сравнению со штаммами *UU*, не резистентными к антибиотикам) отмечалось повышение частоты встречаемости IgA и IgG, но не IgM (см. табл. 5).

Нарушение взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой (HBA-тест) чаще наблюдалось в присутствии антибиотикорезистентных штаммов *UU* (более 12% случаев), чем в присутствии штаммов *UU*, чувствительных к антибиотикам (менее 4% случаев).

Таблица 5 / Table 5

**Частота встречаемости нарушений параметров качества спермы у мужчин, инфицированных *UU* с разной чувствительностью к антибиотикам / Frequency of abnormalities in the parameters of the sperm quality in men infected with *UU* with different sensitivity to antibiotics**

Характеристики спермы	Частота отклонения от нормативного значения, %			
	Группа-К	Группа-АЧ	Группа-МР	Группа-ПР
Объем, мл	1,49	7,69	7,61	7,87
Общее количество сперматозоидов, $\times 10^6$	0	7,10	7,25	7,49
Концентрация сперматозоидов, $\times 10^6$ /мл	0	5,92	6,88	6,85
Общая подвижность сперматозоидов, %	0	8,28	23,55*	27,66*
Прогрессивно подвижные сперматозоиды (категории a+b), %	0	17,16	26,09*	29,44*
НОС-тест (жизнеспособность), %	0	5,33	6,16	5,71
Нормальные формы сперматозоидов, %	0	15,38	31,88*	35,03*
pH	2,99	4,73	6,16	6,35
Лейкоциты, $\times 10^6$ /мл	0	24,26	23,19	25,63
Неспецифическая агрегация сперматозоидов	4,48	13,02	12,68	16,75
Агглютинация сперматозоидов	1,49	10,06	13,41	14,97
MAR-тест (IBD-тест) IgA, %	0	5,33	17,39*	17,89*
MAR-тест (IBD-тест) IgG, %	0	7,1	13,04*	13,58*
MAR-тест (IBD-тест) IgM, %	0	1,18	1,81	1,90
HBA-тест, %	0	3,55	12,32*	12,44*
SDF-тест, %	0	5,92	6,16	10,03*#
Лимонная кислота, мг/эякулят	0	4,14	5,43	7,71
Цинк, мкг/эякулят	0	4,73	5,07	5,08
Фруктоза, мг/эякулят	0	3,55	3,99	4,31
Нейтральная альфа-глюкозидаза, мМЕ/эякулят	0	1,18	1,45	1,52
Акрозин, мкМЕ/ $10^6$ сперматозоидов	0	11,83	29,71*	40,36*#
Гликоделин-S, мкг/мл	0	1,78	1,81	1,90

**Примечание.** \* Различия достоверны с группой-АЧ; # различия достоверны с группой-МР. Для всех групп (АЧ, МР, ПР) различия достоверны с группой контроля (К).

**Note.** Differences are significant with the group-AS (Группа-АЧ); # differences are significant with the group-MR (Группа-МР). For all groups (АЧ, МР, ПР) the differences are significant with the control group (К).

При инфицировании *UU* повышается вероятность нарушения целостности ДНК сперматозоидов. Наиболее часто (более 10% случаев) фрагментация ДНК сперматозоидов наблюдается при инфицировании полирезистентными штаммами *UU* (см. табл. 5).

Снижение активности акрозина при инфицировании штаммами *UU*, не резистентными к антибиотикам, наблюдалось у каждого десятого пациента. Если штамм *UU* был устойчив к действию одного антибиотика, то низкая активность акрозина встречалась уже у 3 из 10 пациентов, а при полирезистентных штаммах — у 4 из 10 пациентов.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Профиль антибиотикограммы изолятов *UU* в целом согласуется с данными как российских [10, 21], так и зарубежных [11–13] авторов, например низкая частота встречаемости устойчивости к доксицилину, мидекамицину и джозамицину. Однако нами были отмечены и особенности, в частности высокая частота встречаемости изолятов *UU*, устойчивых к эритромицину, тетрациклину, азитромицину. И если тенденция к росту распространенности *UU*, генетически устойчивых к эритромицину и тетрациклину, в литературе описывается [21], то высокая частота встречаемости изолятов *UU*, устойчивых к азитромицину, вероятно, является региональной особенностью.

Комплексное исследование спермы мужчин, инфицированных *UU*, подтвердило неблагоприятное влияние этого патогена на морфофункциональное состояние сперматозоидов и их биохимическое микроокружение, что согласуется с ранее полученными данными [2–7].

Многие авторы отмечают нарушение подвижности и морфологии сперматозоидов при уреоплазмозе [4, 5, 7]. Часто встречающееся нарушение двигательных характеристик сперматозоидов, вероятно, обусловлено микроструктурными повреждениями двигательного аппарата сперматозоидов (гипертрофия митохондрий, деструкция крист, нарушение спиральной упаковки митохондрий и др.), наблюдаемыми у мужчин, инфицированных *UU* [8]. Возможно также нарушение подвижности за счет прямого связывания *UU* со сперматозоидами [15], при этом антибиотикорезистентные штаммы *UU*, по полученным нами данным, были чаще ассоциированы с нарушением двигательной активности и морфологии сперматозоидов.

Нарушения процесса взаимодействия сперматозоидов с гиалуроновой кислотой, особенно часто наблюдаемое при инфицировании антибиотикорезистентными штаммами *UU*, могут быть обусловлены как прямым связыванием *UU* с поверхностью сперматозоидов [15], так и блокировкой рецепторов связывания с гиалуроновой кислотой кросс-реактивными антителами, которые могут вырабатываться на антигены *UU*, например уреазный комплекс UreG и кросс-антигены поверхностной мембраны сперматозоидов [22]. Продукция подобных кросс-реактивных антител, представляющих собой, по сути, антиспермальные антитела, согласуется с отмеченным нами увеличением частоты положительных MAR- и IBD-тестов, позволяющих выявлять антиспермальные антитела на поверхности сперматозоидов.

У мужчин, инфицированных *UU*, увеличивалась частота выявления сперматозоидов с повреждением ДНК. Мы полагаем, что причиной этого может являться продукция *UU*-токсичных метаболитов, способных повреждать мембраны сперматозоидов и вызывать фрагментацию ДНК [23], хотя не исключены и другие механизмы повреждения, что требует дополнительного исследования.

Известно, что при уреоплазмозе может вдвое снижаться экспрессия поверхностного белка P34H и активность гиалуронидазы [15], что нарушает нормальную акросомальную реакцию и пенетрацию сперматозоидами *zona pellucida* (блестящая оболочка, оолема). Наблюдаемое нами снижение активности акрозина, наиболее выраженное при инфицировании полирезистентными к антибиотикам штаммами *UU*, вероятно, может являться еще одним звеном в процессе нарушения акросомальной реакции при уреоплазмозе.

Отдельно отметим, что высокая частота встречаемости антибиотикорезистентных штаммов *UU*, способных оказывать повреждающее воздействие на сперматозоиды и нарушать биохимический состав спермоплазмы, при том что используемые для лечения уреоплазмоза антибиотики и сами способны оказывать токсическое воздействие на сперматогенез [24], требует особого внимания при назначении антибиотикотерапии.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, антибиотикорезистентные штаммы *UU* оказывают негативное влияние на показатели фертильности сперматозоидов, из них наиболее

выраженные отрицательные эффекты вызывают полирезистентные штаммы. Определение активности акрозина можно рекомендовать в качестве дополнительного теста при выполнении спермограммы для пациентов, инфицированных *UU*. При наличии полирезистентных штаммов *UU* целесообразна оценка степени фрагментации ДНК сперматозоидов.

Считаем необходимым рекомендовать проведение антибиотикограммы перед назначением лечения уреоплазмоза с целью повышения эффективности химиотерапии и снижения ее токсического влияния на сперматогенез.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Луцкий Д.Л., Луцкая А.М. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Луцкая А.М., Выборнов С.В., Махмудов Р.М. — сбор и обработка материала; Луцкий Д.Л., Махмудов Р.М. — статистический анализ данных; Луцкий Д.Л., Выборнов С.В. — редактирование. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors contribution.** Lutsky D.L., Lutskaya A.M. — concept and design of the study, writing the text; Lutskaya A.M., Vybornov S.V., Mahmudov R.M. — collection and processing of the material; Lutsky D.L., Mahmudov R.M. — statistical data analysis; Lutsky D.L., Vybornov S.V. — editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ковалык В.П., Владимирова Е.В., Рубашева Т.В., Сирмайс Н.С. Клиническое значение уреоплазм в урогенитальной патологии // *Клиническая практика*. 2019. Т. 10, № 1. С. 81–87. [Kovalyk VP, Vladimirova EV, Rubasheva TV, Sirmays NS. Clinical significance of ureaplasmas in urogenital pathology. *Journal of Clinical Practice*. 2019;10(1):81–87. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract10181-87
2. Савзиханов Р.Т., Алибеков М.М. Клиническое значение биоваров уреоплазм в практике уролога // *Вестник урологии*. 2020. Т. 8, № 2. С. 37–42. [Savzikhanov RT, Alibekov MM. The clinical significance of ureaplasma biovars in the practice of a urologist. *Herald of Urology*. 2020;8(2):37–42. (In Russ).] doi: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-37-42
3. Луцкий Д.Л., Луцкая А.М., Махмудов Р.М. Исследование эякулята и его компонентов в диагностике воспалительных заболеваний мужской репродуктивной системы: клеточный состав, патогены // *Проблемы репродукции*. 2011. Т. 17, № 5. С. 77–82. [Lutsky DL, Lutsky AM, Mahmudov RM. The study of ejaculate and its components in the diagnosis of inflammatory diseases of the male reproductive system: cellular composition, pathogens. *Problems of Reproduction*. 2011;17(5):77–82. (In Russ).]
4. Huang C, Zhu HL, Xu KR, et al. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. *Andrology*. 2015;3(5):809–816. doi: 10.1111/andr.12078
5. Moridi K, Hemmaty M, Azimian A, et al. Epidemiology of genital infections caused by *Mycoplasma hominis*, *M. genitalium* and *Ureaplasma urealyticum* in Iran; a systematic review and meta-analysis study (2000–2019). *BMC Public Health*. 2020;20(1):1020. doi: 10.1186/s12889-020-08962-5
6. Zhang QF, Zhang YJ, Wang S, et al. The effect of screening and treatment of *Ureaplasma urealyticum* infection on semen parameters in asymptomatic leukocytospermia: a case-control study. *BMC Urol*. 2020;20(1):165. doi: 10.1186/s12894-020-00742-y
7. Zhou YH, Ma HX, Shi XX, Liu Y. *Ureaplasma* spp. in male infertility and its relationship with semen quality and seminal plasma components. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. 2018;51(6):778–783. doi: 10.1016/j.jmii.2016.09.004
8. Черешнев В.А., Пичугова С.В., Тулакина Л.Г., и др. Морфофункциональные изменения сперматозоидов при урогенитальной инфекции // *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2013. Т. 44, № 2. С. 88–92. [Chereshnev VA, Pichugova SV, Tulakina LG, et al. Morphofunctional changes of spermatozoa in urogenital infection. *Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2013;44(2):88–92. (In Russ).]
9. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2021. Geneva: WHO Press; 2021. 167 p.
10. Колесникова Е.А., Бруснигина Н.Ф., Ефимов Е.И. Оценка распространенности антибиотикорезистентных штаммов генитальных микоплазм, выделенных у мужчин с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018. Т. 2, № 1. С. 4–7. [Kolesnikova EA, Brusnigina SF, Efimov EI. Evaluation of the prevalence of antibiotic-resistant strains of genital mycoplasmas isolated in men with inflammatory diseases of the urogenital tract. *RMJ. Medical Review*. 2018;2(1):4–7. (In Russ).]
11. Schneider SC, Tinguely R, Droz S, et al. Antibiotic susceptibility and sequence type distribution of *Ureaplasma* species isolated from genital samples in Switzerland. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015;59(10):6026–6031. doi: 10.1128/AAC.00895-15
12. Fernández J, Karau MJ, Cunningham SA, et al. Antimicrobial susceptibility and clonality of clinical ureaplasma isolates in the United States. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2016;60(8):4793–4798. doi: 10.1128/AAC.00671-16
13. Dumke R. Antimicrobial resistance in clinical isolates of *Ureaplasma* spp. from samples in Germany. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2021;65(5):e02342–20. doi: 10.1128/AAC.02342-20

14. Zhao L, Liu A, Li R, Zhao S. Antimicrobial resistance, genetic characterization, and molecular epidemiology of *Ureaplasma* species in males with infertility. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(11):2177–2183. doi: 10.1007/s10096-020-03969-7
15. Beeton ML, Payne MS, Jones L. The role of *Ureaplasma* spp. in the development of nongonococcal urethritis and infertility among men. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4):e00137-18. doi: 10.1128/CMR.00137-18
16. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva: WHO Press; 2010. 271 p.
17. Fernández JL, Muriel L, Goyanes V, et al. Simple determination of human sperm DNA fragmentation with an improved sperm chromatin dispersion test. *Fertility and Sterility*. 2005;84(4):833–842. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.089
18. Ye H, Huang GN, Gao Y, Liu DY. Relationship between human sperm-hyaluronan binding assay and fertilization rate in conventional in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2006;21(6):1545–1550. doi: 10.1093/humrep/del008
19. Huszar G, Ozenci CC, Cayli S, et al. Hyaluronic acid binding by human sperm indicates cellular maturity, viability, and unreacted acrosomal status. *Fertility and Sterility*. 2003;79(3):1616–1624. doi: 10.1016/S0015-0282(03)00402-3
20. Cui YH, Zhao RL, Wang Q, Zhang ZY. Determination of sperm acrosin activity for evaluation of male fertility. *Asian J Androl*. 2000;2(3):229–232.
21. Кондратьева Ю.С., Неймарк А.И. Урогенитальные инфекции и заболевания мочеполовой системы. Москва: Е-ното, 2017. 216 с. [Kondratieva JuS, Neymark AI. Urogenital infections and diseases of the genitourinary system. Moscow: E-noto; 2017. 216 p. (In Russ).]
22. Shi J, Yang Z, Wang M, et al. Screening of an antigen target for immunocontraceptives from crossreactive antigens between human sperm and *Ureaplasma urealyticum*. *Infect Immun*. 2007;75(4):2004–2011. doi: 10.1128/IAI.01171-06
23. Zhang Q, Xiao Y, Zhuang W, et al. Effects of biovar I and biovar II of *Ureaplasma urealyticum* on sperm parameters, lipid peroxidation, and deoxyribonucleic acid damage in male infertility. *Urology*. 2014;84(1):87–92. doi: 10.1016/j.urology.2014.04.014
24. Ших Е.В., Махова А.А., Мандыч Д.В. Влияние лекарственных средств на мужскую фертильность. Москва: ГЭОТАР-медиа, 2018. 128 с. [Shikh EV, Makhova AA, Mandych DV. The effect of medicines on male fertility. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 128 p. (In Russ).]

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Луцкий Дмитрий Леонидович**, д.м.н., доцент;  
адрес: Российская Федерация, 414056, Астрахань,  
ул. Татищева, д. 17-45; e-mail: dmitry.lutsky@bk.ru;  
eLibrary SPIN: 8826-1441;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1412-3322>

Соавторы:

**Луцкая Аделя Мукминовна**, к.м.н.;  
e-mail: amm80@bk.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7094-6331>

**Выборнов Сергей Владимирович**, к.м.н.;  
e-mail: andro\_vibir@bk.ru; eLibrary SPIN: 6572-1798;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8584-5533>

**Махмудов Рамиль Мукминович**;  
e-mail: ramilmahmudov@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8565-4788>

**AUTHORS INFO**

The author responsible for the correspondence:

**Dmitry L. Lutsky**, MD, Dr. Sci. (Med.), Assitant Professor;  
address: 17-45 Tatishcheva street, 414056 Astrakhan,  
Russia; e-mail: dmitry.lutsky@bk.ru;  
eLibrary SPIN: 8826-1441;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1412-3322>

Co-authors:

**Adelya M. Lutskaya**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: amm80@bk.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7094-6331>

**Sergey V. Vybornov**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: andro\_vibir@bk.ru; eLibrary SPIN: 6572-1798;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8584-5533>

**Ramil M. Mahmudov**,  
e-mail: ramilmahmudov@mail.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8565-4788>

# ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОБИЛЬНОГО МИКРОФОКУСНОГО РЕНТГЕНОВСКОГО КОМПЛЕКСА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ПАТОЛОГИИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

© А.В. Алхазишвили<sup>1</sup>, Ю.Н. Потрахов<sup>2</sup>, А.С. Мисюрин<sup>1</sup>, А.В. Водоватов<sup>3</sup>, А.Ю. Скрипник<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет ЛЭТИ имени В.И. Ульянова (Ленина), Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт радиационной гигиены имени профессора П.В. Рамзаева, Санкт-Петербург, Российская Федерация

**Обоснование.** В неонатологической клинической практике большое значение имеет мобильность применяемых рентгеновских систем, а также высокое качество получаемых изображений. В этой связи большую роль играет разработка и клиническое применение приборов, обладающих подобными качествами. **Цель исследования** — определить диагностические возможности мобильного микрофокусного рентгеновского комплекса (ММРК) для выполнения рентгенодиагностических исследований недоношенным новорожденным. **Методы.** На базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова) проведено 156 исследований недоношенных новорожденных, из них 139 исследований органов грудной клетки и 17 — органов брюшной полости. Применялась методика микрофокусной рентгенографии в условиях проекционного увеличения рентгеновского изображения с уменьшенным кожно-фокусным расстоянием. Снимки сравнивали с аналогичными, полученными при использовании традиционного рентгеновского оборудования. **Результаты.** Изображения, полученные при помощи ММРК, имели качество, необходимое для диагностики патологических изменений органов грудной клетки и брюшной полости у новорожденных недоношенных детей. Качество полученных снимков было аналогично полученным при применении традиционного рентгеновского оборудования. Получены расчетные данные о значениях лучевой нагрузки, которые при максимальных значениях напряжения, тока и времени экспозиции не превышали 0,02 мЗв, что соответствует пренебрежимо малому радиационному риску. **Заключение.** Метод микрофокусной рентгенографии позволяет выполнять диагностические исследования высокого качества новорожденным детям, особенно в условиях проекционного увеличения изображения. Применение ММРК позволяет снизить лучевую нагрузку, повысить мобильность и удобство использования рентгеновского оборудования непосредственно в отделении реанимации и интенсивной терапии по сравнению с известными мобильными системами для цифровой рентгенографии. Использование метода микрофокусной рентгенографии в условиях проекционного увеличения рентгеновского изображения как первого опыта клинического применения мобильного цифрового рентгеновского комплекса для целей неонатологии и педиатрии признано успешным. Таким образом, с применением данной методики в клинической практике возможно усовершенствование тактики ведения недоношенных новорожденных.

**Ключевые слова:** микрофокусная рентгенография; рентгенодиагностика; недоношенные новорожденные.

**Для цитирования:** Алхазишвили А.В., Потрахов Ю.Н., Мисюрин А.С., Водоватов А.В., Скрипник А.Ю. Использование мобильного микрофокусного рентгеновского комплекса для диагностики патологии недоношенных новорожденных. *Клиническая практика*. 2021;12(2):30–38. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract65148>

Поступила 16.04.2021

Принята 11.06.2021

Опубликована 30.06.2021

## ОБОСНОВАНИЕ

Главным источником медицинского облучения являются рентгенологические обследования как

неотъемлемая часть курации пациентов [1]. Исключение подобного воздействия в современных условиях доказательной медицины невозможно [1].

## A MOBILE MICROFOCAL X-RAY DIAGNOSTIC COMPLEX IN THE IMAGING OF PREMATURE NEWBORNS

© A.V. Alkhazishvili<sup>1</sup>, Yu.N. Potrakhov<sup>2</sup>, A.S. Misyurin<sup>1</sup>, A.V. Vodovатов<sup>3</sup>, A.Yu. Skripnik<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint Petersburg Electrotechnical University LETI, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> Saint-Petersburg Research Institute of Radiation Hygiene after Professor P.V. Ramzaev, Saint Petersburg, Russian Federation

**Background:** In the modern clinical practice, providing fast, mobile and high-quality bedside X-ray imaging is important for managing newborn children. Thus, the development of new devices with all these features and their clinical application are of considerable significance. **Aims:** Estimation of the diagnostic capabilities of a microfocal X-ray diagnostic complex for the imaging of premature newborns. **Methods:** The study was performed at the facilities of Almazov National Medical Research Centre. The study included X-ray examinations of 156 premature newborns using the method of microfocus radiography: 139 X-ray images of the chest, 17 X-ray images of the abdomen. The imaging was performed using the projection magnification technique with a patient positioned close to the X-ray source. **Results:** The microfocal X-ray images showed the necessary quality for the diagnosis of pathological changes in the chest and abdomen in infants. The patient dose estimation was based on the radiation output of the X-ray unit and the tube current-time product. For the maximum values of the tube voltage, tube current and exposure time, the effective doses did not exceed 0.02 mSv, corresponding to the “negligible” radiation risk category. **Conclusions:** Microfocal radiography allows performing informative X-ray examinations of premature newborns, especially using the projection magnification technique. The use of a microfocal X-ray diagnostic complex allows reducing patient doses, increasing the mobility and usability of the X-ray equipment. The first experience of clinical application of microfocal radiography in neonatology and pediatrics with the projection magnification of an X-ray image was found successful. The implementation of this device in pediatric clinical practice will optimize the tactics of managing premature newborns.

**Keywords:** microfocal radiography; X-ray diagnostics; premature newborns.

**For citation:** Alkhazishvili AV, Potrakhov YuN, Misyurin AS, Vodovатов AV, Skripnik AYu. A Mobile Microfocal X-Ray Diagnostic Complex in the Imaging of Premature Newborns. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):30–38. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract65148>

Submitted 16.04.2021

Revised 11.06.2021

Published 30.06.2021

Оснащение рентгенодиагностической службы должно соответствовать современным стандартам для сохранения компромисса между необходимостью получить максимально информативные данные, полезные для врачей клинических специальностей, и минимизацией ионизирующего облучения, неблагоприятно влияющего на пациента [2].

Разработанная отечественная технология микрофокусной рентгенографии в медицине становится особенно актуальной методикой. Она обладает техническими характеристиками, которые позволяют снизить лучевую нагрузку в десятки раз. Это важно, в частности, для исследований у детей, особенно новорожденных, вследствие их повышенной восприимчивости к ионизирующему излучению. Современные эргономичные образцы микрофокусных рентгеновских аппаратов отечественного производства позволяют полноценно

выполнять исследования у новорожденных и отвечают всем запросам врачей-рентгенологов и других клинических специальностей [2].

В клинической практике врачей-неонатологов большое значение имеют дополнительные методы обследования, в частности рентгенологические. Наиболее важным является максимально быстрое и полноценное исследование, в частности такое, какое может быть выполнено непосредственно у постели больного (в ряде случаев транспортировка новорожденного или недоношенного ребенка за пределы палаты или бокса недопустима либо связана с рядом трудностей). В этих условиях необходимо применение мобильных визуализационных систем.

Долгое время под мобильными системами визуализации понимали рентгеновский аппарат, расположенный вне медицинской организации, затем

подобные комплексы приобрели статус аппаратов для использования в неспециализированных условиях, включая палаты и реанимационные залы. На сегодняшний день данное понятие чаще всего характеризует относительно крупногабаритный рентгеновский аппарат, тем не менее перемещаемый по этажам и палатам внутри здания медицинской организации.

Ранее рентгеновское изображение получали при помощи аналоговых методов визуализации, но к началу XXI века стали переходить на цифровой формат рентгеновских изображений [1].

Медицинское сообщество на современном этапе получило возможность выполнять полноценные исследования при помощи метода цифровой микрофокусной рентгенографии, при этом удалось снизить лучевую нагрузку, значимо уменьшить вес и габариты оборудования, необходимого для выполнения исследования, а также принципиально сократить время получения результатов исследования [2, 3].

Разработка методики микрофокусной рентгенографии была начата еще в конце XX века. По данным ряда исследований [2–8], в настоящее время методика уже приобрела широкое распространение в стоматологии, ревматологии и травматологии. Так, для повышения информативности скрининговых методик исследования зубочелюстной системы у военнослужащих применяется панорамная внутриротовая микрофокусная рентгенография [4]. Для раннего выявления ревматоидного артрита, в сравнении с данными стандартной рентгенографии кисти, специфичность микрофокусной рентгенографии в условиях проекционного (прямого) увеличения принципиально выше [5]. В диагностике костно-травматических изменений, например для визуализации мелких трабекулярных переломов у детей, также возможно успешное применение микрофокусной рентгенографии [6].

Использование данной методики в неонатологии и педиатрии в неспециализированных условиях, в том числе вне стационара, стало возможным благодаря современным отечественным разработкам рентгеновских аппаратов в портативном исполнении, а также плоскопанельных твердотельных детекторов рентгеновского излучения.

Облучение пациентов педиатрического профиля раннего возраста ассоциировано с более высоким радиационным риском по сравнению со взрослыми за счет большей радиочувствительности детей и их более высокого периода дожития. В случае

выполнения многократных контрольных рентгенологических исследований лучевая нагрузка увеличивается пропорционально количеству выполненных снимков [7], что обуславливает необходимость снижения лучевой нагрузки на пациентов за один рентгеновский снимок до минимально возможного с учетом сохранения диагностического качества изображения в соответствии с международным принципом Международной комиссии по радиологической защите ALARA (*as low as reasonably achievable* — *настолько низко, насколько разумно достижимо*) [8].

Особенностью микрофокусной рентгенографии в сравнении со стандартной рентгенографией, наиболее часто применяемой у детей периода новорожденности, является возможность получения проекционного (первично увеличенного) рентгеновского изображения высокого качества. Микрофокусная рентгенография способствует расширению диагностических возможностей в зависимости от вариабельности применения различных методик исследования, позволяет получать не только первично увеличенное, но и классическое контактное высокоинформативное рентгеновское изображение [9].

При наиболее распространенном в настоящее время контактным способе съемки рентгеновский излучатель имеет фокусное пятно около 1,0 мм. В этом случае объект съемки и излучатель удалены друг от друга на расстояние 0,7–1,5 м, а объект съемки максимально близко расположен к приемнику рентгеновского излучения. За счет соблюдения условий расположения источника излучения, объекта съемки и детектора удается нивелировать геометрическую нерезкость изображения, обусловленную большим размером фокусного пятна, и, соответственно, получить резкое качественное рентгеновское изображение.

Зачастую в кувезах, где после рождения находятся недоношенные новорожденные, предусмотрен специализированный отсек для детектора рентгеновского излучения. Отсек расположен в днище кувеза, что объективно увеличивает расстояние между детектором и объектом съемки и, соответственно, увеличивает геометрическую нерезкость изображения.

Следует отметить, что для соблюдения условий съемки, приближенных к идеальным, ребенка при контактом способе выполнения исследования укладывают непосредственно на детектор. Подобные манипуляции являются необходимостью для

получения диагностически значимых изображений, но создают неудобство в методике проведения исследования за счет многократного переключивания новорожденного.

В отличие от излучателей с фокусным пятном традиционных размеров, в микрофокусной рентгенографии используются излучатели с точечным фокусным пятном микронных размеров. В этом случае можно пренебречь геометрической нерезкостью. Практически вне зависимости от расположения объекта съемки в пространстве между источником рентгеновского излучения и детектором значение геометрической нерезкости сохраняется допустимым не более размера характерной детали объекта съемки [9]. Соответственно, глубина резкости при микрофокусной рентгенографии в разы превышает таковую при работе со стандартным оборудованием, что позволяет выполнять исследование в любых неспециализированных условиях (табл. 1).

**Цель исследования** — определение диагностических возможностей портативного цифрового микрофокусного рентгеновского комплекса для выявления патологических изменений у недоношенных новорожденных.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Исследование открытое одноцентровое.

### Критерии соответствия

**Критерии включения:** новорожденные со степенью недоношенности от глубокой (<34 нед. гестации) до легкой (от 34 до <37 нед. гестации).

## Условия проведения

Исследование проведено на базе перинатального центра ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России.

## Описание медицинского вмешательства

На базе перинатального центра ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова обследовано 156 недоношенных новорожденных с подозрением на наличие патологических изменений органов грудной клетки и брюшной полости (табл. 2).

Одноразовые или исследования в динамике для оценки изменений патологического процесса выполняли в палатах реанимации и интенсивной терапии недоношенным новорожденным массой тела от 630 г и длиной от 27 см в переднезадней проекции.

В состав мобильного микрофокусного рентгеновского комплекса (ММПК) входит портативный микрофокусный рентгеновский аппарат, разработанный СПб ГЭТУ «ЛЭТИ», беспроводной детектор рентгеновского излучения и мобильная станция обработки изображений со специализированным программным обеспечением (DIRA).

В зависимости от антропометрических показателей пациента и области исследования устанавливали напряжение рентгеновской трубки от 55 до 65 кВ (фиксированные параметры приведены в табл. 3).

При выполнении исследований использовали методику контактного получения изображения и методику прямого увеличения при необходимости получения первично увеличенных рентгенограмм.

Таблица 1 / Table 1

**Возможность выполнения исследования в зависимости от размера фокусного пятна /  
A possibility of conducting an X-ray study depending on the focal spot size**

Фокусное пятно	Фокусное расстояние	>0,5 м	<0,5 м
Традиционных размеров		+	-
Микронных размеров		+	+

Таблица 2 / Table 2

**Число инструментальных подходов в зависимости от области исследования /  
The number of X-ray studies for different body parts**

Область исследования	Количество исследований	
	Абс.	%
Органы грудной клетки	139	89,1
Органы брюшной полости	17	10,9
Всего	156	100

Таблица 3 / Table 3  
**Основные параметры портативного микрофокусного рентгеновского аппарата «ПАРДУС-Р» /**  
**Basic parameters of a “Pardus-R” portable microfocal X-ray device**

Напряжение, кВ	55–65
Сила тока (средний), мА	0,1
Время экспозиции, с	0,1
Размер фокусного пятна, мм	0,1
Вес аппарата, кг	2,5

Фокусное расстояние до 1,5 раз превышало продольный размер необходимой области визуализации вне зависимости от расположения детектора. При необходимости выполнения исследования в боковой проекции детектор устанавливали перпендикулярно плоскости кувеза в связи с малой и нежелательной мобильностью пациентов.

Для сравнения качества изображения проводили исследование на мобильном рентгеновском аппарате Mobilett XP Digital (Siemens, Германия) по стандартной методике. Выполненные рентгенограммы оценивались тремя врачами-рентгенологами со стажем работы не менее 5 лет.

#### Этическая экспертиза

Работа выполнена в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками от 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003, № 266.

#### Статистический анализ

Данные, полученные при анализе изображений врачами-экспертами, обрабатывались в программе STATISTICA по методу Box&Whisker plot.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Выполненные рентгенограммы оценивались тремя врачами-рентгенологами со стажем работы не менее 5 лет. Качество всех изображений признано диагностически удовлетворительным (рис. 1).

Рентгенография органов грудной клетки традиционно является наиболее важной в оценке легочной паренхимы у детей раннего возраста:

зачастую лечащие врачи назначают выполнение торакоабдоминальной рентгенограммы для одномоментного исследования органов грудной и брюшной полости. Наиболее важной задачей при исследовании органов грудной клетки является непосредственно оценка паренхимы легких, ее пневматизация и наличие участков затенения. Необходимо отметить изменения со стороны легочного рисунка — усиление, сгущение, деформацию или его обеднение. Необходимо оценить уровень положения диафрагмы и состояние реберно-диафрагмальных синусов, а также положение зондов, дренажей и катетеров (рис. 2).

При респираторном дистресс-синдроме, наиболее распространенной причине дыхательных расстройств у недоношенных новорожденных, определяются диффузные участки усиления легочного рисунка за счет интерстициального компонента; прослеживается симптом «воздушной бронхограммы»; уменьшается объем легких (рис. 3).

Острые состояния, такие как пневмония, также подтверждаются рентгеновским исследованием: непосредственно у новорожденных воспаление чаще имеет системный характер, но также может визуализироваться отдельными инфильтратами (рис. 4).



**Рис. 1.** Пациент с врожденным пороком сердца, частичным аномальным дренажем легочных вен, легочной гипертензией и дыхательной недостаточностью. Исследование выполнено при помощи микрофокусного рентгеновского аппарата.

**Fig. 1.** Patient with CHD, anomalous pulmonary venous connection, pulmonary hypertension and respiratory failure. Microfocal X-ray device.



**Рис. 2.** Пациент с коарктацией аорты. Снимок выполнен на третьи сутки жизни. Исследование выполнено при помощи микрофокусного рентгеновского аппарата.

**Fig. 2.** Patient with aortal coarctation, 3 day of life. Microfocus X-ray device.

Для диагностики патологии брюшной полости важно отмечать пневматизацию петель кишки, наличие «уровней» жидкости, а также косвенных признаков асцита при выполнении исследования в горизонтальном положении пациента (рис. 5). При невозможности вертикализации пациента для диагностики наличия свободного газа в брюшной полости возможно выполнение исследования в боковой проекции в положении лежа на спине (рис. 6).



**Рис. 4.** Пациент с аспирационной пневмонией. Исследование выполнено при помощи микрофокусного рентгеновского аппарата.

**Fig. 4.** Patient with aspirational pneumonia. Microfocus X-ray device.



**Рис. 3.** Пациент с респираторным дистресс-синдромом. Исследование выполнено при помощи микрофокусного рентгеновского аппарата.

**Fig. 3.** Patient with respiratory distress-syndrome. Microfocus X-ray device.

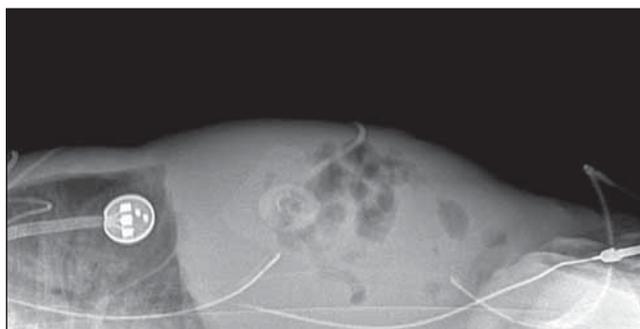
Все специалисты, участвовавшие в исследовании качества выполненных рентгенограмм, пришли к единому мнению, что применение ММРК позволяет оценить скиалогическую картину анатомических структур, выявить и провести дифференциальную диагностику патологических изменений.

Результаты оценки эффективной дозы облучения, полученные совместно со специалистами



**Рис. 5.** Пациент с асцитом. Исследование выполнено при помощи микрофокусного рентгеновского аппарата.

**Fig. 5.** Patient with ascitis. Microfocus X-ray device.



**Рис. 6.** Рентгенограмма органов брюшной полости в боковой проекции. Исследование выполнено при помощи микрофокусного рентгеновского аппарата.

**Fig. 6.** Abdomens radiograph in lateral view. Microfocus X-ray device.

ФБУН НИИРГ им. проф. П.В. Рамзаева Роспотребнадзора, свидетельствуют о низких значениях лучевой нагрузки, которая даже при максимальных используемых значениях напряжения и тока во время съемки не превышала 0,02 мЗв (табл. 4). Указанное значение эффективной дозы облучения за одно исследование относится к пренебрежимо малому диапазону радиационного риска.

### ОБСУЖДЕНИЕ

В современных условиях, несмотря на широкое применение в диагностике магнитно-резонансной томографии и других нейровизуализационных технологий, одной из главных целей остается снижение лучевой нагрузки на пациента, особенно новорожденного [9–11]. Применение метода микрофокусной рентгенографии позволило снизить общую лучевую нагрузку при

выполнении множественных исследований в динамике за период пребывания пациента в стационаре.

Следует отметить, что применение на практике ММРК для исследования новорожденных облегчило передвижения рентгенолаборанта по территории медицинской организации за счет малых габаритов и веса аппарата, а также беспроводного детектора рентгеновского излучения. В палатах интенсивной терапии применение ММРК выглядит более удобным в связи с наличием большого количества габаритной техники вокруг пациента.

Результаты клинического применения метода микрофокусной рентгенографии в неонатологии и педиатрии позволили признать успешным опыт перинатального центра ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова. Рентгеновские изображения, полученные при помощи микрофокусного рентгеновского аппарата, имели качество, необходимое для диагностики патологических изменений органов грудной клетки и брюшной полости у недоношенных новорожденных.

Данная технология рентгенографии позволила значительно сократить кожно-фокусное расстояние при проведении исследования и нивелировать снижение информативности классической методики при увеличении расстояния от объекта съемки до детектора рентгеновского излучения, что, соответственно, привело к снижению необходимой мощности рентгеновского аппарата и, как следствие, снижению лучевой нагрузки на пациента.

Таблица 4 / Table 4

**Эффективная доза облучения при исследовании органов грудной клетки /  
Effective dose of radiation in a chest X-ray study**

Аппарат	Напряжение, кВ	Экспозиция, мАс	Расстояние источник–приемник, см	Эффективная доза, 60, мЗв	Эффективная доза, 103, мЗв
Mobilett XP Digital	45	2,7	110	0,08	0,09
Пардус-Р	65	0,0145	15	0,03	0,03
	65	0,0435	15	0,08	0,10
	65	0,0725	15	0,14	0,17
	65	0,145	15	0,27	0,34
	65	0,0145	40	0,003	0,003
	65	0,0435	40	0,009	0,009
	65	0,0725	40	0,015	0,014
	65	0,145	40	0,030	0,029

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует развивать данное направление исследований с целью совершенствования диагностики патологических изменений в организме пациента с самого раннего возраста, включая недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела: это позволит минимизировать воздействие ионизирующего излучения на новорожденных, упростит, ускорит и улучшит диагностику патологических изменений на раннем этапе и тем самым обеспечит вклад в здоровье следующих поколений.

Таким образом, предложенный метод микрофокусной рентгенографии информативен в плане оценки патологических изменений у недоношенных новорожденных. ММРК удобен в использовании, повышает мобильность рентгенолаборанта и позволяет снизить лучевую нагрузку на пациента, совершенствуя тем самым тактику ведения недоношенных новорожденных.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Алхазидзе А.В. — микрофокусные рентгеновские исследования, написание текста статьи, обсуждение результатов исследования; Потрахов Ю.Н. — разработка и оптимизация мобильного микрофокусного рентгеновского оборудования; Мисюрин А.С. — поисково-аналитическая работа, обсуждение результатов; Водоватов А.В. — расчет дозовых нагрузок; Скрипник А.Ю. — обсуждение результатов. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** Alkhazishvili A.V. — microfocus X-ray studies, manuscript writing, processing and discussion of the study results; Potrakhov Yu.N. — design and optimization of the mobile microfocus X-ray diagnostic complex; Misyurin A.S. — search and analytical work, discussion of the study results; Vodovатов A.V. — patient dose estimation; Skripnik A.Yu. — discussion of the study results, manuscript approval for publication. The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Акиншин И.И., Синельникова Е.В., Ротарь А.Ю. Ультразвуковые характеристики интерстициальной ткани как маркер состояния респираторной системы у новорожденных // *Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук*. 2017. № 3-2. С. 107–113. [Akinshin II, Sinel'nikova EV, Rotar' AYU. Ultrasonic characteristics of interstitial tissue as a marker of the respiratory system in newborns. *Actual Problems of Humanities and Natural Sciences*. 2017;(3-2):107–113. (In Russ).]
2. Анохин Д.Ю., Железняк И.С. Обоснование применения цифровой микрофокусной рентгенографии с прямым увеличением изображения в 5,5 раза для обследования кистей пальцев с ревматоидным артритом // *Радиология-практика*. 2016. № 6. С. 6–16. [Anohin DYU, Zheleznyak IS. Justification of the use of digital microfocus radiography with a direct image magnification of 5.5 times for the examination of the hands of fingers with rheumatoid arthritis. *Radiology-Praktika*. 2016;(6):6–16. (In Russ).]
3. Кальницкий С.А., Голиков В.Ю., Вишнякова Н.М., и др. Гигиенические требования по ограничению доз облучения детей при рентгенологических исследованиях: методические рекомендации. Москва, 2007. С. 1–5. [Kalnitsky SA, Golikov VYu, Vishnyakova NM, et al. Hygienic requirements for limiting the radiation doses of children during X-ray examinations: methodological recommendations. Moscow; 2007. P. 1–5. (In Russ).]
4. Клестова И.А. Микрофокусная технология рентгенографии для скрининга заболеваний зубочелюстной системы и идентификации личности у военнослужащих по призыву // *Врач-аспирант*. 2015. Т. 69, № 2. С. 44–52. [Klestova IA. Microfocus technology of radiography for screening of diseases of the dentition system and identification of personality in conscripts. *Vrach-aspirant*. 2015;69(2):44–52. (In Russ).]
5. Костюченко М.В. Возможности рентгенодиагностики при острых воспалительных заболеваниях легких у детей // *Земский врач*. 2012. № 13. С. 11–14. [Kostyuchenko MV. Possibilities of X-ray diagnostics in acute inflammatory lung diseases in children. *Zemsky vrach*. 2012;(13):11–14. (In Russ).]
6. Лепехина А.С., Константинова Л.Г., Труфанов Г.Е. Рентгенологические критерии оценки степени тяжести респираторного дистресс-синдрома новорожденных // *Трансляционная медицина*. 2019. Т. 6, № 2. С. 18–24. [Lepekhina AS, Konstantinova LG, Trufanov GE. Radiographic criteria for the assessment of the severity of respiratory distress syndrome of the newborn. *Translational Medicine*. 2019;6(2):18–24. (In Russ).]
7. Zewdu M, Kadir E, Berhane M. Assessment of pediatrics radiation dose from routine x-ray examination at Jimma University Hospital, Southwest Ethiopia. *Ethiop J Health Sci*. 2017;27(5):481–490. doi: 10.4314/ejhs.v27i5.6
8. Миронова Ю.А. Роль цифровой микрофокусной рентгенографии при травмах верхних конечностей у детей // *Радиология-практика*. 2013. № 5. С. 18–24. [Mironova YuA. The

role of digital microfocus radiography in injuries of the upper extremities in children. *Radiology-practice*. 2013;(5):18–24. (In Russ.)]

9. Потрахов Н.Н., Труфанов Г.Е., Васильев А.Ю., и др. Микрофокусная рентгенография в клинической практике: учебное пособие. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб, 2012. 80 с. [Potrahov NN, Trufanov GE, Vasil'ev AYu, et al. Microfocus radiography in clinical practice: training manual. Saint Petersburg: ALBI-SPb; 2012. 80 p. (In Russ.)]

10. Марченко Н.В., Войтенков В.Б., Скрипченко Н.В., и др. Магнитно-резонансная томография как инструмент дифференциальной диагностики при поражении ствола головного мозга у детей // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 1. С. 81–

91. [Marchenko NV, Voitenkov VB, Skripchenko NV, et al. Magnetic resonance imaging as the tool of the differential diagnostic in brainstem damage in children. *Clinical Practice*. 2020;11(1):81–91. (In Russ.)]

11. Екушева Е.В., Кипарисова Е.С., Курзанцева О.О., Смирнова О.А. Возможности современных методов нейровизуализации в диагностике и нейромониторинге восстановительного процесса у пациентов после ишемического инсульта // *Клиническая практика*. 2018. Т. 9, № 2. С. 4–11. [Ekusheva EV, Kiparisova ES, Kurzanceva OO, Smirnova OA. Possibilities of modern neuroimaging techniques in the diagnostics and neuromonitoring of the recovery process in patients after ischemic stroke. *Clinical Practice*. 2018;9(2):4–11. (In Russ.)]

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Алхазшвили Александр Владимирович**,  
врач-рентгенолог;  
адрес: Российская Федерация, 197341,  
Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2;  
e-mail: alkhazishvilialex@gmail.com;  
eLibrary SPIN: 7705-5960;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-6786>

Соавторы:

**Потрахов Юрий Николаевич**, к.т.н.;  
e-mail: yus87@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1192-9807

**Мисюрин Александр Сергеевич**;  
e-mail: misuyrin.aleksandr@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5082-9739>

**Водоватов Александр Валерьевич**,  
e-mail: vodovatoff@gmail.com; eLibrary SPIN: 4560-8978;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5191-7535>

**Скрипник Алексей Юрьевич**, врач-рентгенолог;  
e-mail: skripnikalexey@mail.ru; eLibrary SPIN: 8360-3417;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4396-4486>

## AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

**Alexander V. Alkhazishvili**, MD, radiologist;  
address: 2, Akkuratova st., Saint Petersburg,  
197341, Russia;  
e-mail: alkhazishvilialex@gmail.com;  
eLibrary SPIN: 7705-5960;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7250-6786>

Co-authors:

**Yuri N. Potrahov**, Cand. Sci. (Tech);  
e-mail: yus87@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1192-9807

**Aleksandr S. Misuyurin**;  
e-mail: misuyrin.aleksandr@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5082-9739>

**Aleksandr V. Vodovатов**,  
e-mail: vodovatoff@gmail.com; eLibrary SPIN: 4560-8978;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5191-7535>

**Aleksey Yu. Skripnik**, radiologist;  
e-mail: skripnikalexey@mail.ru; eLibrary SPIN: 8360-3417;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4396-4486>

## АКТИВНОСТЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПАЦИЕНТОВ С РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

© Т.С. Петренко<sup>1</sup>, И.А. Новикова<sup>2</sup>, О.В. Денисова<sup>3</sup>, В.М. Девиченский<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Гомельская областная клиническая больница, Гомель, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Республика Беларусь

<sup>3</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России», Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Инфекции верхних дыхательных путей занимают лидирующие позиции в инфекционной патологии. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире острыми респираторными инфекциями заболевает до 500 млн человек, из них почти 2 млн умирают от различных осложнений. При этом ряд исследователей отмечает недостаточность методов клинической и лабораторной оценки состояния пациентов с данной патологией. **Цель исследования** — оценить параметры свободнорадикального окисления ротовой жидкости пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей. **Методы.** В исследовании приняли участие 64 практически здоровых человека, которые переносили респираторные инфекции до 2 раз в год, и 85 пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей, которые болели инфекциями респираторного тракта 4 и более раз за год, но на момент исследования находились в периоде ремиссии. Определение параметров про-/антиоксидантных систем проводилось с использованием фотометрического метода (определение содержания продуктов перекисного окисления липидов и уровня церулоплазмина) и люминолзависимой хемилюминесценции (оценка комплексного взаимодействия двух систем — прооксидантов и антиоксидантов). **Результаты.** Проведенные исследования продемонстрировали, что у большинства пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей в период ремиссии в сравнении с контрольной группой были повышены отдельные составляющие прооксидантов (диеновые конъюгаты, основания Шиффа нейтральных липидов; диеновые конъюгаты, сопряженные триены, основания Шиффа фосфолипидов ротовой жидкости), а также уровень антиоксиданта (церулоплазмина) ротовой жидкости. При этом параметры люминолзависимой хемилюминесценции ротовой жидкости не выходили за пределы референтного интервала, хотя и были изменены относительно медианы контрольной группы. Это позволяет рассматривать наблюдаемые колебания как баланс в системе про- и антиоксидантов. **Заключение.** Применение ротовой жидкости в качестве биологического материала для оценки про-/антиоксидантной системы открывает новые возможности в диагностике респираторных заболеваний.

**Ключевые слова:** ротовая жидкость; люминолзависимая хемилюминесценция; прооксидант; антиоксидант.

**Для цитирования:** Петренко Т.С., Новикова И.А., Денисова О.В., Девиченский В.М. Активность свободнорадикальных процессов в ротовой жидкости пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей. *Клиническая практика*. 2021;12(2):39–46. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract65014>

Поступила 10.04.2021

Принята 12.06.2021

Опубликована 30.06.2021

### ОБОСНОВАНИЕ

Рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей (РИВДП) занимают лидирующие позиции в инфекционной патологии. В реалиях современной эпидемиологической обстановки (пандемия коронавирусной инфекции) поиск лабораторных

маркеров, позволяющих быстро и качественно оценить состояние больного, является приоритетом лабораторной медицины.

Известно, что большинство метаболических и адаптационных процессов в организме начинаются с активации процессов свободнорадикально-

го окисления, что является универсальной неспецифической реакцией организма [1]. В то же время из-за нарушений баланса между интенсивностью прооксидантных и антиоксидантных процессов, когда компенсаторная активация антиоксидантов не способна предотвратить повреждающего действия прооксидантов, происходит развитие окислительного стресса [2, 3]. Окислительный «шторм» приводит к повреждению клеточных и субклеточных структур продуктами свободнорадикального окисления и усугублению течения патологического процесса. Определение отдельных показателей

про-/антиоксидантной системы (например, малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, каталазы, уровня витаминов С, А, Е, и др.) не дает представления о том, носят ли выявляемые сдвиги компенсаторный характер или являются отражением оксидативного стресса, т.е. невозможно оценить, идет ли речь о балансе или дисбалансе между отдельными составляющими [1, 3, 4]. Именно поэтому в клинической практике оценка про-/антиоксидантного баланса может быть использована для контроля над течением патологического процесса и оптимизации тактики лечения [4–9].

## ACTIVITY OF FREE RADICAL PROCESSES IN ORAL FLUID OF PATIENTS WITH RECURRENT UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

© T.S. Petrenko<sup>1</sup>, I.A. Novikova<sup>2</sup>, O.V. Denisova<sup>3</sup>, V.M. Devichenskiy<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Gomel Regional Clinical Hospital, Gomel, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Gomel State Medical University, Gomel, Republic of Belarus

<sup>3</sup> Academy of Postgraduate Education under the FSBU “Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency”, Moscow, Russian Federation

**Background:** Upper respiratory tract infections occupy a leading position in the infectious pathology. According to the World Health Organization (WHO), up to 500 million people fall ill with acute respiratory infections in the world every year, of which 2 million people die from various complications. At the same time, a number of researchers note the lack of methods for clinical and laboratory assessment of the condition of patients with this pathology. **Aims:** To evaluate the parameters of free radical oxidation in oral fluid of patients with recurrent upper respiratory tract infections (RIURT).

**Methods:** The study involved 64 apparently healthy people who suffered respiratory infections up to 2 times a year, and 85 patients with RIURT (4 or more times a year), who at the time of the study were in remission. The determination of the parameters of the pro / antioxidant systems was carried out using two methods (photometric: the content of lipid peroxidation products and the level of ceruloplasmin and luminol-dependent chemiluminescence (LDCL) were measured, making it possible to assess the complex interaction of two systems — prooxidants and antioxidants).

**Results:** The studies have demonstrated that, for most of the RIURT patients during remission, the levels of certain prooxidant components (diene conjugates, ketodienes, Schiff bases), as well as of an oral fluid antioxidant (ADS: ceruloplasmin) were elevated compared to the controls. At the same time, the LDCL parameters of oral fluid did not go beyond the reference interval, although they were changed relative to the median of the control group. This allows us to consider the observed fluctuations as a balance in the system of pro- and antioxidants. **Conclusions.** The use of oral fluid as a biological material for the assessment of the pro-/antioxidant system opens up new possibilities in the diagnosis of respiratory disease.

**Keywords:** oral fluid; luminol-dependent chemiluminescence; prooxidant; antioxidant.

**For citation:** Petrenko TS, Novikova IA, Denisova OV, Devichenskiy VM. Activity of Free Radical Processes in Oral Fluid of Patients with Recurrent Upper Respiratory Tract Infections. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):39–46. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract65014>

Submitted 10.04.2021

Revised 12.06.2021

Published 30.06.2021

Наиболее доступными для этого являются методы, основанные на определении не самих радикалов, а продуктов реакций с их участием, — гидроперекисей липидов, первичных, вторичных и конечных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), например спектрофотометрическое определение продуктов окислительных превращений гидроперекисей липидов [7]. Оценку антиоксидантной компоненты системы ПОЛ/АОЗ проводят по активности супероксиддисмутазы, каталазы и уровню церулоплазмина [5, 8].

Сложные взаимодействия между различными компонентами про-/антиоксидантной системы наталкивают на поиски интегральных показателей, позволяющих произвести суммарную (комплексную) оценку про- и антиоксидантной активности биологических жидкостей [4, 5, 8–12]. Для интегральной оценки антиоксидантного эффекта чаще всего используется принцип «система генерации радикалов–«перехватчик»–детектирование». Роль «перехватчика» выполняет биологический материал, который при введении в радикалообразующую систему приводит к уменьшению свободных радикалов, на основании чего и определяется его (биоматериала) антиоксидантная активность. В зависимости от характера реакции и типа продуктов в оценке скорости антиоксидантной активности используются флюорометрические, люминометрические, хроматографические и хемилюминесцентные методы [10, 12, 13]. Метод хемилюминесценции основан на том, что взаимодействие радикалов друг с другом сопровождается выделением энергии, излучаемой в виде квантов света. Метод высокочувствителен, позволяет оценивать высокорекреационные свободные радикалы и продукты их воздействия, которые оказываются в возбужденном состоянии. Кроме того, метод люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ) позволяет определить характер расстройств и степень компенсации в системе про-/антиоксидантов [11–14].

Выбор биологического материала зависит от характера и локализации патологического процесса [1, 4–6, 9]. При локализации воспалительного процесса в полости рта и верхних дыхательных путях информативным является исследование ротовой жидкости (РЖ) [5, 9, 13].

**Цель исследования** — оценить параметры свободнорадикального окисления ротовой жидкости пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Проведено ретроспективное исследование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения в наблюдаемую группу:* пациенты с инфекциями верхних дыхательных путей с частотой рецидивирования более 4 раз в год (МКБ-10: J00–J06, J31–32, J35, J37) в период клинической ремиссии. Санитарная полость рта (по данным обследования у стоматолога). Согласие на участие в исследовании.

*Критерии исключения:*

- 1) тяжелая сопутствующая патология:
  - ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения, функциональный класс III–IV; инфаркт миокарда; атеросклеротический кардиосклероз; артериальная гипертензия II–III степени, риск IV; сердечно-сосудистая недостаточность IIB–III;
  - ишемические и реперфузионные поражения почек, головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения) и других тканей, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей;
  - тяжелая бронхолегочная патология (эмфизема, астма, острая и хроническая дыхательная недостаточность II–III);
  - острые и хронические заболевания печени (цирроз, гепатиты), почек (острая и хроническая почечная недостаточность);
  - сахарный диабет;
  - злокачественные новообразования;
  - острая стадия инфекционно-воспалительных заболеваний;
  - ВИЧ-инфицированные;
  - подтвержденный первичный иммунодефицит;
  - острая стадия инфекционно-воспалительных заболеваний;
  - инфекционно-воспалительные заболевания полости рта и зубов;
  - период обострения заболеваний желудочно-кишечного тракта;
- 2) курящие и злоупотребляющие алкоголем;
- 3) отказ от участия в исследовании.

### Условия проведения

Исследование выполнялось на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель, Республика Беларусь) в период 2018–2019 гг. Все

обследуемые лица обращались к иммунологу по поводу рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей.

#### Описание медицинского вмешательства

Ротовую жидкость собирали утром (с 9.00 до 10.00), натошак, до чистки зубов, после ополаскивания полости рта кипяченой водой путем сплевывания в чистую сухую пробирку, без стимуляции.

#### Методы регистрации исходов

После сбора ротовую жидкость центрифугировали в течение 10 мин при 8000 об./мин. Надосадочную жидкость применяли для дальнейших исследований. Полученный таким образом биоматериал делили на две части. В одной из них спектрофотометрически определяли содержание первичных (диеновые конъюгаты, ДК), промежуточных (сопряженные триены, СТ) и конечных (основания Шиффа, ОШ) продуктов ПОЛ, которое рассчитывали по отношению E232/E220 (ДК), E278/E220 (СТ), E400/E220 (ОШ); результаты выражали в единицах индексов окисления (е.и.о.). Продукты ПОЛ определяли в гептановых и изопропанольных экстрактах, так как в гептан экстрагируются в основном нейтральные липиды, а в изопропанол — фосфолипиды, которые являются важнейшим субстратом ПОЛ [7]. Состояние антиоксидантной защиты оценивали по содержанию церулоплазмина в ротовой жидкости [5]. Во втором образце оценивали параметры люминолзависимой хемилюминесценции. Оценку ЛЗХЛ проводили по методу Ю.А. Владимирова [12], в нашей модификации [4]. Оценивали способность биологического материала (ротовой жидкости) подавлять ЛЗХЛ радикалообразующей смеси [5, 6, 8]. Смесь состояла из 1 мл трис-буфера (рН 8,8); 0,1 мл 25 ммоль/л раствора серноокислого закисного железа; 0,1 мл 0,1% раствора люминола и 0,1 мл ротовой жидкости — опыт. Контроль состоял из тех же ингредиентов, но вместо биоматериала использовали физиологический раствор; контроль ставили каждый день, пробы дублировали. Непосредственно перед измерением в обе кюветы (опыт и контроль) вносили по 0,1 мл свежеприготовленного 3% раствора перекиси водорода, затем в течение 5 мин осуществляли регистрацию результатов ЛЗХЛ на флуориметре/спектрофотометре Cary Eclipse FL1002M003 (Variant, США). Прибор автоматически регистрирует следующие параметры ЛЗХЛ: максимальную интенсивность свечения (Imax); площадь под кривой хемилюминесценции

(светосумма, S); время достижения максимума свечения (t). Результаты исследования представляли как степень подавления значений Imax и S при добавлении биологического материала относительно контроля (в процентах, %), за исключением кинетического параметра — времени достижения пика ЛЗХЛ (t).

Для расчета отклонений параметров исследуемой пробы от соответствующих значений контроля использовали формулу:

$$(ЛЗХЛ_к - ЛЗХЛ_о) / ЛЗХЛ_к \times 100\%,$$

где ЛЗХЛ<sub>к</sub> — показатель ХЛ (раздельно для Imax и S) радикалообразующей смеси в присутствии физиологического раствора (контроль); ЛЗХЛ<sub>о</sub> — показатель ХЛ (раздельно для Imax и S) радикалообразующей смеси в присутствии исследуемого материала (опыт).

Такой подход позволяет нивелировать колебания значений ЛЗХЛ, связанные с использованием реагентов разных фирм, а также сопоставлять результаты, полученные в различных лабораториях и с использованием различного биологического материала.

#### Этическая экспертиза

От всех обследованных лиц получено информированное согласие на участие в исследовании на основании этических норм Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей».

#### Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета прикладных программ Statistica версия 6.1 (StatSoft, США), с использованием непараметрических методов ввиду отсутствия согласия данных с нормальным распределением. Для оптимального представления о центральной тенденции, ширине и асимметрии показателей результаты выражали в виде Me (25%; 75%), где Me — медиана, 25% — нижний квартиль, 75% — верхний квартиль. С помощью рангового критерия U Манна-Уитни оценивали достоверность различий независимых групп. Наличие связи между изучаемыми показателями проводили с использованием корреляционного анализа по методу Спирмена. Критический уровень нулевой гипотезы принимали при  $p \leq 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ****Объекты (участники) исследования**

В исследовании приняли участие 64 практически здоровых человека (26 мужчин и 38 женщин в возрасте от 18 до 43 лет) и 85 пациентов с РИВДП (37 мужчин и 48 женщин в возрасте от 18 до 49 лет). Различий по половозрастным показателям между контрольной группой и группой пациентов не выявлено.

Для определения интенсивности процессов свободнорадикального окисления РЖ мы использовали биологический материал, который хранился не более 2 ч после получения (табл. 1).

Как видно из табл. 1, у пациентов с РИВДП содержание продуктов окисления нейтральных липидов РЖ было выше, чем у здоровых лиц (ДК  $p=0,032$  и ОШ  $p < 0,001$ ). Уровень вторичных продуктов окисления нейтральных липидов (СТ) РЖ у пациентов с РИВДП не изменялся в сравнении с содержанием СТ РЖ здоровых лиц ( $p > 0,05$ ). Окисление фосфолипидов РЖ у пациентов с респираторными инфекциями было интенсивнее, чем у здоровых лиц, о чем свидетельствует накопление всех продуктов окисления фосфолипидов (ДК  $p=0,024$ , СТ  $p=0,007$  и ОШ  $p < 0,001$ ). Уровень церулоплазмينا в РЖ у пациентов с РИВДП был выше,

чем в группе сравнения  $p < 0,001$ . Выявленные изменения параметров ПОЛ/АОЗ ротовой жидкости пациентов с РИВДП свидетельствуют об активации процессов свободнорадикального окисления и развитии легкой степени недостаточности АОЗ.

Во втором образце РЖ мы оценивали активность процессов свободнорадикального окисления методом ЛЗХЛ, при этом максимальная интенсивность свечения ( $I_{max}$ ) рассматривалась как устойчивость равновесия между оксидантами и антиоксидантами в исследуемом материале, светосумма ХЛ (площадь под кривой,  $S$ ) — как показатель общей емкости (мощности) антиоксидантной защиты (АОЗ), а также время достижения пика хемилюминесценции ( $t$ ) — кинетический параметр, позволяющий судить об исходной антирадикальной активности биоматериала. Для формирования диапазона референтных значений мы определили границы колебаний параметров ЛЗХЛ в РЖ здоровых лиц с целью иметь возможность в дальнейшем определять, являются ли обнаруженные при разных патологических процессах изменения состоянием баланса или дисбаланса процессов свободнорадикального окисления методом ЛЗХЛ (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у здоровых лиц показатели ЛЗХЛ ротовой жидкости колебались

Таблица 1 / Table 1

**Содержание продуктов ПОЛ/АОЗ в ротовой жидкости обследованных лиц /  
Concentrations of pro- and anti-oxidant components in oral fluid of examined persons**

Показатель, ед. измерения	Здоровые лица, $n=64$ (Me 25; 75%)	Пациенты с РИВДП, $n=85$ (Me 25; 75%)
<i>Содержание продуктов липопероксидации нейтральных липидов</i>		
ДК, е.и.о.	0,629 (0,592; 0,686)	0,681 (0,596; 0,833)*
СТ, е.и.о.	0,368 (0,337; 0,443)	0,356 (0,326; 0,400)
ОШ, е.и.о.	0,012 (0,008; 0,021)	0,038 (0,024; 0,079)*
<i>Содержание продуктов липопероксидации фосфолипидов</i>		
ДК, е.и.о.	0,652 (0,616; 0,732)	0,664 (0,613; 0,901)*
СТ, е.и.о.	0,421 (0,402; 0,479)	0,537 (0,473; 0,614)*
ОШ, е.и.о.	0,022 (0,016; 0,034)	0,050 (0,032; 0,120)*
<i>Параметры АОЗ</i>		
ЦП, мг/л	418,3 (409,5; 438,4)	760,2 (642,5; 984,1)*

**Примечание.** \* Различия статистически значимы в сравнении со здоровыми лицами,  $p \leq 0,05$ . Продукты окисления липидов: ДК — диеновые конъюгаты, СТ — сопряженные триены, ОШ — основания Шиффа, ЦП — церулоплазмин; ПОЛ/АОЗ — перекисное окисление липидов/антиоксидантная защита; РИВДП — рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей; е.и.о. — единицы индекса окисления.

**Note.** \* The differences are statistically significant as compared to the healthy persons,  $p \leq 0,05$ . The products of lipid oxidation: ДК — diene conjugates, СТ — conjugated trienes, ОШ — Schiff bases, ЦП — ceruloplasmin; ПОЛ/АОЗ — lipid peroxidation/antioxidant protection; РИВДП — recurrent upper respiratory tract infections; е.и.о. — units of the oxidation index.

Таблица 2 / Table 2

Показатели люминолзависимой хемилюминесценции ротовой жидкости  
в обследуемых группах /

## Levels of oral fluid LDCL of in the studied groups

Показатель, ед. измерения	Здоровые лица, n=64			Пациенты с РИВДП в период ремиссии, n=85		
	Me	25–75%	5–95%	Me	25–75%	5–95%
Imax, %	79,7	74,9–87,9	60,8–93,1	64,7*	58,2–67,6	47,9–85,4
S, %	71,7	62,3–76,5	54,3–87,4	60,4*	51,2–67,7	26,5–78,6
t, мин	0,72	0,60–0,87	0,39–1,12	0,95*	0,79–2,1	0,34–2,6

**Примечание.** \* Различия статистически значимы в сравнении со здоровыми лицами,  $p \leq 0,05$ . Me — медиана; 25–75% — интерквартильный размах; 5–95% — интервал, включающий размах от 5-го до 95-го перцентиля. РИВДП — рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей.

**Note.** \* The differences are statistically significant as compared to the healthy persons,  $p \leq 0,05$ . Me — median; 25–75% — interquartile range; 5–95% — 5 to 95 percentile range. РИВДП — recurrent upper respiratory tract infections.

в широком диапазоне, что особенно видно при анализе 5–95-го перцентильного интервала. У пациентов с РИВДП в период ремиссии, так же как и у здоровых лиц, наблюдается большой разброс по результатам ЛЗХЛ в РЖ. Однако имелись пациенты, у которых уровни Imax и S были ниже ( $p < 0,001$ ), а уровень исходной антирадикальной активности выше ( $p=0,018$ ), чем у здоровых лиц. Параметры исходной антирадикальной активности (t) РЖ пациентов значительно варьировали, при этом у 56 пациентов они соответствовали интерквартильному диапазону (25–75%) референтных значений, а у 29 пациентов были значительно снижены. Возможно, это обусловлено накоплением антиоксидантов в очаге воспаления в ответ на повышение синтеза прооксидантов.

### Основные результаты исследования

При анализе взаимосвязей различных параметров ЛЗХЛ в РЖ пациентов выявлено наличие значимых ассоциаций между S и t ( $r_s = -0,40$ ;  $p=0,039$ ) и уровнем церулоплазмина РЖ и t ( $r_s = 0,23$ ,  $p=0,034$ ). Так как показатель t отражает исходную антирадикальную активность, а церулоплазмин является одним из основных внеклеточных антиоксидантов, то выявленные корреляции вполне ожидаемы. Церулоплазмин, проникая через гематосаливарный барьер, может оказывать антирадикальный эффект в очаге инфекции, что приводит к удлинению латентного периода ЛЗХЛ (t) в РЖ.

Проведенные исследования продемонстрировали, что у большинства пациентов с РИВДП в период ремиссии отдельные составляющие прооксидантов (диеновые конъюгаты, основания Шиффа

нейтральных липидов; сопряженные триены, основания Шиффа фосфолипидов ротовой жидкости), а также уровень антиоксиданта (церулоплазмина) РЖ были повышены в сравнении с контрольной группой. При этом параметры ЛЗХЛ ротовой жидкости не выходили за пределы референтного интервала, хотя и были изменены относительно медианы контрольной группы. Это позволяет рассматривать наблюдаемые колебания как баланс про- и антиоксидантов. Время достижения пика ХЛ (t) в РЖ пациентов с РИВДП позволяет дополнительно охарактеризовать изменения в системе ПОЛ/АОЗ, т.е. способность биологического материала сдерживать свободнорадикальные процессы. Кроме того, выявленные изменения в РЖ позволяют использовать ее в качестве альтернативного биоматериала для оценки про-/антиоксидантного баланса у пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная оценка состояния про-/антиоксидантной системы по параметрам ЛЗХЛ (Imax, S и t) позволяет оценивать как содержание антиоксидантов в биологическом материале на момент исследования, так и резервные возможности системы в целом. Такая оценка может быть использована для интегральной характеристики резервных возможностей организма.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Т.С. Петренко — анализ литературы, сбор клинического материала и лабораторные исследования биологических образцов

пациентов, написание статьи; И.А. Новикова — лечение пациентов, обсуждение результатов исследования, написание текста статьи; В.М. Девиченский прочел и одобрил направление рукописи на публикацию (разделил ответственность за изложенные данные с коллективом авторов), О.В. Денисова — экспертиза лабораторной части статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors contribution.** T.S. Petrenko — literature analysis, selection and collection of clinical and laboratory results on patients' biological samples, manuscript writing; I.A. Novikova — treatment of patients, discussion of research results, manuscript writing; V.M. Devyachensky — read and approved the manuscript for publication (shared responsibility for the data presented with the team of authors), O.V. Denisova — expertise of the experimental section of the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки и осуществлялось на личные средства авторов.

**Funding source.** The study did not have any sponsorship and was carried out at the personal expense of the authors.

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

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Шепелев А.П., Корниенко И.В., Шестопалов А.В., Антипов А.Ю. Роль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе инфекционных болезней // *Вопросы медицинской химии*. 2000. Т. 46, № 2. С. 110–116. [Shepelev AP, Kornienko IV, Shestopalov AV, Antipov AYU. The role of free radical oxidation processes in the pathogenesis of infectious diseases. *Questions of medical chemistry*. 2000;46(2):110–116. (In Russ).]

2. Беляков Н.А., Семеско С.Г. Антиоксидантная активность биологических жидкостей человека: методология и клиническое значение // *Эфферентная терапия*. 2005. Т. 11, № 1.

С. 5–21. [Belyakov NA, Semesko SG. Antioxidant activity of human biological fluids: methodology and clinical significance. *Efferent therapy*. 2005;11(1):5–21. (In Russ).]

3. Омаров И.А., Болевич С.Б., Саватеева-Любимова Т.Н. и др. Окислительный стресс и комплексная антиоксидантная энергокоррекция в лечении пародонтита // *Стоматология*. 2011. № 1. С. 10–17. [Omarov IA, Bolevich SB, Savateeva-Lyubimova TN, et al. Oxidative stress and complex antioxidant energy correction in the treatment of periodontitis. *Dentistry*. 2011;(1):10–17. (In Russ).]

4. Петренко Т.С., Новикова И.А. Хемилюминесцентные параметры в плазме крови и слюне у пациентов с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2013; 1: 58–75. [Petrenko TS, Novikova IA. Chemiluminescent parameters in blood plasma and saliva in patients with recurrent upper respiratory tract infections. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe*. 2013;(1):58–75. (In Russ).]

5. Ravin HA. An improved colorimetric enzymatic assay of ceruloplasmin. *J Lab Clin Med*. 1961;1(58):161–168.

6. Семеско С.Г., Фархутдинов Р.Р. Суммарная антиоксидантная активность слезной жидкости // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2002. № 5, С. 24–34. [Semesko SG, Farkhutdinov RR. Total antioxidant activity of tear fluid. *Clinical laboratory diagnostics*. 2002;(5):24–34. (In Russ).]

7. Волчегорский И.А., Корнилова Н.В., Бутюгин И.А. Сравнительный анализ состояния системы «перекисное окисление липидов–антиоксидантная защита» в слюне больных хроническим пародонтитом легкой и средней тяжести // *Стоматология*. 2010. № 6. С. 24–27. [Volchegorsky IA, Kornilova NV, Butyugin IA. Comparative analysis of the state of the system «lipid peroxidation–antioxidant protection» in the saliva of patients with mild and moderate chronic periodontitis. *Dentistry*. 2010;(6):24–27. (In Russ).]

8. Клебанов Г.И., Теселкин Ю.О., Бабенкова И.В., Любичский О.Б., Владимиров Ю.А. Антиоксидантная активность сыворотки крови // *Вестн. РАМН*. 1999. Т. 99, № 2. С. 15–22. [Klebanov GI, Teselkin YuO, Babenkova IV, Lubitsky OB, Vladimirov YuA. Antioxidant activity of serum blood. *Vestn. Russian Academy of Medical Science*. 1999;(2):15–22 (In Russ).]

9. Казарина Л.Н., Вдовина Л.В., Дубровская Е.Н. Влияние препарата Мексидол на состояние перекисного окисления липидов и активность антиоксидантной системы жидкости в полости рта у больных хроническим генерализованным пародонтитом и артериальной гипертензией // *Стоматология*. 2010. № 2. С. 18–21. [Kazarina LN, Vdovina LV, Dubrovskaya EN. Effect of the drug Mexidol on the state of lipid peroxidation and the activity of the antioxidant system of the fluid in the oral cavity in patients with chronic generalized periodontitis and arterial hypertension. *Dentistry*. 2010;(2):18–21. (In Russ).]

10. Измайлов Д.Ю., Демин Е.М., Владимиров Ю.А. Определение активности антиоксидантов методом измерения кинетики хемилюминесценции // *Фотобиология и экспериментальная фотомедицина*. 2011. № 2. С. 70–76. [Izmailov DYU, Demin EM, Vladimirov YuA. Determination of antioxidant activity by measuring chemiluminescence kinetics. *Photobiology and experimental photomedicine*. 2011;(2):70–76. (In Russ).]

11. Дружина Н.А., Моисеев А.Ю. Хемилюминесцентные методы в биохимических исследованиях // *Украинский биохимический журнал*. 2005. Т. 77, № 2. С. 58–65. [Druzhina NA, Moiseev AYU. Chemiluminescent methods in biochemical research. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2005;77(2):58–65. (In Russ).]

12. Владимиров Ю.А. Активированная хемилюминесценция и биолуминесценция как инструмент в медико-биологических исследованиях // *Соросовский образовательный журнал*. 2001. Т. 7, № 1. С. 16–23. [Vladimirov YuA. Activated chemiluminescence and bioluminescence as a tool in biomedical research. *Soros Educational Magazine*. 2001;7(1):16–23. (In Russ).]

13. Олейник Е.А., Попова Т.Н., Матасова Л.Б. Параметры биохемилюминесценции слюны у больных пародонти-

том // *Вестник ВГУ. Сер: химия, биология, фармация*. 2005; 2: 154–156. [Oleynik EA, Popova TN, Matasova LB. Parameters of saliva biochemiluminescence in patients with periodontitis. *Bulletin of the VSU. Ser: chemistry, biology, pharmacy*. 2005;(2):154–156. (In Russ).]

14. Снежко Д.В., Удянский А.В., Рожицкий Н.Н. Хемилюминесцентная система анализа биожидкостей // *Сложные системы и процессы*. 2002. № 2. С. 62–66. [Snezhko DV, Udyansky AV, Rozhitsky NN. Chemiluminescent system for the analysis of biofluids. *Complex systems and processes*. 2001;(2):62–66. (In Russ).]

#### ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Петренко Татьяна Станиславовна**, к.м.н., доцент;  
адрес: Республика Беларусь, Гомель, 246012,  
проспект Речицкий, д. 54-70;  
e-mail: Petrenko\_T.S@mail.ru; eLibrary SPIN: 1644-3018;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7799-9129>

Соавторы:

**Новикова Ирина Александровна**, д.м.н., профессор;  
e-mail: ir-nov@ya.ru

**Денисова Ольга Владимировна**, к.м.н.;  
e-mail: denisova\_ov@inbox.ru; eLibrary SPIN: 5387-1482;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6896-6122>

**Девиченский Вячеслав Михайлович**, д.б.н.,  
профессор; e-mail: dewi4ensky@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4642-2295>

#### AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

**Tatiana S. Petrenko**, Cand. Sci. (Med.), Assistant  
Professor; address: 246012, Rechitsky Avenue, 54-70,  
Gomel, Republic of Belarus;  
e-mail: Petrenko\_T.S@mail.ru; eLibrary SPIN: 1644-3018;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7799-9129>

Co-authors:

**Irina A. Novikova**, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: ir-nov@ya.ru

**Olga V. Denisova**, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: denisova\_ov@inbox.ru; eLibrary SPIN: 5387-1482;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6896-6122>

**Vyacheslav M. Devichenskiy**, Dr. Sci. (Biol.), Professor;  
e-mail: dewi4ensky@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4642-2295>

## ОБЪЕКТИВНАЯ И СУБЪЕКТИВНАЯ ОЦЕНКА РЕЦИДИВА ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ ПОСЛЕ КРИОБАЛЛОННОЙ АБЛАЦИИ УСТЬЕВ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН

© С.А. Вачев, С.В. Королёв, Н.В. Дупик, А.В. Конев, А.С. Зотов, Р.И. Хабазов, А.В. Троицкий

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Адекватная диагностика рецидивов фибрилляции предсердий после хирургического лечения у пациентов с пароксизмальными формами заболевания представляется трудной задачей. **Цель исследования** — провести сравнительный анализ результатов субъективной и объективной оценки рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной абляции устьев легочных вен и выработать тактику эффективного выявления рецидива фибрилляции предсердий. **Методы.** В исследование включены пациенты ( $n=301$ ), которым последовательно в период с октября 2016 по ноябрь 2019 г. была выполнена процедура криобаллонной абляции устьев легочных вен. Критериями включения были симптомный характер течения фибрилляции предсердий; фибрилляция предсердий, подтвержденная инструментальными методами диагностики, критериями исключения — сочетание фибрилляции и трепетания предсердий на момент операции; перенесенные операции на «открытом» сердце и операции, направленные на купирование фибрилляции предсердий; наличие сопутствующей кардиальной и «аритмогенной» патологии. Исследование включало удаленный опрос на предмет выявления субъективных жалоб. Пациентов, у которых по данным опроса выявлялись симптомы рецидива фибрилляции, приглашали в клинику для объективного обследования. **Результаты.** Медиана длительности послеоперационного периода к моменту опроса пациентов составила 21 (3; 43) мес. По результатам собеседования, 136 (45%) пациентов в послеоперационном периоде снова имели жалобы, ассоциированные с фибрилляцией предсердий, из них у 98 (72%) удалось провести суточное мониторирование электрокардиограммы, при этом инструментально рецидив фибрилляции предсердий подтвержден в 59 случаях, что составило 20% от всех пациентов, включенных в исследование. **Заключение.** Для установления истинного количества рецидивов фибрилляции предсердий после криобаллонной абляции устьев легочных вен следует признать необходимым проведение целенаправленного опроса прооперированных больных в период от 3 до 12 мес после операции с последующей инструментальной диагностикой рецидива аритмии.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий; криобаллонная абляция; рецидив.

**Для цитирования:** Вачев С.А., Королёв С.В., Дупик Н.В., Конев А.В., Зотов А.С., Хабазов Р.И., Троицкий А.В. Объективная и субъективная оценка рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной абляции устьев легочных вен. *Клиническая практика*. 2021;12(2):47–53. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract63082>

Поступила 10.03.2021

Принята 12.04.2021

Опубликована 30.06.2021

### ОБОСНОВАНИЕ

Одной из существенных проблем своевременного начала лечения пациентов, страдающих пароксизмальной формой фибрилляции предсердий, является трудность ранней диагностики этого заболевания. Дело заключается в том, что приступ зачастую возникает спонтанно, без видимой связи с внешним воздействием (эмоциональная или физическая нагрузка и т.д.). Эффективность диагностики может быть улучшена только посредством

использования петлевых регистраторов, однако, к большому сожалению, для использования с целью скринингового обследования популяции данные устройства недоступны [1].

После катетерной криобаллонной абляции устьев легочных вен характер жалоб у пациентов меняется вплоть до полного их исчезновения [1–5]. В связи с этим ряд пациентов, отметивших улучшение, не связывают вновь появляющиеся жалобы с рецидивом фибрилляции предсердий, поэтому своевре-

менно не обращаются за необходимой медицинской помощью в послеоперационном периоде.

Другие пациенты отмечают в послеоперационном периоде ухудшение состояния, но из-за того что больные данной группы склонны считать свое заболевание неизлечимым либо не связывают его с рецидивом аритмии, так же перестают обращаться за медицинской помощью и не получают своевременного инструментального обследования.

Таким образом, на сегодняшний день остается актуальной проблема адекватного анализа

отдаленного результата операций, направленных на купирование фибрилляции предсердий, в том числе криобаллонной аблации устьев легочных вен. С одной стороны, невозможно ориентироваться только на субъективную оценку пациентами их состояния, с другой — современные адекватные методы «поточной» инструментальной верификации фибрилляции предсердий остаются малодоступными. Результатом является неверная интерпретация реальных исходов операции на устьях легочных вен путем криобаллонной аблации.

## OBJECTIVE AND SUBJECTIVE ASSESSMENT OF THE RECURRENCE OF ATRIAL FIBRILLATION AFTER CRYOBALLOON ABLATION OF THE PULMONARY VEINS

© S.A. Vachev, S.V. Korolev, N.V. Dupik, A.V. Konev, A.S. Zotov, R.I. Khabazov, A.V. Troitskiy

Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Background:** Adequate diagnosis of recurrent atrial fibrillation after the surgical treatment in patients with paroxysmal forms of the disease appears to be a difficult task. **Aims:** The manuscript is devoted to a comparative analysis of the results of subjective and objective assessment of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation of the pulmonary veins. **Material and methods:** 301 patients were included in the study. All of them consequentially underwent cryoballoon ablation of the pulmonary veins in the period of October, 2016 — November, 2019. The inclusion criteria were as follows: symptomatic atrial fibrillation; confirmation of atrial fibrillation by instrumental diagnostic methods. The exclusion criteria were the following: a combination of atrial fibrillation and atrial flutter at the time of surgery; history of open-heart procedures and catheter procedures to cease atrial fibrillation; the presence of concomitant cardiac and "arrhythmogenic" pathology. **Results:** In the period of May 01–30, 2020, 100% (n=301) of the patients included in the study were assessed by the method of targeted survey. The median duration of the postoperative period to the time of a patient's survey was 21 (3; 43) months. The interviews have shown that 136 (45%) patients noted a return of complaints associated with atrial fibrillation recurrence in the postoperative period. There was a clear tendency towards a decrease in the total number of patients with complaints of the clinical recurrence of the disease, depending on the time elapsed since the surgical procedure. The longer the period from the moment of surgery, the lower the number of patients with recurrence. Of 136 patients with recurrent complaints associated with atrial fibrillation, 97 (71%) were able to conduct the daily electrocardiogram monitoring. Of these, the instrumental recurrence of atrial fibrillation was confirmed in 59 patients, which amounted to 20% of all the patients included in the study (n=301). **Conclusion:** To establish the true number of atrial fibrillation recurrence after cryoballoon ablation of the pulmonary veins, a targeted survey of patients is desirable for up to 12 months after the surgery. The patients with complaints which suggest atrial fibrillation recurrence, even if these complaints do not correspond to the preoperative ones, should be invited for the instrumental diagnostics of arrhythmia.

**Keywords:** atrial fibrillation; cryoablation; recurrence.

**For citation:** Vachev SA, Korolev SV, Dupik NV, Konev AV, Zotov AS, Khabazov RI, Troitskiy AV. Objective and Subjective Assessment of the Recurrence of Atrial Fibrillation After Cryoballoon Ablation of the Pulmonary Veins. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):47–53. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract63082>

Submitted 10.03.2021

Revised 12.04.2021

Published 30.06.2021

Нами проведен сравнительный анализ объективной и субъективной верификации развития рецидива фибрилляции предсердий после применения методики криобаллонной аблации устьев легочных вен. Обоснованием исследования является необходимость понимания количественных и качественных различий результатов операции, что позволит выработать оптимальную тактику выявления рецидива аритмии в постоперационном периоде.

**Цель исследования** — провести сравнительный анализ результатов субъективной и объективной оценки рецидива фибрилляции предсердий после криобаллонной аблации устьев легочных вен и выработать тактику эффективного выявления рецидива фибрилляции предсердий.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

Одноцентровое открытое проспективное observational исследование.

### Критерии соответствия

*Критерии включения:* симптомный характер течения фибрилляции предсердий, а именно наличие до операции жалоб, ассоциированных с данным видом аритмии; фибрилляция предсердий, подтвержденная инструментальными методами диагностики.

*Критерии исключения:* сочетание фибрилляции и трепетания предсердий на момент операции; перенесенные операции на «открытом» сердце и операции, направленные на купирование фибрилляции предсердий; наличие тяжелой сопутствующей патологии; наличие сопутствующей кардиальной и «аритмогенной» патологии (дисфункция желез внутренней секреции, патология клапанного аппарата сердца, ишемия миокарда на момент операции и др.).

### Методы регистрации исходов

В исследование включены пациенты ( $n=301$ ), которым в период с октября 2016 по ноябрь 2019 года выполнена операция на устьях легочных вен методом криобаллонной аблации. В послеоперационном периоде характер жалоб на нарушение ритма сердца изучался путем очной консультации или телефонного опроса. Как очный, так и телефонный опрос проведены по разработанному алгоритму, который включал выяснение характера жалоб в дооперационном периоде и их изменение в послеоперационном периоде.

## Этическая экспертиза

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФНКЦ (№ 14.11.16 от 12 октября 2016 г.).

Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании и использование в научных целях анонимизированных данных о состоянии их здоровья в течение дооперационного и послеоперационного периода.

## Статистический анализ

Полученные данные, касающиеся описания клинических и демографических характеристик, были представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значения диапазона. Тем пациентам, у которых были выявлены жалобы, ассоциированные с рецидивом фибрилляции предсердий, рекомендовали инструментальное обследование (электрокардиографию) и суточное мониторирование электрокардиограммы. Сравнительный анализ свободы от рецидива фибрилляций предсердий, заподозренного на основании предъявляемых пациентом жалоб и выявленного инструментально, произведен методом Каплана–Мейера. Принятый критический уровень статистической значимости ( $p$ ) <5%. Анализ данных выполнен с использованием программы IBM SPSS Statistics, v. 23.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Клинико-демографическая характеристика пациентов приведена в табл. 1.

Характеристика особенностей течения аритмического синдрома у пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 2.

В послеоперационном периоде всем пациентам назначались антиаритмические препараты, рекомендованная длительность их приема — не менее 3 мес. Кроме того, для постоянного пожизненного приема пациентам назначались антикоагулянтные препараты.

Контролем результата операции у всех пациентов, включенных в исследование, было инструментальное подтверждение достижения электрической изоляции устьев легочных вен и восстановление синусового ритма. Все включенные в исследование пациенты были выписаны из стационара с синусовым ритмом.

В период 01–30 мая 2020 года методом целенаправленного опроса было обследовано 100%

Таблица 1 / Table 1

**Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование (n=301; 100%) /  
Clinical and demographic characteristics of patients included in the study (n=301; 100%)**

Характеристика	Число пациентов (%); Me (мин; макс)
Мужской пол, n	189 (63)
Возраст на момент операции, лет	60 (22; 77)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	30 (17; 44)
Ожирение, n	152 (50)
Атеросклероз коронарных артерий, n	66 (22)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n	5 (2)
Атеросклеротическое поражение периферических артерий, n	96 (32)
Гипертоническая болезнь, n	243 (81)
ОНМК в анамнезе, n	25 (8)
Сахарный диабет, n	27 (9)
Дисфункция щитовидной железы, n	18 (6)

**Примечание.** \* В том числе пациенты со стенозом коронарных артерий <50%; \*\* определено как «ассоциированное с фибрилляцией предсердий», поскольку иные причины были исключены; \*\*\* в стадии ремиссии; не связана с приемом амиодарона в анамнезе; Me — медиана; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения.

**Note.** \* Including patients with coronary artery stenosis <50%; \*\* defined as “associated with atrial fibrillation”, since other causes were excluded; \*\*\* in remission; not associated with a history of amiodarone therapy; Me is the median; ОНМК — acute cerebrovascular accident (ischemic stroke).

(n=301) включенных в исследование больных. Медиана длительности послеоперационного периода к моменту окончания опроса пациентов составила 21 (3; 43) мес. В результате опроса было установлено, что 136 (45%) пациентов отметили у себя в послеоперационном периоде появление субъективного ощущения «аритмического синдрома»:

- из них 56 (19%) отметили улучшение: приступы аритмии стали короче, дискомфорт вследствие

Таблица 2 / Table 2

**Клиническая характеристика аритмического синдрома у пациентов, включенных в исследование (n=301; 100%) /**

**Clinical characteristics of arrhythmic syndrome in patients included in the study (n=301; 100%)**

Характеристика	Число пациентов (%); Me (мин; макс)
Пароксизмальная форма ФП, n	256 (85)
Возраст пациента на момент манифестации ФП, лет	53 (14; 75)
Длительность анамнеза ФП, лет	5 (0; 25)
Риск ТЭО CHA2DS2-VASc, балл	2 (0; 7)
Сочетание ФП и ТП в анамнезе (РЧА КТИ в анамнезе), n	63 (21)
Тромбоз ушка левого предсердия в анамнезе, n	8 (3)
Амиодарониндуцированные осложнения в анамнезе, n	31 (10)
Переднезадний размер левого предсердия, мм	42 (29; 87)

**Примечание.** \* По данным трансторакальной эхокардиографии; Me — медиана; ФП — фибрилляция предсердий; ТЭО — тромбоэмболические осложнения; ТП — трепетание предсердий; РЧА — радиочастотная абляция; КТИ — каватрикуспидальный истмус.

**Note.** \* According to transthoracic echocardiography; Me — median; ФП — atrial fibrillation; ТЭО — thromboembolic complications; ТП — typical atrial flutter; РЧА — radiofrequency ablation; КТИ — cavatricuspid isthmus.

их возникновения — меньше; исчезла потеря работоспособности по причине возникновения пароксизма;

- 67 (22%) отметили возврат к дооперационному статусу;
- 13 (4%) расценили свое состояние как ухудшение: трансформация фибрилляции предсердий из пароксизмальной в персистирующую форму; учащение и увеличение длительности приступов; уменьшение переносимости пароксизмов; нарушения ритма сердца.

При этом было установлено, что лишь 47 (35%) пациентов, отметив у себя появление жалоб, ассоциированных с рецидивом «аритмического синдрома», обратились за помощью в различные медицинские учреждения. В результате инструментального обследования у них был подтвержден возврат фибрилляции предсердий.

В результате устной консультации всем пациентам с подозрением на рецидив было рекомендовано проведение контрольного обследования, в частности суточное холтеровское мониторирование электрокардиограммы. Дополнительно рецидив фибрилляции предсердий зарегистрирован у 12 пациентов (рис. 1).

Таким образом, инструментально рецидив фибрилляции предсердий подтвержден у 59 человек,

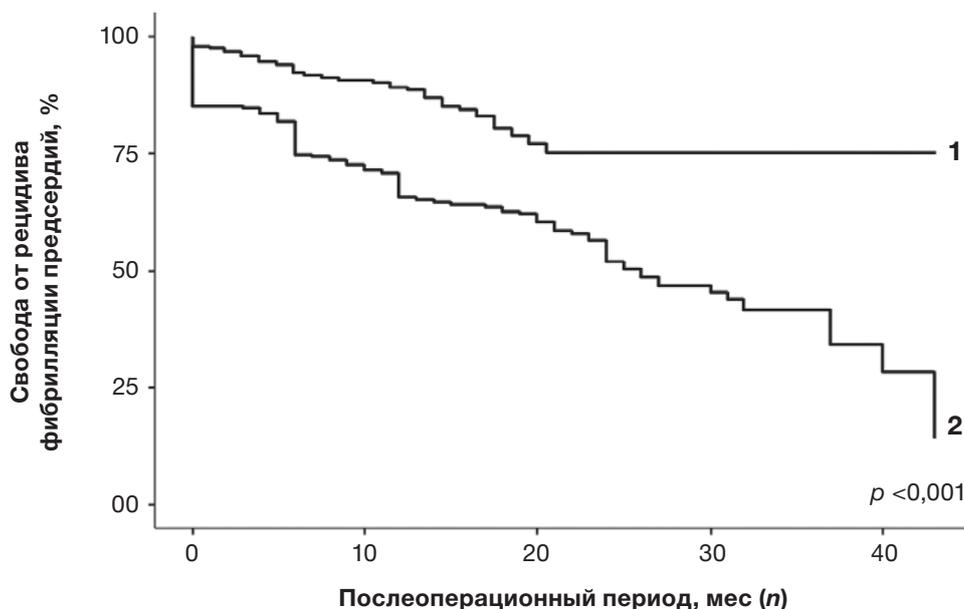
или у 20% всех включенных в исследование пациентов ( $n=301$ ); см. рис. 1.

Кроме того, в результате опроса была выявлена отчетливая тенденция к снижению общего количества больных с жалобами на клинические проявления рецидива заболевания в зависимости от времени, прошедшего с момента операции (рис. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно современным представлениям, успех криобаллонной абляции устьев легочных вен по результатам инструментальной диагностики достигается у 50–70% больных, впервые перенесших операцию. Такой широкий диапазон положительной оценки результата связан с тем, что критерии «успешности» варьируют в широком диапазоне от «длительной ремиссии» до «частичного улучшения» [5, 6]. Именно поэтому мы поставили перед собой задачу установить, какое количество больных должно подвергаться инструментальному обследованию, и определить необходимые сроки послеоперационного наблюдения.

Проведенный целенаправленный опрос показал, что не менее 40% больных (в нашем исследовании 45%) нуждаются в проведении инструментальной диагностики в послеоперационном периоде.

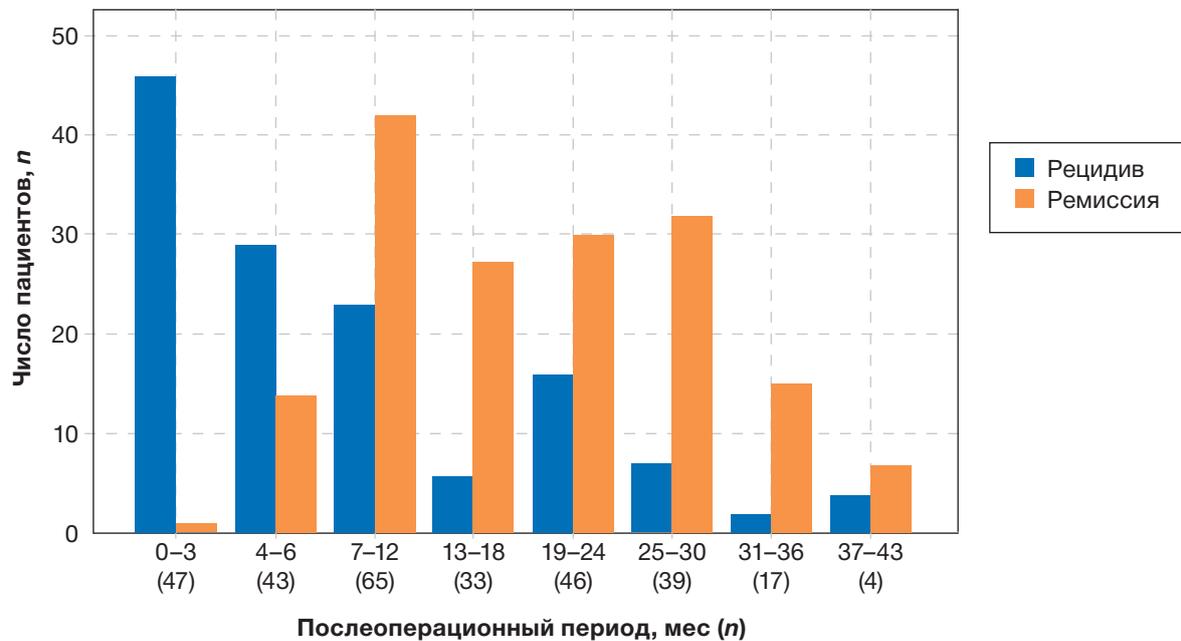


**Рис. 1.** Свобода от фибрилляции предсердий в отдаленном периоде после криобаллонной абляции.

**Fig. 1.** Long term fibrillation-free period after cryoballoon ablation

**Примечание.** 1 — инструментально подтвержденный рецидив; 2 — жалобы, ассоциированные с рецидивом фибрилляции предсердий.

**Note.** 1 — instrumentally confirmed relapse; 2 — complaints associated with recurrence of atrial fibrillation.



**Рис. 2.** Частота рецидива жалоб, ассоциированных с фибрилляцией предсердий, в различные периоды после криобаллонной абляции устьев легочных вен.

**Fig. 2.** The frequency of complaints associated with atrial fibrillation in different times after the procedure of cryoballoon ablation of the pulmonary veins.

Необходимый период наблюдения — 3–12 мес после операции. При этом инструментально подтвержденный рецидив фибрилляции предсердий зарегистрирован лишь у 20% пациентов.

Проведенный анализ позволил выявить статистическую значимость несоответствия между клинической картиной и результатом инструментальных методов обследования ( $p < 0,001$ ). Такой большой разброс между субъективной и объективной оценкой рецидива фибрилляции предсердий можно объяснить тем, что у многих пациентов жалобы после операции не соответствуют дооперационным — они трансформируются в другие клинические проявления. Именно поэтому многие больные не в состоянии отличить, какие из субъективных ощущений указывают на рецидив фибрилляции предсердий.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для установления истинного количества рецидивов фибрилляции предсердий после криобаллонной абляции устьев легочных вен следует признать необходимым проведение целенаправленного опроса прооперированных больных в период от 3 до 12 мес после операции. Больные, у которых при этом выявляются жалобы, ассоциированные с рецидивом фибрилляции предсердий, должны быть обязательно приглашены для инструментальной

диагностики рецидива аритмии, даже если эти жалобы не соответствуют дооперационным.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** С.А. Вачев — дизайн работы,

сбор материала, написание текста, статистическая обработка; С.В. Королёв — сбор материала, лечение пациентов, редактирование текста; Н.В. Дупик — дизайн работы, сбор материала, лечение пациентов, поисково-аналитическая работа, редактирование текста; А.В. Конев — сбор материала, лечение пациентов, редактирование текста; А.С. Зотов — обсуждение и редактирование текста; Р.И. Хабазов, А.В. Троицкий — обсуждение и редактирование текста. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** S.A. Vachev — research design, material collection, text writing, statistical processing; S.V. Korolev — collecting material, treating patients, editing text; N.V. Dupik — research design, collection of material, treatment of patients, search and analytical work, text editing; A.V. Konev — collection of material, treatment of patients, text editing;

A.S. Zotov — discussion and text editing; R.I. Khabazov, A.V. Troitskiy — discussion and text editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

#### ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Вачев Сергей Алексеевич**, к.м.н.;  
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,  
Ореховый бульвар, д. 28;  
e-mail: s.a.vachev@mail.ru; eLibrary SPIN: 4940-0634;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2747-3057>

Соавторы:

**Королёв Сергей Владимирович**, к.м.н.;  
e-mail: sergejkorolev@yandex.ru;  
eLibrary SPIN: 4545-3450;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5513-2332>

**Дупик Николай Васильевич**;  
e-mail: dnv-74@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-4265>

**Конеv Алексей Васильевич**, к.м.н.;  
e-mail: konevalexv@mail.ru; eLibrary SPIN: 7559-8450;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1762-6822>

**Зотов Александр Сергеевич**, к.м.н.;  
e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>

**Хабазов Роберт Иосифович**, д.м.н.;  
e-mail: khabazov119@gmail.com; eLibrary SPIN: 8264-7791;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6801-6568>

**Троицкий Александр Витальевич**, д.м.н.;  
e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-8696>

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–e444. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012
2. Gareth JW, Derick MT, Matthew W, et al. The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*. 2014;16(7):965–972. doi: 10.1093/europace/eut395
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017;70(1):50.e1–e84. doi: 10.1016/j.rec.2016.11.033
4. Corrigendum to: 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2018;39(13):1109. doi: 10.1093/eurheartj/ehx039
5. Andrade JG, Champagne J, Dubuc M, et al. Cryoballoon or radiofrequency ablation for atrial fibrillation assessed by continuous monitoring: a randomized clinical trial. *Circulation*. 2019;140(22):1779–1788. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042622
6. Georgiopoulos G, Tsiachris D, Manolis AS. Cryoballoon ablation of atrial fibrillation: a practical and effective approach. *Clin Cardiol*. 2017;40(5):333–342. doi: 10.1002/clc.22653

#### AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

**Sergey A. Vachev**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
address: 28 Orechovy boulevard, Moscow,  
115682, Russia; e-mail: s.a.vachev@mail.ru;  
eLibrary SPIN: 4940-0634;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2747-3057>

Co-authors:

**Sergey V. Korolev**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: sergejkorolev@yandex.ru;  
eLibrary SPIN: 4545-3450;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5513-2332>

**Nikolay V. Dupik**;  
e-mail: dnv-74@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3597-4265>

**Alexey V. Konev**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: konevalexv@mail.ru; eLibrary SPIN: 7559-8450;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1762-6822>

**Aleksandr S. Zotov**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: zotov.alex.az@gmail.com; eLibrary SPIN: 9315-6570;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0494-0211>

**Robert I. Khabazov**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
e-mail: khabazov119@gmail.com; eLibrary SPIN: 8264-7791;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6801-6568>

**Aleksandr V. Troitskiy**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
e-mail: dr.troitskiy@gmail.com; eLibrary SPIN: 2670-6662;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2143-8696>

## ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ ПОСЛЕ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ ПРЕПАРАТАМИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

© Ю.В. Иванов<sup>1</sup>, А.В. Смирнов<sup>1</sup>, В.Р. Станкевич<sup>1</sup>, В.И. Шаробаро<sup>2</sup>, Е.А. Величко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Развитие желчнокаменной болезни после бариатрической операции представляет значимую и актуальную проблему. Изучено профилактическое воздействие препаратов урсодезоксихолевой кислоты на развитие холелитиаза после гастрощунтирования и продольной резекции желудка. **Цель исследования** — оценить эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в профилактике холелитиаза у пациентов после бариатрических операций. **Методы.** Проанализированы результаты наблюдения 128 пациентов в течение года после выполнения бариатрических операций. У 68 больных профилактика развития желчнокаменной болезни не проводилась; 60 пациентов принимали препараты урсодезоксихолевой кислоты по 500 мг внутрь. **Результаты.** Холелитиаз развился у 17 (25%) больных, не принимавших препараты урсодезоксихолевой кислоты, из них 10 (14,7%) выполнена холецистэктомия. Среди пациентов, которые принимали препараты урсодезоксихолевой кислоты, конкременты в желчном пузыре обнаружены в 7 (11,6%) случаях, а оперативное лечение потребовалось только 1 (1,7%) больному. **Заключение.** Прием препаратов урсодезоксихолевой кислоты в течение первого года после бариатрической операции в количестве 500 мг/сут значительно снижает вероятность развития холелитиаза *de novo*. Медикаментозную профилактику желчнокаменной болезни необходимо включить в стандарт ведения пациентов бариатрического профиля.

**Ключевые слова:** желчнокаменная болезнь; холелитиаз; холецистит; урсодезоксихолевая кислота; бариатрическая хирургия; холецистэктомия; гастрощунтирование; продольная резекция желудка.

**Для цитирования:** Иванов Ю.В., Смирнов А.В., Станкевич В.Р., Шаробаро В.И., Величко Е.А. Профилактика развития желчнокаменной болезни после бариатрических операций препаратами урсодезоксихолевой кислоты. *Клиническая практика*. 2021;12(2):54–59. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71457>

Поступила 05.05.2021

Принята 17.06.2021

Опубликована 30.06.2021

### ОБОСНОВАНИЕ

Глобальная эпидемия ожирения в XXI веке стала серьезным вызовом для здравоохранения. В развитых странах до 30% взрослого населения страдают этой болезнью. Единственным методом лечения морбидного ожирения, дающим надежный и долговременный результат, является бариатрическая хирургия [1]. Однако существуют и неблагоприятные последствия хирургической коррекции лишнего веса. Отмечено, что после бариатрических операций у 15–30% пациентов развивается холелитиаз *de novo*. Риск холецистэктомии в ближайшие 5 лет после операции со-

ставляет до 10% [2], при этом в 30–50% случаев желчный пузырь удаляется по срочным и экстренным показаниям. Холецистэктомия у пациентов после гастрощунтирования сопровождается в два раза большим количеством послеоперационных осложнений и в четыре раза большим числом повторных операций, чем у пациентов с ожирением до бариатрических вмешательств [3]. В случае развития холедохолитиаза после гастрощунтирования выполнение эндоскопической ретроградной литоэкстракции потребует в большинстве ситуаций предварительного наружного стомирования отключенной части желудка открытым или лапа-

## URSODEOXYCHOLIC ACID FOR THE PREVENTION OF GALLSTONE DISEASE AFTER BARIATRIC SURGERY

© Yu.V. Ivanov<sup>1</sup>, A.V. Smirnov<sup>1</sup>, V.R. Stankevich<sup>1</sup>, V.I. Sharobaro<sup>2</sup>, E.A. Velichko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Medical Assistance and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

**Background:** The development of gallstone disease (GSD) after bariatric surgery is a significant problem. The prophylactic effect of ursodeoxycholic acid (UDCA) preparations on the occurrence of cholelithiasis after gastric bypass and longitudinal gastrectomy has been studied. **Aims:** The aim of the study was to evaluate the effectiveness of ursodeoxycholic acid preparations in the prevention of cholelithiasis in patients after bariatric surgery. **Methods:** The results of a year-long follow-up for 128 patients after bariatric surgery were analyzed. In 68 patients, the prophylaxis of the gallstone disease development was not performed. 60 patients took a daily 500 mg dose of UDCA orally. **Results:** Cholelithiasis had developed in 17 (25%) patients who did not undergo the prophylaxis of cholelithiasis. Of these, 10 (14.7%) underwent cholecystectomy. Among those patients who took UDCA drugs, stones in the gallbladder were found in 7 (11.6%), and only one patient (1.7%) required a surgical treatment. **Conclusion:** UDCA administration during the first year after bariatric surgery in the amount of 500 mg per day significantly reduces the likelihood of the de novo cholelithiasis development. The medical prophylaxis of gallstone disease should be included in the standards of bariatric patients' management.

**Keywords:** gallstone disease; cholelithiasis; cholecystitis; ursodeoxycholic acid; bariatric surgery; cholecystectomy; gastric bypass; longitudinal gastrectomy.

**For citation:** Ivanov YuV, Smirnov AV, Stankevich VR, Sharobaro VI, Velichko EA. Ursodeoxycholic Acid for the Prevention of Gallstone Disease after Bariatric Surgery. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):54–59. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71457>

Submitted 05.05.2021

Revised 17.06.2021

Published 30.06.2021

роскопическим доступом, что связано с дополнительными рисками осложнений [1].

В связи с высокими рисками развития желчнокаменной болезни и трудностями ее хирургического лечения после предшествующих бариатрических операций некоторые авторы говорят о необходимости выполнения симультанной холецистэктомии всем больным с профилактической целью, даже при отсутствии конкрементов в желчном пузыре [4]. Однако риски такого расширения объема, по всей вероятности, превышают пользу, а потому неоправданны.

В последнее время получила распространение медикаментозная профилактика развития желчнокаменной болезни после бариатрических операций препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Представляем собственный опыт решения данной проблемы.

**Цель исследования** — оценить эффективность препаратов урсодезоксихолевой кислоты в профилактике холелитиаза у пациентов после бариатрических операций.

### МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе отделения хирургии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России (ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, генеральный директор д.м.н. А.В. Троицкий).

Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 128 пациентов с морбидным ожирением, которым с июня 2011 по апрель 2020 г. было выполнено бариатрическое вмешательство лапароскопическим доступом. В ходе комплексного предоперационного обследования у всех обследованных больных не выявлено каких-либо признаков желчнокаменной болезни. Выделено 2 группы пациентов: (1) пациенты ( $n=68$ ), не принимавшие препараты урсодезоксихолевой кислоты после бариатрической операции; (2) пациенты ( $n=60$ ), которым были назначены препараты урсодезоксихолевой кислоты (в дозе 500 мг/сут внутрь) начиная с 14-х сут после бариатрической операции.

Таблица 1 / Table 1

Основные характеристики пациентов /  
Basic characteristics of the patients

Характеристики пациентов	Тип операции		p
	Группа 1, n=68	Группа 2, n=60	
Возраст, лет	45 [36; 53]	46 [38; 54,5]	0,79
Пол:			
• муж.	32	23	1
• жен.	36	27	1
Индекс массы тела	44 [41; 52]	46 [41; 56]	0,26
Сахарный диабет	36	32	0,45
Гастрошунтирование	39	34	1
Продольная резекция желудка	29	26	1
Послеоперационные осложнения, Clavien–Dindo, IIIb	1 (1,5%)	1 (1,6%)	-
Послеоперационные осложнения, Clavien–Dindo, I–II	2 (3%)	1 (1,6%)	-

Характеристики пациентов отражены в табл. 1. Группы не отличались по демографическим параметрам, индексу массы тела и спектру выполненных бариатрических операций. Количество послеоперационных осложнений было минимальным.

Все пациенты в соответствии с принятым в клинике бариатрическим протоколом были комплексно обследованы через 1; 3; 6 и 12 мес. Наличие холелитиаза устанавливали по данным ультразвукового исследования желчного пузыря и желчевыводящих протоков.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием непараметрических методов. Данные представлены в виде медианы с указанием интерквартильного размаха. Различия между количественными характеристиками определяли с помощью критерия Манна–Уитни. Срав-

нение качественных характеристик проводили при помощи метода  $\chi^2$  (хи-квадрат). Полученные различия были признаны статистически достоверными при двухстороннем  $p < 0,05$  (95% точности).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительные характеристики наблюдаемых групп пациентов представлены в табл. 2.

У пациентов, принимавших урсодезоксихолевую кислоту, мы не отметили каких-либо побочных реакций на препарат.

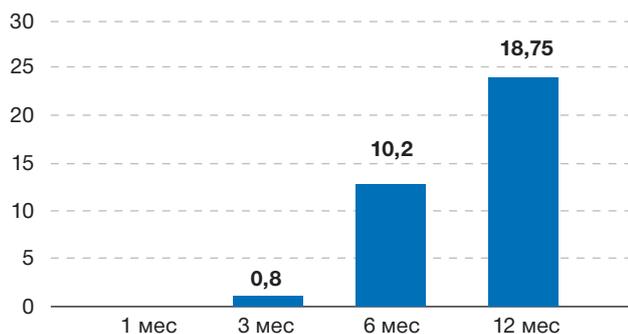
Потеря веса в обеих группах была сопоставима, медиана снижения индекса массы тела составляла 14,23 и 14,16 кг/м<sup>2</sup> соответственно.

В течение года наблюдения у 24 (18,75%) пациентов при ультразвуковом исследовании выявлена картина желчнокаменной болезни с наличием

Таблица 2 / Table 2

Развитие желчнокаменной болезни у пациентов после бариатрических операций /  
Gallstone disease development in patients after bariatric surgery

Характеристики пациентов	Тип операции		p
	Группа 1, n=68	Группа 2, n=60	
Гастрошунтирование	39	34	1
Продольная резекция желудка	29	26	1
Разница индекса массы тела через 12 мес	14,23 [12; 18]	14,16 [11; 17]	-
Развилась желчнокаменная болезнь	17 (25%)	7 (11,6%)	0,0538
Холедохолитиаз	0	0	
Плановая лапароскопическая холецистэктомия	8	1	0,0258
Лапароскопическая холецистэктомия в срочном порядке	2	0	0,498



**Рис. 1.** Число больных желчнокаменной болезнью после бариатрической операции, %.

**Fig. 1.** The number of post- bariatric surgery patients with cholelithiasis, %.

конкрементов в желчном пузыре, причем через 3 мес после операции желчнокаменная болезнь установлена лишь у 1 пациента, через 6 мес — у 13, через 12 мес — у 24 (рис. 1).

Конкременты в желчном пузыре выявлены у 17 пациентов, не получавших препараты урсодезоксихолевой кислоты, и у 7 больных, которые их получали. При полном отсутствии симптомов (7 пациентов в 1-й группе и 6 во 2-й группе) мы не рекомендовали выполнять холецистэктомию, отложив решение о ее необходимости на период после полной стабилизации веса (через 1,5–2 года). Однако при наличии симптомов и в связи с риском осложненного течения заболевания все пациенты были прооперированы. Плановая лапароскопическая холецистэктомия выполнена 8 пациентам, которые не принимали урсодезоксихолевую кислоту, и 1 больному, который ее принимал. Двое больных 1-й группы прооперированы в срочном порядке в связи с эпизодом печеночной колики, потребовавшим госпитализации, при этом интраоперационно картины острого холецистита не было. Все холецистэктомии прошли без интраоперационных и послеоперационных осложнений, пациенты были выписаны на 2–3-е сут. Случаев холедохолитиаза или патологических изменений терминального отдела общего желчного протока или большого дуоденального сосочка у данной категории больных не отмечено.

Получены статистически погранично значимые различия в частоте развития желчнокаменной болезни ( $p=0,0538$ ), однако в частоте выполненных холецистэктомий различия достоверны.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Образование конкрементов в желчном пузыре — процесс, зависящий от множества факто-

ров. Ведущим механизмом развития холелитиаза у пациентов после бариатрических операций является выход холестерина из тканевых депо при быстрой потере веса и его повышенная секреция вместе с желчью [5]. Урсодезоксихолевая кислота вызывает снижение синтеза холестерина в печени и уменьшает его секрецию в желчь, кроме того, она препятствует кишечной абсорбции холестерина.

Первое рандомизированное исследование, показавшее значительный профилактический эффект урсодезоксихолевой кислоты на развитие желчнокаменной болезни у бариатрических пациентов, опубликовано еще в 1995 г. [6], однако до сих пор медикаментозная профилактика холелитиаза не закреплена в стандартах ведения больных после хирургической коррекции веса.

Все больше бариатрических хирургов отдает предпочтение медикаментозной профилактике развития калькулезного холецистита после хирургической коррекции веса. Нами проведен литературный поиск в сети MEDLINE: поисковый запрос — bariatric surgery AND ursodeoxycholic acid. Найдено 12 исследований применения урсодезоксихолевой кислоты после бариатрических операций [6–18]. Во всех работах было показано снижение частоты возникновения конкрементов в желчном пузыре при использовании профилактических дозировок препарата (табл. 3).

Альтернативная стратегия профилактики — симультанная холецистэктомия — применяется в настоящее время редко. Доказано, что расширение объема операции за счет удаления желчного пузыря может привести к небольшому, но значимому росту числа осложнений. В систематическом обзоре I.P. Doulamis и соавт. [19] (2019), включившим в анализ 13 765 пациентов, частота несостоятельности анастомоза после симультанной холецистэктомии и гастрошунтирования составила 8,7%, тогда как только после гастрошунтирования — 2,5%.

Медикаментозная профилактика не сопровождается какими-либо серьезными побочными эффектами. В проведенных исследованиях ни один из пациентов не выбыл из наблюдения по причине развития неблагоприятных реакций. Таким образом, применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты безопасно и весьма эффективно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе нашего исследования результаты соотносятся с литературными данными и позволяют утверждать, что прием препаратов ур-

Таблица 3 / Table 3

Исследования, посвященные профилактическому применению урсодезоксихолевой кислоты /  
Studies on the prophylactic application of ursodeoxycholic acid

№	Автор, год	Частота развития холелитиаза после бариатрической операции	
		Урсодезоксихолевая кислота, %	Наблюдение/плацебо, %
1	Sakran, 2020 [7]	23,9	45,7
2	Pizza, 2020 [8]	4,2	25,2
3	Vural, 2020 [9]	10	33
4	Şen, 2020 [10]	10,5	37,5
5	Talha, 2019 [11]	6,5	22
6	Machado, 2019 [12]	1,4	26
7	Coupaye, 2017 [13]	10,4	22,6
8	Abdallah, 2016 [14]	0	5
9	Adams, 2015 [15]	14,3	44,8
10	Miller, 2003 [16]	9,2	28, 9
11	Sugerman, 1995 [17]	6,8	32,1
12	Williams, 1993 [6]	18,2	26,2

содезоксихолевой кислоты в течение первого года после бариатрической операции в дозе 500 мг/сут значительно снижает вероятность развития холелитиаза *de novo*.

Медикаментозную профилактику желчнокаменной болезни необходимо включить в стандарт ведения пациентов бариатрического профиля.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Иванов Ю.В., Смирнов А.В. — концепция исследования, написание текста рукописи; Станкевич В.Р., Шаробаро В.И., Величко Е.А. — получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** Ivanov Yu.V., Smirnov A.V. — research concept, writing the text of the manuscript; Stankevich V.R., Sharobaro V.I., Velichko E.A. — obtaining data for analysis, analyzing the data obtained, writing the text of the manuscript, reviewing publications on the topic of the article. The author made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the

work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Смирнов А.В., Станкевич В.Р., Панченков Д.Н., и др. Симультантные операции в бариатрической хирургии // *Клиническая практика*. 2020. Т. 11, № 4. С. 55–63. [Smirnov AV, Stankevich VR, Panchenkov DN, et al. Simultaneous operations in bariatric surgery. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(4):55–63. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract58047
- Altieri MS, Yang J, Nie L, et al. Incidence of cholecystectomy after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2018;14(7):992–996. doi: 10.1016/j.soard.2018.03.028
- Wanjura V, Szabo E, Österberg J, et al. Morbidity of cholecystectomy and gastric bypass in a national database. *Br J Surg*. 2018;105(1):121–127. doi: 10.1002/bjs.10666
- Amstutz S, Michel JM, Kopp S, Egger B. Potential benefits of prophylactic cholecystectomy in patients undergoing bariatric bypass surgery. *Obes Surg*. 2015;25(11):2054–2060. doi: 10.1007/s11695-015-1650-6

5. Festi D, Villanova N, Colecchia A. Risk factors for gallstone formation during weight loss. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):613. doi: 10.1016/j.cgh.2014.08.010
6. Williams C, Gowan R, Pery BJ. A double-blind placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones during weight loss after vertical banded gastroplasty. *Obes Surg*. 1993;3(3):257–259. doi: 10.1381/096089293765559278
7. Sakran N, Dar R, Assalia A, et al. The use of Ursolit for gallstone prophylaxis following bariatric surgery: a randomized-controlled trial. *Updates Surg*. 2020;72(4):1125–1133. doi: 10.1007/s13304-020-00850-2
8. Pizza F, D'Antonio D, Lucido FS, et al. The role of ursodeoxycholic acid (UDCA) in cholelithiasis management after one anastomosis gastric bypass (OAGB) for morbid obesity: results of a monocentric randomized controlled trial. *Obes Surg*. 2020;30(11):4315–4324. doi: 10.1007/s11695-020-04801-z
9. Vural A, Goksu K, Kahraman AN, et al. Increased gallstone formation after sleeve gastrectomy and the preventive role of ursodeoxycholic acid. *Acta Gastroenterol Belg*. 2020;83(1):33–38.
10. Şen O, Türkçapar AG, Yerdel MA. Cholelithiasis after sleeve gastrectomy and effectiveness of ursodeoxycholic acid treatment. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2020;30(11):1150–1152. doi: 10.1089/lap.2020.0077
11. Talha A, Abdelbaki T, Farouk A, et al. Cholelithiasis after bariatric surgery, incidence, and prophylaxis: randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2020;34(12):5331–5337. doi: 10.1007/s00464-019-07323-7
12. Machado FH, Castro Filho HF, Babadopulos RF, et al. Ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstones in patients subjected to Roux-en-Y gastric bypass. *Acta Cir Bras*. 2019;34(1):e20190010000009. doi: 10.1590/s0102-865020190010000009
13. Coupaye M, Calabrese D, Sami O, et al. Evaluation of incidence of cholelithiasis after bariatric surgery in subjects treated or not treated with ursodeoxycholic acid. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(4):681–685. doi: 10.1016/j.soard.2016.11.022
14. Abdallah E, Emile SH, Elfeki H, et al. Role of ursodeoxycholic acid in the prevention of gallstone formation after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Surg Today*. 2017;47(7):844–850. doi: 10.1007/s00595-016-1446-x
15. Adams LB, Chang C, Pope J, et al. Randomized, prospective comparison of ursodeoxycholic acid for the prevention of gallstones after sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2016;26(5):990–994. doi: 10.1007/s11695-015-1858-5
16. Miller K, Hell E, Lang B, Lengauer E. Gallstone formation prophylaxis after gastric restrictive procedures for weight loss: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Ann Surg*. 2003;238(5):697–702. doi: 10.1097/01.sla.0000094305.77843.cf
17. Sugerman HJ, Brewer WH, Shiffman ML, et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss. *Am J Surg*. 1995;169(1):91–96; discussion 96–97. doi: 10.1016/s0002-9610(99)80115-9
18. Della Penna A, Lange J, Hilbert J, et al. Ursodeoxycholic acid for 6 months after bariatric surgery is impacting gallstone associated morbidity in patients with preoperative asymptomatic gallstones. *Obes Surg*. 2019;29(4):1216–1221. doi: 10.1007/s11695-018-03651-0
19. Doulamis IP, Michalopoulos G, Boikou V, et al. Concomitant cholecystectomy during bariatric surgery: The jury is still out. *Am J Surg*. 2019;218(2):401–410. doi: 10.1016/j.amjsurg.2019.02.0061

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Смирнов Александр Вячеславович**, к.м.н.;  
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,  
Ореховый бульвар, д. 28; e-mail: alvsmirnov@mail.ru;  
eLibrary SPIN: 5619-1151;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>

Соавторы:

**Иванов Юрий Викторович**, д.м.н., профессор;  
e-mail: ivanovkb83@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3240-4335;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>

**Станкевич Владимир Романович**;

e-mail: v-stankevich@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8620-8755>

**Шаробаро Валентин Ильич**, д.м.н., профессор;  
e-mail: sharobarovi@mail.ru; eLibrary SPIN: 3677-0208;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1510-9047>

**Величко Евгений Александрович**, к.м.н.;  
e-mail: velichko\_eugen@mail.ru; eLibrary SPIN: 9817-2850;  
ORCID: <https://orsid.org/0000-0002-0297-8155>

## AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

**Alexander V. Smirnov**, MD, Cand. Sci (Med.);  
address: 28, Orechovy boulevard, Moscow,  
115682, Russia; e-mail: alvsmirnov@mail.ru;  
eLibrary SPIN: 5619-1151;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3897-8306>

Co-authors:

**Yuri V. Ivanov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: ivanovkb83@yandex.ru; eLibrary SPIN: 3240-4335;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6209-4194>

**Vladimir R. Stankevich**;

e-mail: v-stankevich@yandex.ru;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8620-8755>

**Valentin I. Sharobaro**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: sharobarovi@mail.ru; eLibrary SPIN: 3677-0208;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1510-9047>

**Eugen A. Velichko**, MD, Cand. Sci (Med.);  
e-mail: velichko\_eugen@mail.ru; eLibrary SPIN: 9817-2850;  
ORCID: <https://orsid.org/0000-0002-0297-8155>

## ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА У ПАЦИЕНТОВ С МУКОПОЛИСАХАРИДОЗОМ: ВАЖНЫЕ ПАТТЕРНЫ ВИЗУАЛИЗАЦИИ

© И.И. Ярмола, А.В. Аникин, Л.Е. Фомина

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Мукополисахаридоз (МПС) является редкой нозологией, поэтому среди отечественных публикаций сохраняется недостаток структурированной информации в области лучевой диагностики. Таким образом, требуются систематизация, обобщение и анализ структурных изменений различных органов и систем, возникающих у пациентов с МПС. **Цель исследования** — проведение первого в России обширного исследования пациентов с редкой нозологией, выявление частоты встречаемости изменений в различных органах, описание наиболее значимых изменений и их причин. Определение наиболее информативных и безопасных методов обследования разных органов и систем с учетом специфичности их изменений при МПС. **Методы.** Ретроспективно обследовано 303 ребенка с МПС разных типов (в выборку вошли 70 случаев, верифицированных лабораторно и молекулярно-генетически), которым в период 2015–2021 гг. были проведены магнитно-резонансное исследование головного мозга и шейного отдела позвоночника, рентгенография костей скелета. **Результаты.** При анализе полученных изображений выявлены наиболее часто встречаемые изменения, такие как дизостозы (у 100%; 70 пациентов), стеноз позвоночного канала на краниовертебральном уровне (73%; 51 пациент), атрофия (47%; 33 пациента) и очаговое поражение вещества мозга (67%; 47 пациентов), гидроцефалия (28%; 20 пациентов), расширение периваскулярных пространств (70%; 58 пациентов). Проанализированы и описаны патофизиологические механизмы возникновения структурных изменений. **Заключение.** Для оценки краниовертебрального перехода наиболее информативным методом визуализации является магнитно-резонансная томография. При исследовании костей конечностей предпочтительно использование цифровой рентгенографии с учетом более низкой лучевой нагрузки метода по сравнению с компьютерной томографией.

**Ключевые слова:** мукополисахаридоз; магнитно-резонансная томография; стеноз позвоночного канала; расширение периваскулярных пространств.

**Для цитирования:** Ярмола И.И., Аникин А.В., Фомина Л.Е. Лучевая диагностика у пациентов с мукополисахаридозом: важные паттерны визуализации. *Клиническая практика*. 2021;12(2):60–68. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71338>

Поступила 06.05.2021

Принята 11.06.2021

Опубликована 30.06.2021

### Список сокращений

ГАГ — гликозаминогликаны  
КТ — компьютерная томография  
МПС — мукополисахаридозы

МРТ — магнитно-резонансная томография  
ПВП — периваскулярные пространства

### ОБОСНОВАНИЕ

Мукополисахаридозы (МПС) — группа метаболических заболеваний, характеризующихся нарушением обмена гликозаминогликанов (ГАГ, мукополисахаридов). Мутации в генах, кодирующих лизосомные гидролазы, вызывают недостаточность лизосомных ферментов, участвующих

в расщеплении ГАГ, что приводит к отложению мукополисахаридов в лизосомах клеток и межклеточном пространстве соединительной ткани, костях, селезенке, печени и центральной нервной системе [1, 2].

Общая встречаемость МПС — 1 случай на 25 000 населения, однако каждый тип МПС по-

отдельности встречается намного реже: по разным данным, от 1 случая на 100 000 до 1 на 200 000 населения [3, 4].

В зависимости от дефицитарного фермента 15 существующих типов МПС делят на 7 фенотипов:

- 1) МПС I типа: синдром Гурлер (Hurler);
- 2) МПС II типа: синдром Хантера (Hunter);
- 3) МПС III типа: синдром Санфилиппо (Sanfilippo);
- 4) МПС IV типа: синдром Моркио (Morquio);
- 5) МПС VI типа: синдром Марото–Лами (Maroteaux–Lamy);
- 6) МПС VII типа: синдром Слая (Sly);
- 7) МПС IX типа: синдром Натовича (Natowicz).

Фенотипы, в свою очередь, в зависимости от тяжести течения и лизосомного фермента делят-

ся на подтипы. Характер наследования всех типов МПС — аутосомно-рецессивный, и лишь для II типа характерен X-сцепленный тип наследования.

При рождении пациенты фенотипически здоровы, но по мере роста уже в первую декаду жизни появляются морфологические изменения, такие как гепатоспленомегалия, множественные дизостозы, специфическое изменение формы лица, а также поражения других органов и систем, вызывающие частые респираторные инфекции, кардиологические проблемы, тугоухость и отставание в развитии [5–8].

Золотым стандартом верификации МПС являются молекулярно-генетические исследования, позволяющие выявить носительство мутантных

## DIAGNOSTIC IMAGING IN PATIENTS WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSIS: IMPORTANT IMAGING PATTERNS

© I.I. Yarmola, A.V. Anikin, L.E. Fomina

National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

**Background:** The need for systematization, generalization and analysis of structural changes in various organs and systems that occur in patients with mucopolysaccharidosis (MPS). MPS is a rare disease, therefore, there is a lack of structured information in Russian publications in the field of radiology. **Aims:** The purpose of the study is to summarize our own experience, identifying the incidence of changes in various organs and describing the most significant changes and their causes. Identification of more informative and safe diagnostic methods of various organs, taking into account the specificity of changes in MPS. **Methods:** Retrospectively, 303 children with MPS of different types were examined (the sample included 70 cases verified by the laboratory studies and molecular genetics), the revision of tomograms and radiographs was carried out for the studies from 2015 to 2021. All the patients underwent MRI of the brain and cervical spine, X-ray of the skeletal bones. **Results:** The analysis of the obtained images revealed the most common changes, such as dysostosis (in 100%; 70 patients), stenosis of the spinal canal at the craniovertebral level (73%; 51 patients), atrophy (47%; 33 patients) and focal lesions of the brain substance (67%; 47 patients), hydrocephalus (28%; 20 patients), expansion of the perivascular spaces (70%; 58 patients). The pathophysiological mechanisms of the occurrence of structural changes have been analyzed and described. **Conclusions:** The assessment and comparison of various diagnostic methods for different organs and systems has demonstrated that MRI is the most informative imaging method for the assessment of the craniovertebral junction. Given the lower radiation exposure compared to computed tomography, it is preferable to use digital radiography for examining the bones of the extremities.

**Keywords:** mucopolysaccharidosis; magnetic resonance imaging; spinal canal stenosis; perivascular space dilation.

**For citation:** Yarmola II, Anikin AV, Fomina LE. Diagnostic Imaging in Patients with Mucopolysaccharidosis: Important Imaging Patterns. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):60–68. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71338>

Submitted 06.05.2021

Revised 11.06.2021

Published 30.06.2021

генов. Возможна также диагностика на пренатальном этапе, изучение ДНК родителей с целью выявления носительства гена МПС.

Измерение экскреции ГАГ с мочой — скрининговый метод.

Лучевые методы диагностики носят вспомогательный характер: в случае постановки диагноза с помощью рентгенологического, магнитно-резонансного и компьютерного исследования проводится дифференциальная диагностика, а при невозможности проведения или неоднозначных результатах генетических или лабораторных исследований — поиск осложнений и уточнение диагноза.

**Цель исследования** — создание уникального систематизированного материала на русском языке, объединяющего наиболее важные и специфические признаки МПС при проведении лучевых методов обследования. Выявление частоты встречаемости изменений в разных органах, описание наиболее значимых изменений и их причин. Определение наиболее информативных и безопасных методов обследования разных органов и систем, учитывая специфичность их изменений при МПС.

## МЕТОДЫ

### Дизайн исследования

В условиях стационара НМИЦ здоровья детей в период с 2008 по 2021 г. было обследовано 303 пациента с МПС. Ретроспективно в выборку было включено 70 пациентов (55 мальчиков, 15 девочек) с клинической картиной МПС от легкой до тяжелой степени выраженности, диагноз у которых был подтвержден с помощью энзимодиагностики и молекулярно-генетического исследования. Диапазон возраста — от 2 до 17 лет.

### Критерии соответствия

Из группы исследования были исключены пациенты с неподтвержденным диагнозом; с установленным диагнозом при отсутствии молекулярно-генетического анализа.

### Анализ в подгруппах

Подгруппы сформированы на основе принадлежности к типу МПС.

### Методы регистрации исходов

Магнитно-резонансная томография (МРТ) проводилась на аппаратах GE Healthcare Optima 450W 1.5T, GE Healthcare Signa Explorer 1.5T, GE

Healthcare Discovery 750 3T (США). Рентгенография проводилась на GE Healthcare Discovery XR 650 (США). Большинство исследований проводилось в состоянии медикаментозного сна.

## Статистический анализ

**Принципы расчета размера выборки:** размер выборки предварительно не рассчитывался в связи с тем, что дизайн исследования предполагал анализ всех пациентов с данной редкой патологией за указанный временной период.

**Методы статистического анализа данных:** рассчитывалась частота встречаемости различных признаков в группах МПС. Все исследования ретроспективно были пересмотрены тремя рентгенологами независимо друг от друга, разница в интерпретации находок была приведена к единому мнению.

При оценке МРТ и рентгенограмм рассматривались следующие изменения: повышение сигнала от паренхимы на T2-взвешенных (T2-ВИ) и FLAIR (fluid-attenuated inversion-recovery — инверсия-восстановление с подавлением сигнала от жидкости) изображениях, расширение борозд мозга (атрофия), расширение боковых и третьего желудочков мозга, расширение субарахноидальных пространств, деформация костей скелета (дизостозы), стеноз краниовертебрального перехода.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

### Объекты (участники) исследования

Пациенты ( $n=70$ ) разделены на подгруппы по принадлежности к типу МПС: I тип — 9 человек, II тип — 36 человек, III тип — 11 человек, IV тип — 10 человек, VI тип — 4 человека. Выполнен анализ рентгенограмм, МР- и компьютерных (КТ) томограмм.

### Основные результаты исследования

МРТ является методом выбора при исследовании изменений структуры головного и спинного мозга у пациентов с МПС; используется для морфологической оценки и определения степени поражения центральной нервной системы; вместе с клиническими данными может использоваться для исключения других метаболических заболеваний [2–4, 9]. МРТ используется также для динамического наблюдения пациентов при оценке эффективности терапии.

Результаты лучевых исследований отражают высокую частоту поражения центральной нервной

системы и костей скелета (табл. 1). Вне зависимости от типа МПС дизостозы обнаружены у 100% пациентов. Стеноз позвоночного канала разной степени выраженности определялся у 100% пациентов с I, IV и VI типами МПС, а при II и III типах встречался реже, что позволяет прогнозировать возможные осложнения и назначать динамический контроль через меньшие временные интервалы. Атрофия и поражение вещества головного мозга встречалась реже всего при МПС IV типа, что соответствует данным мировой литературы [4, 10], а также коррелирует с отсутствием задержки интеллектуального развития.

## ОБСУЖДЕНИЕ

### Периваскулярные пространства

Увеличенные периваскулярные пространства (ПВП), также известные как пространства Вирхова–Робина, окружают стенки сосудов, идущих от субарахноидального пространства через паренхиму мозга к пилальным сосудам. Считается, что ПВП заполнены интерстициальной жидкостью и служат для лимфатического дренажа от паренхимы мозга, а прямое сообщение между субарахноидальным пространством и ПВП отсутствует [11–13]. Не полностью расщепленные ГАГ откладываются в организме, в том числе в мозговых оболочках, нарушая дренаж интерстициальной жидкости от паренхимы мозга. ПВП растягиваются; в их составе помимо интерстициальной жидкости появляются спинномозговая жидкость и ГАГ [8, 14, 15].

Расширение ПВП описано у пациентов с МПС I, II, III и VI типа. При сравнении больных МПС с отставанием в умственном развитии и без отставания достоверной разницы в частоте встречаемости

расширенных ПВП не выявлено [10]. Считается, что при поражении МПС расширение периваскулярных пространств является индикатором начальной стадии нарушения циркуляции спинномозговой жидкости, что в дальнейшем приведет к вентрикуломегалии [8].

Расширенные ПВП не являются специфической находкой при МПС, т.к. встречаются и при других заболеваниях сосудистой, воспалительной, инфекционной и опухолевой природы, а также в норме. Расширения ПВП чаще всего располагаются перивентрикулярно и в базальных ганглиях, однако описаны случаи локализации в стволе мозга и мозжечке [16]. Обычно диаметр ПВП варьирует от 2 до 8 мм (рис. 1, а), однако в ряде публикаций описаны и более крупные (гигантские) размеры (рис. 1, б) [8, 15, 17].

### Расширение ликворных пространств мозга

Термин «гидроцефалия» применяется при увеличении количества спинномозговой жидкости в ликворных пространствах головного мозга, что вызывает расширение желудочков мозга (вентрикуломегалию) (рис. 2, а). Описано два механизма возникновения гидроцефалии у пациентов с МПС. Первый — отложение ГАГ в оболочках мозга, которое приводит к нарушению функций арахноидальных грануляций, снижая реабсорбцию спинномозговой жидкости. Для другого механизма существует гипотеза, что повышенная пролиферация костной ткани в области основания черепа и краниовертебрального перехода вызывает механическое затруднение венозного оттока от головного мозга [4, 8, 14]. Один или оба механизма вместе приводят к развитию сообща-

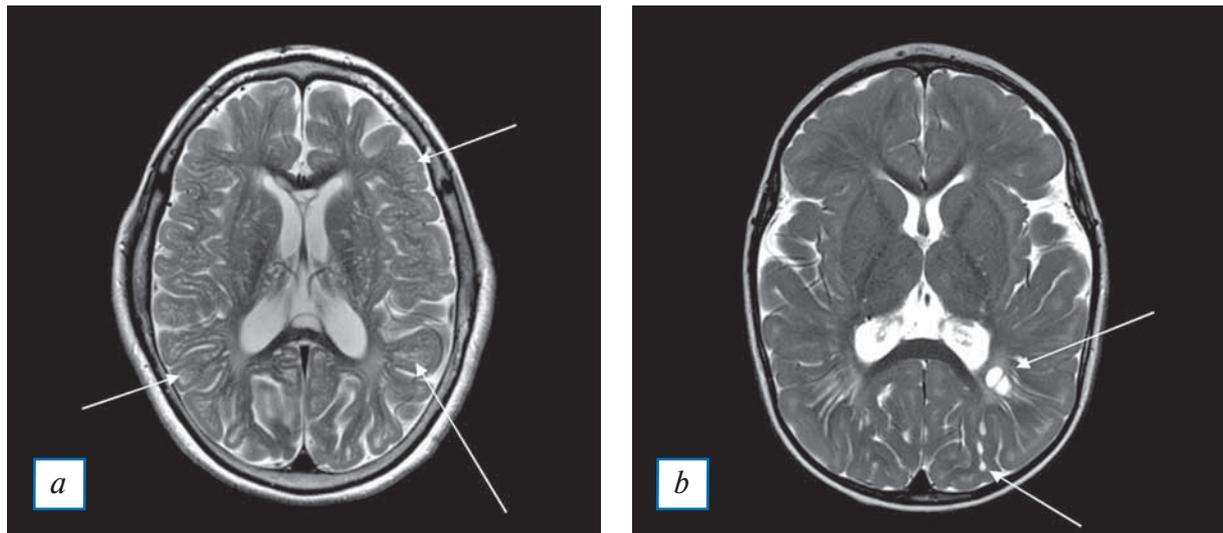
Таблица 1 / Table 1

Поражения в разных группах мукополисахаридоза /  
The number of patients and types of lesions in different MPS groups

Показатель	Тип мукополисахаридоза				
	I; n=9 (%)	II; n=36 (%)	III; n=11 (%)	IV; n=10 (%)	VI; n=4 (%)
Расширение ПВП	5 (55)	34 (94)	6 (54)	3 (30)	4 (100)
Поражение белого в-ва мозга	6 (66)	31 (86)	9 (82)	0	1 (25)
Гидроцефалия	2 (22)	11 (30)	7 (63)	0	0
Атрофия гемисфер мозга	3 (33)	20 (55)	9 (82)	0	1 (25)
Стеноз позвоночного канала	9 (100)	22 (61)	6 (54)	10 (100)	4 (100)
Дизостоз	9 (100)	36 (100)	11 (100)	10 (100)	4 (100)

**Примечание.** ПВП — периваскулярные пространства.

**Note.** ПВП — perivascular spaces.



**Рис. 1.** МРТ головного мозга, T2-ВИ в аксиальной плоскости: а, б — стрелками показаны множественные расширенные периваскулярные пространства; отмечается также расширение субарахноидальных пространств и борозд мозга, что свидетельствует об атрофии. Кости черепа утолщены.

**Fig. 1.** Head MRI, T2 WI axial plane: а, б — arrow: multiple enlarged perivascular spaces; subarachnoid space and cerebral sulci are also dilated, that indicates cerebral atrophy. Skull bones are thickened.

ющейся (необструктивной) гидроцефалии, которая медленно прогрессирует, сопровождаясь дальнейшим расширением желудочков (обычно боковых и третьего) и субарахноидальных пространств. Результатом расширения ликворных пространств является формирование макроцефалии [14]. Как осложнение при гидроцефалии может выступать расширение подболобочных пространств зрительных нервов. Если это состояние будет сохраняться длительное время, то может возникнуть атрофия зрительных нервов [14].

Вентрикуло-перитонеальное шунтирование (рис. 2, б) у пациентов с МПС при развитии гидроцефалии выполняется по индивидуальным показаниям, которые коррелируют с появлением симптомов внутричерепной гипертензии или ухудшением неврологического состояния.

Отдельно выделяют расширение большой затылочной цистерны (*mega cisterna magna*) (рис. 2, в), которое следует дифференцировать с арахноидальной кистой. Намного реже встречаются аномалия Киари 1-го типа и уменьшение размеров задней черепной ямки [17, 18].

### Атрофия мозга

Визуализация атрофии вещества мозга включает в себя такие признаки, как расширение борозд, субарахноидальных пространств и силвиевых щелей (рис. 3) [19]. Механизм атрофии до конца не изучен, однако самой распространенной гипоте-

зой является гибель нейронов и глиоз, возникающие вследствие отложения ГАГ [4, 17]. Атрофия вещества мозга чаще всего встречается при МПС I, II и III типов, значительно реже — при МПС VI типа [19, 20].

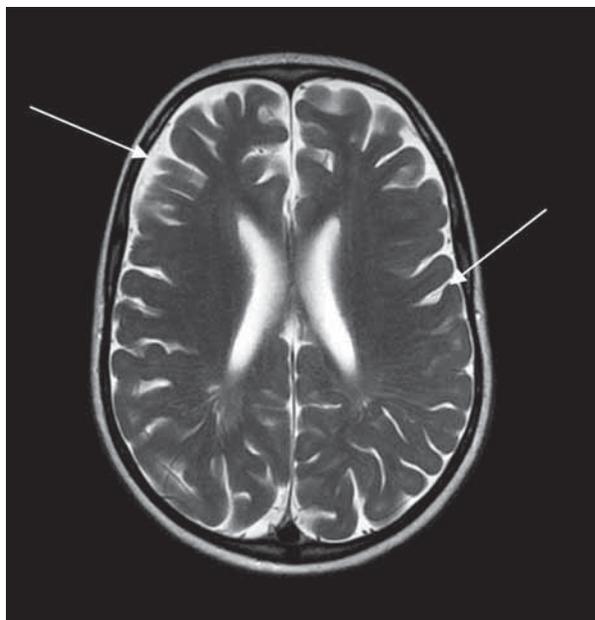
Расширение боковых желудочков (вентрикуломегалия) может быть проявлением как гидроцефалии, так и атрофии. У больных МПС часто встречаются оба этих процесса, и выявить причину дилатации желудочков мозга не всегда представляется возможным. Отсутствуют также объективные критерии по дифференциальной диагностике пораженного перивентрикулярного белого вещества мозга и трансэпендимального отека [19, 18]. У пациентов с МПС может появляться отек диска зрительного нерва, вызванный отложением ГАГ в склере, без признаков внутричерепной гипертензии [21].

Динамические исследования МРТ помогают оценивать степень расширения ликворных пространств и появления атрофии. Соотношение между выраженностью манифестации болезни, длительностью ее течения и степенью атрофии/вентрикуломегалии демонстрирует в разных исследованиях множество противоречивых результатов [4, 8, 10, 18, 22]. Так, в исследовании E. Shapiro и соавт. [23] при проведении волюмометрии коры (измерение объема мозга при использовании тонкосрезовых T1-последовательностей МРТ) и сравнении с коэффициентом интеллекта



**Рис. 2.** МРТ головного мозга: *a* (T2-ВИ в аксиальной плоскости) — выраженное расширение боковых желудочков мозга как проявление гидроцефалии. Перивентрикулярное изменение белого вещества мозга следует дифференцировать между трансэпендимальным отеком и поражением белого вещества при мукополисахаридозе; *b* (T2-ВИ в аксиальной плоскости) — прямыми стрелками показан шунт, расположенный в боковом желудочке. Изогнутая стрелка показывает расширенный и деформированный боковой желудочек. Следует отметить истончение перивентрикулярного белого вещества мозга и расширение борозд мозга, что является проявлением атрофии; *c* (T2-ВИ в сагиттальной плоскости) — стрелкой показано расширение большой затылочной цистерны (mega cisterna magna). Затылочная кость локально истончена, что обусловлено пульсацией ликвора.

**Fig. 2.** Head MRI: *a* (T2-WI axial plane) — lateral ventricles are markedly dilated due to hydrocephalus. Periventricular white matter lesions need to be differentiated between transependymal edema and cerebral lesions due to mucopolysaccharidosis; *b* (T2-WI axial plane) — arrow: shunt in a lateral ventricle; curved arrow: an enlarged and deformed lateral ventricle. Thinning periventricular white matter and enlarged cerebral sulci must be noted as a sign of cerebral atrophy; *c* (T2-WI sagittal plane) — arrow: an enlarged cisterna magna (mega cisterna magna). The occipital is bone locally thinned due to the liquor's pulsation.



**Рис. 3.** МРТ головного мозга, T2-ВИ в аксиальной плоскости. Стрелками указаны расширенные субарахноидальные пространства и борозды, что является признаком атрофии. Перитригонально определяются расширенные периваскулярные пространства.

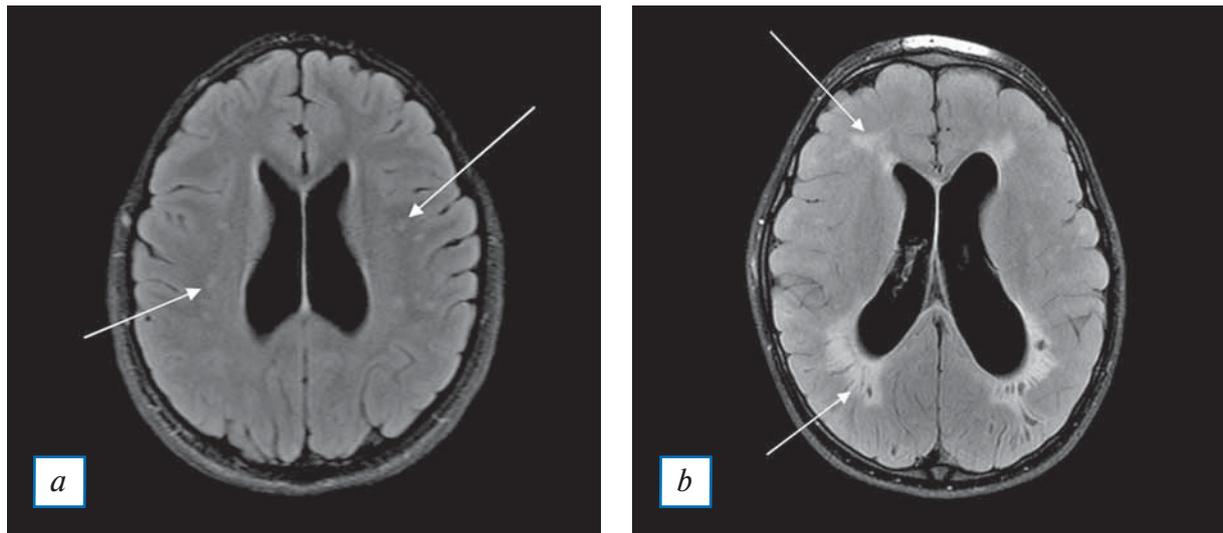
**Fig. 3.** Head MRI, T2-WI axial plane. Arrows: dilated subarachnoid spaces and sulci as a sign of cerebral atrophy. Also noted are enlarged perivascular spaces in the peritrigonal region.

(IQ) по результатам тестирования с последующим сопоставлением с контрольной группой показано отсутствие корреляции между степенью атрофии при МПС I типа и умственной задержкой развития, при этом корреляция наблюдалась при МПС II типа.

#### Изменения в белом веществе мозга

Поражение полушарий мозга описывается при разных типах МПС, механизм изучен не до конца, но считается, что повреждение белого вещества возникает из-за отклонений в структуре миелина, связанных с отложением ГАГ в олигодендрокитах и нейронах [23, 24]. Существует гипотеза, что изменения связаны с уменьшением качества и количества миелина, что приводит к дисмиелинизации [25].

Изменения определяются на T2-ВИ и FLAIR в белом веществе полушарий в виде симметричных перивентрикулярных гиперинтенсивных очагов (рис. 4, *a*). Очаги могут сливаться в зоны разной степени выраженности, имитируя лейкодистрофию (рис. 4, *б*) [14, 17, 26]. Более редко очаги встречаются субкортикально, а также в других долях и отделах мозга.



**Рис. 4.** МРТ головного мозга, T2 Flair в аксиальной плоскости: *a* — стрелками показаны очаги в белом веществе неспецифического характера (у данного пациента они связаны с мукополисахаридозом); *b* — стрелками показаны перивентрикулярные сливающиеся очаги, симулирующие паттерн поражения при лейкодистрофии. Отмечаются расширенные боковые желудочки и периваскулярные пространства.

**Fig. 4.** Head MRI, T2 Flair axial plane: *a* — arrows: non-specific white matter lesions (in this patient, the lesions are related to mucopolysaccharidoseies); *b* — arrows: periventricular confluent white matter lesions, simulating involvement pattered in leukodystrophy. Dilated ventricles and perivascular spaces are also noted.

#### Дизостозы и скелетно-мышечная система

Поражение костей скелета при МПС встречается при I, II, IV, VI, VII типах, носит множественный характер. Причиной является отложение ГАГ в костях, что вызывает нарушение роста костей с последующей деформацией и ненормальной пролиферацией [17].

В позвоночнике характерной деформацией является платиспондилия, вогнутость заднего и заострение переднего контуров позвонков, клиновидная деформация позвонков (рис. 5, *a*). Изменения могут приводить к кифотической гиббусной деформации (*gibbus* — *горб*, остроугольное искривление позвоночника) и сколиозу. Поражаются и межпозвоночные диски с нарушением их структуры, снижением высоты; могут определяться циркулярные выпячивания и грыжи [17, 27].

Самым грозным осложнением дизостозов является стеноз позвоночного канала, который возникает в результате повышенной пролиферации костей основания черепа и С1–С2 позвонков, а также утолщения периодонтоидных мягких тканей (рис. 5, *б*) и базилярной инвагинации (вклинение в большое затылочное отверстие) [18].

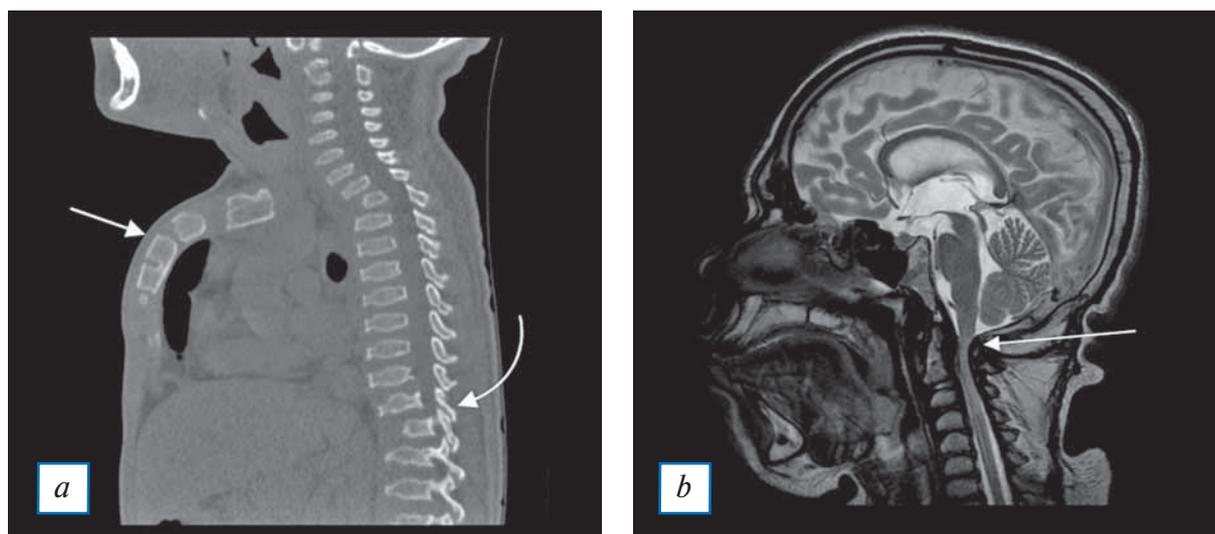
В черепе могут развиваться утолщение диплоэ, платибазия, макроцефалия, J-образная деформация седла, склеротическое строение сосцевидных отростков, широкое расположение зубов, дефор-

мация лицевых костей. В трубчатых костях часто встречаются укорочение диафизов с умеренной гипоплазией эпифизов, утолщение кортикального слоя, остеопороз. В кистях и стопах МПС проявляется наиболее часто гипоплазией, утолщением и укорочением пястных и плюсневых костей. При таких изменениях функция суставов может нарушаться из-за утолщения периартикулярных мягких тканей, разгибателей пальцев и неправильной механической конфигурации сустава, что приводит к деформации по типу «когтистой лапы» [28–30].

Для визуализации деформации костей конечностей и позвоночника при первичном обследовании мы использовали цифровую рентгенографию в связи с меньшей лучевой нагрузкой по сравнению с КТ. Для визуализации миелопатии спинного мозга золотым стандартом является МРТ, так как обладает высокой тканевой контрастностью. Однако при высоком риске проведения анестезиологического пособия или при противопоказаниях к МРТ мы проводили КТ позвоночника, где так же возможно достоверно визуализировать стеноз позвоночного канала.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных нашей работы возможна первичная диагностика МПС у детей, которым еще не проводились молекулярно-генетические исследования.



**Рис. 5.** Дизостозы позвоночника: *a* (КТ в сагиттальной плоскости) — прямой стрелкой показано утолщение, укорочение и деформация грудины, изогнутой стрелкой — снижение высоты тел позвонков, деформация их контуров; *b* (МРТ T2-ВИ в сагиттальной плоскости) — стрелкой показана область стеноза позвоночного канала, который вызван утолщением периодонтоидных мягких тканей.

**Fig. 5.** Spinal dysostosis: *a* (computer tomography of the vertebral column in the sagittal plane) — arrow: thickening, shortening and deformity of the sternum, curved arrow: flattening and deformation of vertebral bodies; *b* (MRI T2-WI in the sagittal plane) — arrow: the vertebral canal stenosis due to enlarged periodontoid soft tissue.

Наше исследование на большой выборке пациентов с молекулярно-генетической верификацией МПС, впервые проведенное в России, показало типичные изменения при МПС разных типов. Полученные результаты соответствуют данным зарубежной литературы; проанализированы и описаны патофизиологические механизмы их возникновения. Установлено, что для оценки краниовертебрального перехода наиболее информативным методом визуализации является МРТ. При исследовании костей конечностей предпочтительно использование цифровой рентгенографии с учетом более низкой лучевой нагрузки по сравнению с КТ.

МПС относится к редким наследственным лизосомальным заболеваниям, поэтому рентгенолог должен быть осведомлен о возможных структурных изменениях различных органов и систем, понимать их значимость и возможный прогноз.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** И.И. Ярмола — написание текста рукописи, составление плана статьи, анализ диагностических изображений; А.В. Аникин — редактирование текста статьи, аналитическая работа, обсуждение результатов; Л.Е. Фомина — редактирование изображений для статьи, составление статистической выборки. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным

критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** I.I. Yarmola — manuscript writing, planning the article structure, imaging analysis; A.V. Anikin — manuscript editing, analytical work, discussion of the results, reading and approval of the manuscript for publica; L.E. Fomina — editing images for the article, compiling the statistical sample. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Clarke LA. The mucopolysaccharidoses: a success of molecular medicine. *Expert Rev Mol Med*. 2008;10:e1. doi: 10.1017/S1462399408000550
2. Giugliani R, Federhen A, Rojas MV, et al. Mucopolysaccharidosis I, II, and VI: brief review and guidelines for treatment. *Genet Mol Biol*. 2010;33(4):589–604. doi: 10.1590/S1415-47572010005000093
3. Muenzer J. Overview of the mucopolysaccharidoses. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(Suppl 5):v4–v12. doi: 10.1093/rheumatology/ker394
4. Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, et al. Brain MRI in mucopolysaccharidosis: effect of aging and correlation with biochemical findings. *Neurology*. 2007;69(9):917–924. doi: 10.1212/01.wnl.0000269782.80107.fe
5. Neufeld EF, Muenzer J. The mucopolysaccharidosis. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., Valle D., eds. *The metabolic and molecular basis of inherited disease*. Vol. 3. 8th ed. McGraw-Hill, New York; 2001. P. 3421–3452.
6. Albano LM, Sugayama SS, Bertola DR, et al. Clinical and laboratorial study of 19 cases of mucopolysaccharidoses. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 2000;55:213–218. doi: 10.1590/s0041-87812000000600004
7. Muenzer J. Mucopolysaccharidoses. *Adv Pediatr*. 1986;33:269–302.
8. Matheus MG, Castillo M, Smith JK, et al. Brain MRI findings in patients with mucopolysaccharidosis types I and II and mild clinical presentation. *Neuroradiology*. 2004;46:666–672. doi: 10.1007/s00234-004-1215-1
9. Cheon JE, Kim IO, Hwang YS, et al. Leukodystrophy in children: a pictorial review of MR imaging features. *Radio Graphics*. 2002;22(3):461–476. doi: 10.1148/radiographics.22.3.g02ma01461
10. Gabrielli O, Polonara G, Regnicolo L, et al. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidoses. *Am J Med Genet A*. 2004;125A(3):224–231. doi: 10.1002/ajmg.a.20515
11. Kwee RM, Kwee TC. Virchow-Robin spaces at MR imaging. *Radio Graphics*. 2007;27(4):1071–1086. doi: 10.1148/rg.274065722
12. Zhang ET, Inman CB, Weller RO. Interrelationships of the pia mater and the perivascular (Virchow-Robin) spaces in the human cerebrum. *J Anat*. 1990;170:111–123.
13. Schley D, Carare-Nnadi R, Please CP, et al. Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J Theor Biol*. 2006;238(4):962–974. doi: 10.1016/j.jtbi.2005.07.005
14. Barkovich AJ, Patay Z. Metabolic, toxic and inflammatory brain disorders. In: Barkovich A.J., Raybaud C., eds. *Pediatric neuroimaging*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2012. P. 81–239.
15. Dekaban AS, Constantopoulos G. Mucopolysaccharidosis type I, II, IIIA and V: pathological and biochemical abnormalities in the neural and mesenchymal elements of the brain. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1977;39(1):1–7. doi: 10.1007/BF00690379
16. Alqahtani E, Huisman TA, Boltshauser E, et al. Mucopolysaccharidoses type I and II: new neuroimaging findings in the cerebellum. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18(2):211–217. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.11.014
17. Zafeiriou DI, Batziou SP. Brain and spinal MR imaging findings in mucopolysaccharidoses: a review. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(1):5–13. doi: https://doi.org/10.3174/ajnr.A2832
18. Manara R, Priante E, Grimaldi M, et al. Brain and spine MRI features of Hunter disease: frequency, natural evolution and response to therapy. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34(3):763–780. doi: 10.1007/s10545-011-9317-5
19. Lee C, Dineen TE, Brack M, et al. The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(6):1285–1292.
20. Finn CT, Vedolin L, Schwartz IV, et al. Magnetic resonance imaging findings in Hunter syndrome. *Acta Paediatr*. 2008;97(457):61–68. doi: 10.1111/j.1651-2227.2008.00646.x
21. Beck M, Cole G. Disc oedema in association with Hunter's syndrome: ocular histopathological findings. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(8):590–594. doi: 10.1136/bjo.68.8.590
22. Vedolin L, Schwartz IV, Komlos M, et al. Correlation of MR imaging and MR spectroscopy findings with cognitive impairment in mucopolysaccharidosis II. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1029–1033. doi: 10.3174/ajnr.A0510
23. Shapiro E, Guler OE, Rudser K, et al. An exploratory study of brain function and structure in mucopolysaccharidosis type I: long term observations following hematopoietic cell transplantation (HCT). *Mol Genet Metab*. 2012;107(1-2):116–121. doi: 10.1016/j.ymgme.2012.07.016
24. Kumar M, Nasrallah IM, Kim S, et al. High-resolution magnetic resonance microscopy and diffusion tensor imaging to assess brain structural abnormalities in the murine mucopolysaccharidosis VII model. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(1):39–49. doi: 10.1097/NEN.0000000000000023
25. Satzer D, DiBartolomeo C, Ritchie MM, et al. Assessment of dysmyelination with RAFFn MRI: application to murine MPS I. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116788. doi: 10.1371/journal.pone.0116788
26. Barone R, Parano E, Trifiletti RR, et al. White matter changes mimicking a leukodystrophy in a patient with mucopolysaccharidosis: characterization by MRI. *J Neurol Sci*. 2002;195(2):171–175. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00014-x
27. Rasalkar DD, Chu WC, Hui J, et al. Pictorial review of mucopolysaccharidosis with emphasis on MRI features of brain and spine. *Br J Radiol*. 2011;84(1001):469–477. doi: 10.1259/bjr/59197814
28. White KK, Harmatz P. Orthopedic management of mucopolysaccharide disease. *J Pediatr Rehabil Med*. 2010;3(1):47–56. doi: 10.3233/PRM-2010-0102
29. Aldenhoven M, Sackers RJ, Boelens J, et al. Musculoskeletal manifestations of lysosomal storage disorders. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(11):1659–1665. doi: 10.1136/ard.2008.095315
30. Mankin HJ, Jupiter J, Trahan CA. Hand and foot abnormalities associated with genetic diseases. *Hand (NY)*. 2011;6(1):18–26. doi: 10.1007/s11552-010-9302-8

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Ярмола Игорь Игоревич**, врач-рентгенолог;  
адрес: Российская Федерация, 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1;  
e-mail: Lord\_Dukich@bk.ru; eLibrary SPIN: 5591-8066;  
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1272-5119

Соавторы:

**Аникин Анатолий Владимирович**, к.м.н.;  
e-mail: anikacor@gmail.com; eLibrary SPIN: 7592-1352

**Фомина Любовь Евгеньевна**, ординатор;  
e-mail: love.fomina@mail.ru

## AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

**Igor I. Yarmola**, Radiologist; address: 2, b. 1,  
Lomonosovsky prospekt, Moscow, 119991, Russia;  
e-mail: Lord\_Dukich@bk.ru;  
eLibrary SPIN: 5591-8066;  
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1272-5119

Co-authors:

**Anatoly V. Anikin**, MD, Cand. Sci. (Med.);  
e-mail: anikacor@gmail.com; eLibrary SPIN: 7592-1352

**Lyubov E. Fomina**, Resident of Radiology Department;  
e-mail: love.fomina@mail.ru

## ПОСТКОВИДНЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ

© В.В. Белопасов<sup>1</sup>, Е.Н. Журавлева<sup>2</sup>, Н.П. Нугманова<sup>1</sup>, А.Т. Абдрашитова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Российская Федерация

<sup>2</sup> Областная клиническая больница, Астрахань, Российская Федерация

*В статье освещены патогенез, клинические проявления поражения центральной и периферической нервной системы, возникшие или сохраняющиеся у больных в постковидном периоде (Long-COVID-19). Их правильная оценка, использование эффективных методов комплексного лечения, направленной нейрореабилитации способствуют обратимости функциональных нарушений, предотвращению, снижению инвалидности, повышению показателей качества жизни, предупреждению прогрессирования когнитивных, эмоциональных, поведенческих расстройств, инициированных SARS-CoV-2.*

**Ключевые слова:** подострый, хронический COVID-19; заболевания центральной и периферической нервной системы.

**Для цитирования:** Белопасов В.В., Журавлева Е.Н., Нугманова Н.П., Абдрашитова А.Т. Постковидные неврологические синдромы. *Клиническая практика*. 2021;12(2):69–82.

doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71137>

Поступила 25.05.2021

Принята 02.06.2021

Опубликована 30.06.2021

## POST-COVID-19 NEUROLOGICAL SYNDROMES

© V.V. Belopasov<sup>1</sup>, E.N. Zhuravleva<sup>2</sup>, N.P. Nugmanova<sup>1</sup>, A.T. Abdzashitova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital, Astrakhan, Russian Federation

*The article covers the pathogenesis and clinical manifestations of the damage to the central and peripheral nervous systems in COVID-19 patients, which appeared or remained in the post-COVID-19 period (Long-COVID-19). Their correct assessment, application of efficient approaches to the complex treatment and targeted neurorehabilitation provide a reversible character of the functional impairment, prevention or reduction of disability, improvement of the quality of life, prevent the progression of cognitive, emotional, behavioral disorders initiated by SARS-CoV-2.*

**Keywords:** subacute; chronic COVID-19; diseases of central and peripheral nervous system.

**For citation:** Belopasov VV, Zhuravleva EN, Nugmanova NP, Abdzashitova AT. Post-COVID-19 Neurological Syndromes. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):69–82. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71137>

Submitted 25.05.2021

Revised 02.06.2021

Published 30.06.2021

### Список сокращений

КТ — компьютерная томография

КФК — креатинфосфокиназа

МРТ — магнитно-резонансная томография

ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография

COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) — коронавирусная инфекция 2019 года

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) — новый коронавирус тяжело-го острого респираторного синдрома 2

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Знание клинических форм, их комбинаций, диагностических алгоритмов и методов объективной оценки, характерных для постковидного пери-

ода функциональных и структурных изменений в головном мозгу, вегетативной и периферической нервной системе, важно не только для постановки диагноза, выбора фармакотерапии и методов

нейрореабилитации, но и для прогнозирования полученных результатов, обоснования профилактических мер для предотвращения негативного влияния перенесенного заболевания на физическое, социальное, психическое благополучие больного, предупреждения негативных исходов в виде потери трудоспособности, инвалидности и отсроченных долгосрочных последствий коронавирусной инфекции (хронической ангиоэнцефалопатии, структурной эпилепсии, паркинсонизма, лейкоэнцефалопатии, других прогрессирующих форм нейродегенеративной и аутоиммунной патологии).

В период продолжающейся пандемии COVID-19 оценка больного, перенесшего COVID-19, лечащим врачом (неврологом, физиотерапевтом, реабилитологом, психотерапевтом) определяется состоянием его здоровья на момент обращения, наличием выявленных у него в острой фазе клинических проявлений и осложнений, успешностью проводимой терапии, а также сохраняющимися последствиями заболевания, негативно влияющими на качество жизни. Глава Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения Ханс Клюге заметил: «Худший сценарий позади. Мы знаем о коронавирусе больше по сравнению с 2020 годом, когда он только начал распространяться». Механизмы инвазии и клинические проявления SARS-CoV-2 до попадания и в период пребывания больного в стационаре в основном охарактеризованы [1–5], а возникающие и сохраняющиеся при лечении на дому, а также после выписки из инфекционного отделения на долечивание и реабилитацию — требуют осмысления.

В представленном нами обзоре речь пойдет о неврологических осложнениях и психосоматических расстройствах в постковидном периоде, с которыми встречаются врачи на поликлиническом приеме и в стационарах.

Уже в первые месяцы после объявления Всемирной организацией здравоохранения о начале пандемии и необходимости управления ее последствиями [6] при функциональной оценке состояния больных на всех этапах заболевания были очерчены временные сроки появления и сохранения клинических симптомов, отражающих его тяжесть и локализацию в зависимости от повреждения органа/органов и систем-мишеней; разработаны, а впоследствии уточнены типы и подтипы синдрома long COVID [7, 8]:

- для 1-го типа (острый COVID-19) характерно развитие плохо или недостаточно курабельных

дефицитарных структурных нарушений в периоде инфицирования заболевшего;

- для 2-го типа — сохраняющиеся симптомы в течение 4–12 нед. после заражения COVID-19;
- для 3-го типа (long COVID, long haulers — постковидный, затяжной/longhaul COVID-19 синдром, более 12 нед.) — течение непрерывное, рецидивирующее, ремиттирующее ( $\geq 3$  мес — *подтип 3А*,  $\geq 6$  мес — *подтип 3В*) после почти полного выздоровления или редукции первоначальных симптомов;
- для 4-го типа — при бессимптомном течении острого периода внезапное развитие органной патологии спустя 1–3 мес (*подтип 4А*) или более (*подтип 4В*);
- для 5-го типа — летальный исход, причинно-связанный со скрытно протекающим заболеванием легких, миокарда, питающих их и мозг сосудов [9, 10].

Такой подход позволяет осуществлять диагностику, лечение и реабилитацию больных независимо от их возраста вне ковидных госпиталей. Сохраняющиеся или вновь возникающие симптомы, функциональные нарушения, связанные с COVID-19, в  $\geq 50\%$  случаев, по данным анкетирования и анализу исходов заболевания в стационарах и поликлиниках, негативно отражаются на качестве жизни, мобильности и независимости обратившихся за медицинской помощью больных [11–14].

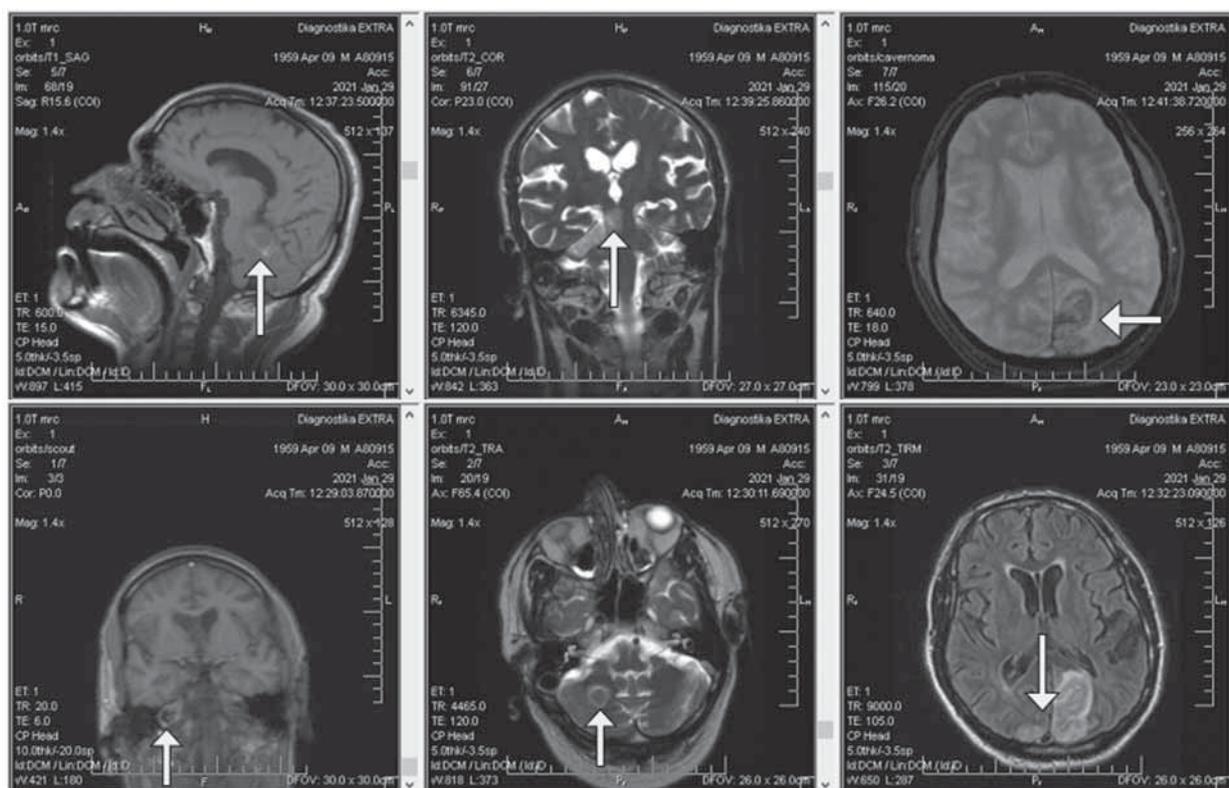
К симптомам, требующим внимания невролога, относятся вновь возникшая или сохраняющаяся локальная боль; тахикардия; непродуктивный, некупируемый бронхо- и муколитиками надсадный кашель; периодическое падение уровня сатурации при пульсоксиметрии; одышка; парестезии; диплопия; икота; снижение/потеря обоняния, вкуса, зрения, слуха; утомляемость; несистемное головокружение; плохая переносимость физических нагрузок; потеря аппетита, мышечной массы; внезапное «выключение» сознания; фокальные и генерализованные судороги; изменение настроения, речи, походки; нарушение глотания, координации, памяти, поведения, сна, терморегуляции; наличие или прогрессирование слабости, онемения в конечностях [15, 16].

**Цефалгия.** Основными типами ее при исключении «красных» и «оранжевых флагов» [17] являются эпизодическая или перманентная головная боль напряжения; кашлевая, возникающая при физических и когнитивных нагрузках головная боль; ком-

прессорная/ишемическая (от сдавления перикраниальных мышц, скальпа, мягких тканей, сосудов защитными шлемами, масками, очками), вторичная головная боль (при воспалении придаточных пазух носа, менингоэнцефалите, диффузной лейкоэнцефалопатии, васкулите, эпидуральной гематоме, церебральном инсульте, тромбозе синусов и вен, кровоизлиянии в гипофиз, внутричерепной гипертензии, гипоксии, гиперкапнии, отеке мозга) [18, 19], а также новая (ранее отсутствующая), пульсирующая или давящая, от умеренной до сильной, голокраниальная, продолжительная (более 72 ч), мигреноподобная, связанная с активацией тригеминоваскулярной системы, резистентная к стандартной терапии головная боль, ассоциированная с системной вирусной инфекцией (поражением легких, повышенными уровнями в крови D-димера, IL-6, TNF- $\alpha$ , тромбоцитопенией, лимфопенией, гиперферритинемией) [20–22]. Изменение частоты, выраженности приступов, повышение доз препаратов по сравнению с периодом до пандемии, трансформация в хроническую форму имеют место при наличии мигрени у больных до инфицирования SARS-CoV-2 [23]. Особенностью постковидной ми-

греноподобной цефалгии является ее сохранение более 6 недель при исчезновении других симптомов COVID-19 [24, 25]. Развитие псевдомигренозной, орофациальной, височно-мандибулярной, мастикаторной боли обычно связано с психогенным стрессом или локальным миозитом [26, 27].

**Краниопатии.** Дебютирующие в остром периоде заболевания нарушения обоняния, вкуса, зрения и слуха чаще всего обратимы в течение первых 3 нед. [4, 28, 29]. Отсутствие или частичное восстановление системы чувств наблюдается при воспалительных невропатиях I, II, IV, VII, VIII черепных нервов [30–34], ятрогенном повреждении X, XII нервов (синдром Тапия) после интубации трахеи [35]. Вовлечение в патологический процесс II, III, V, VI нервов возможно при тромбозе кавернозного синуса [36], III, VII, IX, X, XII — при стволовом инсульте (собственное наблюдение; рис. 1), аутоиммунных осложнениях (синдромы Гийена–Барре, Миллера Фишера) [37, 38], X — при сенсорной ларингеальной невропатии (sensory laryngeal neuropathy, SLN) [39], постинфекционной вирусной вагусной невропатии (postviral vagal neuropathy, PVVN), клинически проявляющихся в виде упорного, толерантно-



**Рис. 1.** Артерио-артериальная церебральная эмболия ветвей базиллярной артерии. Гемисиндром ствола мозга, мозжечка справа. Асимметричные инфаркты затылочных долей.

**Fig. 1.** Arterio-arterial cerebral embolism of basilar artery branches. Right-side hemi-syndrome of the brainstem, cerebellum. Asymmetric infarctions of occipital lobes.



**Рис. 2.** Злокачественный отечный экзофтальм Грейвса. Хемоз, офтальмоплегия.

**Fig. 2.** Malignant edematous Graves' exophthalmos. Chemosis, ophthalmoplegia.

го к терапии кашля, купируемого при назначении amitриптилина, габапентина [40, 41].

**Аутоиммунные осложнения** — больные с воспалительными демиелинизирующими полирадикулоневропатиями (синдром Гийена–Барре, синдром Миллера Фишера), лейкоэнцефалопатией, аутоиммунным энцефалитом, ромбэнцефалитом Бикерстаффа, лимбическим энцефалитом, анти-NMDAR-энцефалитом, острым диссеминированным энцефаломиелитом, поперечным/продольным миелитом, оптикомиелитом, рассеянным склерозом, миастенией *de novo*, множественными мононевритами, цервикобрахиальной плекопатией [4, 42–45]. Некоторые из этих форм дебютируют в постковидном периоде [46, 47], одним из драматичных осложнений которого является злокачественный отечный экзофтальм Грейвса (аутоиммунный тиреодит) (собственное наблюдение, рис. 2). Зарегистрированы также единичные случаи поствакцинального поперечного миелита, развитие синдрома Гийена–Барре после COVID-19-вакцинирования Pfizer [48, 49], однако число больных с поствакцинальными иммуноопосредованными осложнениями не должно возрастать, так как доказательств причинной связи их развития с вакцинацией от COVID-19 пока не имеется.

**Дефицитарные формы поражения нервной системы, сохраняющиеся в раннем восстановительном периоде.** В продолжении персонализированного лечения и проведении реабилитационных мероприятий с использованием мультидисциплинарного подхода, традиционных и новых технологий в первые 6 месяцев после выписки из стационара нуждаются больные с частично восстановленными

или сохраняющимися речевыми, двигательными, чувствительными, вегетативными, психическими и когнитивными нарушениями. Методы и объем лечения определяются нозологией и формами неврологических осложнений: менингоэнцефалит; энцефалит; лейкоэнцефалит; синдром паркинсонизма, «запертого человека»; церебеллит; ромбэнцефалит Бикерстаффа; лейкоэнцефалопатия; энцефалопатии критических состояний; тромбозы мозговых синусов и церебральных вен; ишемический, геморрагический инсульты; спинальный инсульт; энцефаломиелит; миелит; оптикомиелит; плекопатии; моно-, мульти-, полиневропатии; нейромиопатия; миастения [4, 50–52].

**Торакалгия** (мышечно-тоническая, миофасциальная, висцерогенная) возникает при плеврите, фиброзе легких; кашле; дыхании (в покое, при физической нагрузке); гипервентиляции; спазме больших, малых грудных, передних зубчатых, трапецевидных мышц; грудном синдроме (стенокардии, инфаркте миокарда) у 64% больных в остром периоде и у 31% — в восстановительном [53, 54]; при синдроме хронической усталости; в единичных случаях при миокардите, кардиомиопатии, перикардите, аортите, расслоении/диссекции аорты, тромбозе аорты, легочной артерии и ее ветвей, переломе ребер при кашле, пневмотораксе, пневмомедиастинуме, эмфиземе средостения, разрыве диафрагмы, межреберной легочной грыже, пенетрации в грудную полость желудка и тонкой кишки [55, 56].

**Абдоминалгия.** Появление ее при наличии или отсутствии респираторных симптомов может быть связано со спазмом брюшных мышц; кашлевой гры-

жей живота; кишечной дискинезией; развитием пневмоперитонеума, панкреатита, гепатита, острой печеночной недостаточности, лекарственного гастроэнтерита, колита; обострением имеющихся у больных коморбидных форм желудочно-кишечных заболеваний; диссекцией аорты; аортитом [57–59]; тромбозом брыжеечных, селезеночных артерий или их ветвей [60, собственное наблюдение].

**Нейропатическая постковидная боль** (острая и хроническая) имеет место при воспалении, ишемии, компрессионном повреждении периферических нервов, сплетений, активации нейронов задних рогов спинного мозга, автономных волокон симпатической нервной системы, вовлечении в патологический процесс таламуса, соматосенсорной коры головного мозга [61, 62]. Основной контингент — больные, выписанные на долечивание и реабилитацию после интенсивной терапии в ковидном госпитале (post-intensive care syndrome, нейро- и полинейропатии критических состояний, CIN). Сдавление периферических нервов, их ветвей (nerve entrapment sensory neuropathy, NESN) на верхних и нижних конечностях при умеренно выраженном и тяжелом остром респираторном дистресс-синдроме возможно в положении лежа на животе. Характерные для нейропатической боли симптомы (наличие парестезий, гиперпатии, аллодинии, признаков автономной дисфункции) типичны для постгерпетической невралгии, диабетической болезненной нейропатии, парестетической ноталгии (поражении паравертебральных задних ветвей спинномозговых нервов и ганглиев), сенсорных периферических невропатий, сенсорной амиотрофической невралгии Персонейджа–Тернера, аксональных и демиелинизирующих вариантов воспалительной и параинфекционной полирадикулоневропатий [63–65]. Развитие центральной постинсультной боли обусловлено поражением таламуса, ствола мозга, спиноталамических трактов [66, 67].

**Поражения периферической нервной системы** проявляются в виде мононевропатий, множественных невропатий, полиневропатий, плексопатий, полирадикулоневропатий, в генезе которых, помимо воспаления и компрессии [68, 69], значимая роль отводится молекулярной мимикрии между вирусными белками и белками периферических нервов (GM1, GD1a, GT1a, GQ1b) [70, 71].

**Постковидные эпилептические приступы.** Носительство вируса, проникновение его в нейроны коры головного мозга не инициирует разви-

тия эпилептиформной активности, не влияет на клинические характеристики и частоту приступов у больных COVID-19. Важное, но не определяющее значение для эпилептизации нейронов имеет структурно-функциональная дезорганизация в очаге поражения, вызванная воспалительным, аутоиммунным процессом, ишемией мозга в острой стадии заболевания, спровоцированного SARS-CoV-2 [72, 73]. В постковидном периоде эпилептические приступы могут возникать и протекать тяжело (серийно в виде бессудорожного и судорожного эпилептического статуса — билатеральных тонико-клонических, миоклонических судорог или, крайне редко, опсоклонуса-миоклонуса) не только у больных эпилепсией [74, 75]. Возможна связь их развития с невыявленными в преморбидном периоде структурными изменениями иной этиологии (атрофия, склероз гиппокампа, аномалии развития, мальформации, травма мозга) [73].

**Синдром хронической усталости** (chronic fatigue syndrome, CFS). Синонимы: исландская болезнь; миалгический энцефаломиелит (chronic fatiguesyndrome, also called myalgic encephalomyelitis, CFS/ME); эпидемическая нейромиястения; синдром поствирусной астении; постактивная фаза инфекционных синдромов (post-active phase of infectious syndromes, PAPIS); синдром хронической усталости и иммунной дисфункции (chronic fatigue syndrome and immune dysfunction, CFIDS), болезнь непереносимости системной нагрузки (systemic exertion intolerance disease, SEID). Клинические проявления характеризуются различной степенью тяжести, затяжным или волнообразным течением. Основные негативные признаки, такие как диспноэ, плохая переносимость или невозможность выполнения физических и когнитивных нагрузок, не исчезающая после отдыха утомляемость, недомогание после физической нагрузки (post-exertional malaise, PEM), мышечные боли/миалгии различной локализации, сохраняются на протяжении не менее 6 месяцев после перенесенной вирусной инфекции, инициирующей продукцию цитотоксинов, провоспалительных цитокинов и аутоантител против ключевых ферментов, обеспечивающих функционирование митохондрий и саморегуляцию энергетического метаболизма [76, 77]. К причинно-значимым отнесены вирусы гриппа, простого герпеса I, II, VI типа, Эпштейна–Барр, цитомегаловируса, гепатита С, а с 2020 года — SARS-CoV-2 [78, 79]. Симптомы-спутники — субфебрилитет; эпизоды лихорадки, гипергидроза; лимфадено-

патия; лимфоцитопения; сохраняющиеся кашель, стойкая одышка; снижение SpO<sub>2</sub> при физической нагрузке; стеснение в груди; мышечная слабость; парестезии; мигрирующие артралгии; фибромиалгия; головная боль; плохая переносимость света, шума; несистемное головокружение; ощущение тумана в глазах, голове (brain fog); синкоподобные пароксизмы; постуральная скоротечная ортостатическая гипотензия, тахикардия; дисфория; сенсорно-перцептивные, соматизированные, коммуникативные, поведенческие, аффективные расстройства; сексуальная дисфункция; нарушения засыпания, сна, памяти, внимания, осмысливания [80, 81]. Эти осложнения встречаются у 30–50% реконвалесцентов, чаще у женщин, чем у мужчин и детей; их выраженность и стойкость более высока у больных, находившихся на лечении в палатах интенсивной терапии и реанимационных отделениях, с полиорганными и коморбидными формами патологии [82, 83]. Сохраняющиеся негативные сдвиги в физическом и социальном функционировании отрицательно отражаются на качестве жизни, оценке проводимой лекарственной терапии и реабилитации больных [84].

**Когнитивные нарушения.** Основой их развития и прогрессирования являются сохраняющаяся гипоперфузия мозга; нарушения метаболизма; индуцированное вирусом структурное повреждение нейронов (страдают в той или иной степени отделы мозга, обеспечивающие фиксацию и сохранение памяти, — кора височных, затылочных долей, гиппокамп, миндалевидные ядра, таламус, мозжечок); вторично нарушается функционирование нейрхимических механизмов восприятия, усвоения, консолидации информации, необходимой для обеспечения психической, интеллектуальной деятельности индивидуума [85, 86]. Больные с нейрокогнитивным дефектом предъявляют жалобы на возникшие проблемы с памятью (усвоение новой информации, понимание, воспроизведение увиденного, услышанного, прочитанного), выполнением повседневной деятельности, общением с окружающими. При оценке нейропсихологического тестирования и двигательной активности выявляются дефекты коммуникативности, внимания, узнавания, понимания, мышления, моторики, запоминания, воспроизведения ряда слов, цифр, фигур. Страдают приспособительное поведение, работоспособность, познавательная деятельность, осмысливание, эпизодическая, процедурная, семантическая, оперативная, фиксационная, кратковременная память,

управление финансами, взаимоотношения в семье [87, 88]. Когнитивные нарушения не связаны с приемом лекарств, критическая самооценка когнитивного потенциала сохраняется, степень снижения — в диапазоне от легких до умеренно выраженных нарушений [89, 90]. При выявлении на магнитно-резонансной томограмме (МРТ) и в ликворе маркеров нейродегенеративного процесса, возникшие изменения в когнитивной сфере являются недементными [91, 92], вместе с тем присутствие и репликация коронавируса в структурах и органоидах мозга, наличие «тлеющего» воспалительного процесса, стимулирующего отложение бета-амилоида и таубелка в нейронах височной доли, относятся к значимым факторам развития болезни Альцгеймера у перенесших COVID-19 и прогрессирования ее, у кого она уже есть [93, 94].

**Психические и поведенческие расстройства** — неотъемлемая часть постковидного «хвоста» [95, 96]. Память о перенесенной болезни, ее проявлениях, страхе ухода из жизни, возможность рецидива болезни, неполное восстановление физического и психического здоровья, осознание полной или частичной зависимости от окружающих становятся причиной их развития, независимо от того, где и как лечился больной (в реанимационном отделении, палате интенсивной терапии, амбулаторно или самостоятельно). Сохранение, усугубление соматического неблагополучия, появление новых симптомов, неудовлетворенность качеством проводимой терапии, незащищенность порождают в зависимости от типа личности, его самооценки, степени комплаенса и значимости конкретного социального триггера дезадаптивное реагирование невротического и аффективного регистра [97, 98]. К основным клиническим формам относятся психологический дистресс; посттравматическое стрессовое расстройство; астения; дистимия; ангедония; ипохондрия; фобия; тревога; панические атаки, их подтипы; генерализованное тревожное расстройство; катастрофизация; навязчивые состояния; депрессия; дисрегуляторный синдром Алана Бэддели (dysexecutive syndrome, DES) — потеря контроля за поведением при наличии когнитивных и эмоциональных нарушений [99–101]. Эмоциональная неустойчивость проявляется в виде смены настроения, дисфории, раздражительности, плаксивости, вербальной и физической агрессии. Клинически и прогностически столь же значимы расстройства поведения. Больные апатичны, гиподинамичны, предпочитают

ют постельный режим, самоизоляцию; нарушаются коммуникации с родственниками, друзьями, коллегами по работе; страдают исполнительные функции; снижаются аппетит, мыслительная, двигательная, сексуальная активность. Внимание концентрируется на соматовисцеральных проявлениях, их динамике. Некоторые испытывают стойкие неприятные обонятельные галлюцинации (паросмия, фантосмия) [102, 103]. Попытки родственников и врача повлиять на самооценку больного провоцируют психотические реакции, взрывное поведение, конверсионные нарушения, суицид. Негативный вклад в их развитие вносит определяемое (по МРТ, ПЭТ) повреждение вирусом функционально значимых для реализации аффекта зон в передних отделах лобных и височных долей головного мозга [104, 105].

**Автономная дисфункция** проявляется в колебаниях уровня артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений в покое, при вертикализации, малых физических нагрузках, форсированном выдыхании при закрытом носе и рте, задержке дыхания с резким натуживанием (проба Вальсальвы) [106, 107]. При выполнении орто- и клиностатических проб выявляется постуральная ортостатическая гипотензия, ортостатическая тахикардия без гипотензии (postural tachycardia syndrome, POTS) [108, 109]. В положении лежа (у 41% пациентов) и стоя (у 72%) возникают ощущение «проваливания», несистемное головокружение [110]; высока вероятность развития аритмий [111, 112], вазодепрессорного [113, 114], рефлексорного обморока (никтурического, при дефекации) [115], кардиомиопатии Такоцубо — обратимой дискинезии левого желудочка сердца, угрожающей жизни больного, связанной с катехоламинемией, стрессовой гиперактивностью симпатической нервной системы [116, 117]. Заслуживает внимания и другой клинический феномен — синдром постуральной гипоксемии (platypnea-orthodeoxia syndrome, POS). Причиной обращения к врачу становится появление позиционной одышки (тахипноэ) при вертикализации, вызывающей паническое состояние; в горизонтальном положении самочувствие больного не страдает [118, 119]. Аналогичные симптомы имеют место при любой физической нагрузке, сопровождающейся гипоперфузией мозга [106, 110, 120]. В момент возникновения пароксизма регистрируется ситуационное падение сатурации в диапазоне 8–12%. Основной контингент: больные, перенесшие острый респираторный дистресс-синдром [118].

**К базовым признакам аутоиммунной вегетативной ганглиопатии, верхней, нижней стволовой и эндокринной дисфункции**, помимо указанных, отнесены нарушения терморегуляции (внезапные суточные колебания температуры в виде гипер-/гипотермии, плохая переносимость холода/жары, пойкилотермия), сна (инсомния); спонтанно возникающие эпизоды диспноэ, повышенной потливости; вегетативные (кардиальные, абдоминальные, дизурические) пароксизмы; кашлево-мозговой синдром — cough/vasovagal syncope (беттолепсия, респираторный припадок); синдром Рейно; синдром раздраженного кишечника; потеря аппетита; анорексия; астенодинамия/истощение; дисменорея; либидо; вторичный (центральный) гипо- и гипертиреоз; болезнь Грейвса (злокачественный экзофтальм); гипокортицизм (надпочечниковая недостаточность); синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH) [121–123]. Исключительно редко развиваются нейроофтальмические вегетативные синдромы (Горнера, Эди-Холмса) [124, 125].

**Нейротрофические и метаболические нарушения** обращают на себя внимание не только в остром, но и в постковидном периоде. Их развитие связано с нейротропным, воспалительным потенциалом SARS-CoV-2, реактивацией *Herpes zoster*, длительной иммобилизацией больного, локальной ишемией тканей, наличием сахарного диабета, сенсорной, вегетативной нейропатии, длительным использованием гипотензивных, седативных препаратов, вазопрессоров, миорелаксантов, кортикостероидов [126, 127]. К клинически значимым проявлениям относятся синдром Мелькерсона-Розенталя [128]; периорбитальный отек; целлюлит; флегмона глазницы; некроз; перфорация твердого неба [129]; эктазия слюнных желез; сухость во рту (ксеростомия) [130], конъюнктивы, роговицы глаз (ксерофтальмия, синдром сухого глаза) [131]; выпадение волос/алопеция [132]; гетеротопическая осификация [133]; снижение минеральной плотности костной ткани; остеопороз; остеосклероз; остеонекроз таранной, пяточной кости, головки плечевой, бедренной кости [134]; «обмороженные» пальцы рук, акроишемия стоп (COVID toes/pseudo-chilblain) [135]; типичные и атипичные пролежни (локализация — лицо, передняя стенка грудной клетки, живот, гребни подвздошной кости, колени) [136, 137]; язвы слизистых оболочек губ, щек, десен, полости рта, твердого неба, языка [138].

**Поражение мышц (миалгии, миопатии, миастенический синдром).** Развитие и подострое течение воспалительного процесса, инфицирование мышечных клеток, экспрессирующих рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme 2), длительная иммобилизация, вентиляция легких с применением миорелаксантов, назначение хлорохина, гидроксихлорохина, рибавирина, кортикостероидов становятся причиной развития и сохранения у больных локального отека, уплотнения мышц, мышечной слабости, утомляемости, миалгий, диспноэ, похудания (уменьшение объема мышечной массы). Углубленное инструментальное (электромиография, МРТ, ультразвуковое исследование мышц верхних и нижних конечностей, сердца, диафрагмы, диафрагмального нерва в области шеи, межреберных мышц, мышц верхних и нижних конечностей) и лабораторное (определение содержания в крови провоспалительных цитокинов, КФК, миоглобина) обследование, исследование мышечной ткани при биопсии и аутопсии выявляет у пациентов достоверные признаки поражения нервно-мышечного аппарата в виде вялого тетрапареза/тетраплегии; дисфагии; миастенической утомляемости мышц; саркопении (миопении); воспалительной миопатии; кардиомиопатии; миозита; некроза мышц (рабдомиолиза); атрофии мышц диафрагмы, межреберных мышц, живота, скелетной мускулатуры; дисфункции, гипертрофии, фиброза мышц диафрагмы при искусственной вентиляции легких; повышения в крови уровня общей и МВ-фракции КФК [139, 140]. Обращает внимание гетерогенность клинических форм. Первое место занимают первичная миопатия критических состояний (critical illness myopathy, CIM); другие варианты, возникающие в остром и постковидном периоде, являются раритетными: параспинальный ковидмиозит поясничных мышц, тазового пояса, фациобульбарная конечностная форма; посвакцинальный ковидмиозит; иммуноопосредованная воспалительная миопатия (inflammatory and immune myopathies, IIM), миозит, дерматомиозит; генерализованная, локальная миастения *de novo* [141, 142]; некоторые из них (рабдомиолиз, дерматомиозит с антителами к MDA5, некротический аутоиммунный миозит / NAM /анти-HMGCR-миопатия — подтип IIM) могут стать причиной летального исхода [143, 144]. Проведение дифференциального диагноза дает возможность исключить идиопатические воспалительные миопатии, статиноассоциированную ауто-

иммунную миопатию, дерматомиозит, полиомиозит при заболеваниях соединительной ткани; анти-SS-OM-миозит, вторичные нейрогенные формы поражения мышц при позиционной компрессионной невропатии; невропатии диафрагмального нерва при сахарном диабете, алиментарной недостаточности, воспалительных аутоиммунных, лекарственных формах полинейропатий, сенсомоторной аксональной полиневропатии критических состояний (critical illness polyneuropathy, CIP), полинейропатии-миопатии (CIPM, CINM) [145, 146]. Приобретенная конечностная и туловищная слабость в отделении интенсивной терапии (ICUAW) встречается часто, но выявляется редко [147]. Раннее распознавание, определение нозологии осложнения, знание патогенеза и течения патологического процесса позволяют своевременно назначить и провести персонализированную терапию и реабилитацию, минимизируя развитие негативных функциональных последствий у конкретного больного.

**Дисфункция базальных ганглиев, нигростриатной системы, мозжечка.** Нарушение функции базальных ганглиев относится к раритетным формам поражения нервной системы при COVID-19. Оно связано с внутримозговыми кровоизлияниями, нейровоспалением — некротической формой геморрагической лейкоэнцефалопатии, инфарктами мозга, тромбозом глубоких церебральных вен, причиной которых стали артериит/эндотелиит, гиперкоагуляция подкорковых сосудов, многоуровневое повреждение (корково-подкорковые зоны, верхние, средние сегменты ствола, мозжечок), среди причин которого фигурируют также паринфекционные аутоиммунные, токсико-гипоксические и лекарственные поражения мозга [148, 149]. Топический диагноз при невозможности проведения нейровизуализации основывается на оценке моторных проявлений. К ним относятся тремор рук, миоклонус мягкого неба, мозжечковая атаксия, кататония, акатизия, акинетико-ригидный синдром, акинетический мутизм, синдром «запертого» человека (locked-in), хореический гиперкинез, генерализованный и локальный миоклонус, опсоклонус-миоклонус [150–152]. В постковидном периоде сохранение у этих больных нейровоспаления, окислительного дистресса, накопление в структурах мозга альфа-синуклеина, индуцирование локальных аутоиммунных реакций — важные условия для развития и прогрессирования после нейроинвазии нейродегенеративного процесса [153, 154]. Разрушительное действие COVID-19 особенно выражено

у пациентов с болезнью Паркинсона и Альцгеймера [155, 156]. Показатель смертности выше при болезни Альцгеймера [157].

**Лекарственные осложнения.** Используемые при лечении больных COVID-19 лекарственные препараты могут обусловить развитие парестезий (лопинавир/ритонавир), головной боли (азитромицин, тоцилизумаб), миалгии, миозита, токсической миопатии, рабдомиолиза (хлорохин, гидроксихлорохин, азитромицин, колхицин, линезолид, кортикостероиды), нейромиопатии (хлорохин, гидроксихлорохин), нарушение зрения и слуха (хлорохин, гидроксихлорохин), головокружения, атаксии (азитромицин гидроксихлорохин, умифеновир/арбидол), лекарственно-индуцированных аритмий, гипотензии, обморока, судорог, остановки сердца (хлорохин, гидроксихлорохин, ремдесивир, азитромицин), церебральной тромботической микроангиопатии, лейкоэнцефалопатии (тоцилизумаб) [158–161]. Некоторые препараты становятся причиной эмоциональных расстройств (хлорохин азитромицин лопинавир/ритонавир, тоцилизумаб, кортикостероиды, интерферон  $\alpha 2b$ ), нарушений сна (азитромицин интерферон  $\alpha 2b$ ) [158]. Негативное влияние на когнитивные, исполнительные функции оказывают кортикостероиды, тоцилизумаб, интерферон  $\alpha 2b$  [160]. Аномальное поведение, бред, возбуждение, галлюцинации провоцируют хлорохин, гидроксихлорохин, кортикостероиды, лопинавир/ритонавир, кортикостероиды, интерферон  $\alpha 2b$ , умифеновир/ арбидол, фавипиравир [158, 160].

Развитие летального исхода, внутримозгового кровоизлияния, ишемического инсульта, тромбоза церебральных синусов и вен с/без тромбоцитопении, паралича Белла, дисфонии, тремора, острого поперечного миелита, острого диссеминированного энцефаломиелита, синдрома Гийена–Барре, фокальных эпилептических приступов *de novo* зарегистрировано при введении вакцин AstraZeneca, Pfizer, Moderna, Janssen, Covaxin [162–165], но эти осложнения при всей их трагичности возникают не чаще, чем при вакцинальной профилактике других инфекций. Преимущества вакцинации на популяционном уровне перевешивают риски неврологических осложнений. Антиковидные вакцины, вероятнее всего, являются провоцирующим фактором — триггером, а не причиной их развития.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, основная цель SARS-CoV-2 — дыхательные пути, но следующие его мишени —

мозг, мышечная и иммунная системы. У пациентов с тяжелым течением инфекции более вероятно развитие таких неврологических осложнений, как острая цереброваскулярная недостаточность, нарушение сознания и повреждение скелетной мускулатуры. Вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы является предиктором плохого прогноза. У таких больных может быстро ухудшиться состояние и наступить летальный исход. При клинической оценке состояния больных врачам, независимо от их специальности, необходимо обращать пристальное внимание не только на респираторные проявления болезни, но и на неврологическую симптоматику, наличие и прогрессирование которой возможно как в остром, так и постостром периоде (COVID-19 Long Tail).

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** В.В. Белопасов — идея и концепция обзора, анализ литературы, клинических данных, написание текста; Е.Н. Журавлева, Н.П. Нугманова, А.Т. Абдрашитова — клиническая оценка больных, подготовка иллюстраций. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** Belopasov V.V. — concept of the review, literature analysis, manuscript editing, Zhuravleva E.N., Nugmanova N.P., Abdzashitova A.T. — consult of the patient, illustrations. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

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

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yachou Y, El Idrissi A, Belopasov V, Benali SA. Neuroinvasion, neurotropic and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020;41(10):2657–2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3
2. McGowan EM, Haddadi N, Nassif NT, Lin Y. Targeting the SphK-S1P-SIPR Pathway as a Potential Therapeutic Approach for COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2020;21(19):7189. doi: 10.3390/ijms21197189
3. Баклашев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А., и др. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 1. С. 7–20. [Baklaushev VP, Kulemzin SV, Gorchakov AA, et al. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(1):7–20. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract26339
4. Белопасов В.В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Баклашев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19 // Клиническая практика. 2020. Т. 11, № 2. С. 60–80. [Belopasov VV, Yashu Ya, Samoilova EM, Baklaushev VP. Lesion of the nervous system in COVID-19. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):60–80. (In Russ).] doi: 10.17816/clinpract34851
5. Reza-Zaldívar EE, Hernández-Sapiéns MA, Minjarez B, et al. Infection Mechanism of SARS-COV-2 and Its Implication on the Nervous System. *Front Immunol.* 2021;11:621735. doi: 10.3389/fimmu.2020.621735
6. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020.
7. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–e6. doi: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
8. Yong SJ. Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: a hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(4):573–580. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00793
9. Taboada M, Cariñena A, Moreno E, et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J Infect.* 2021;82(4):e31–e33. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.022
10. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;1–9. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3
11. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The «post-COVID» syndrome: how deep is the damage? *J Med Virol.* 2021;93(2):673–674. doi: 10.1002/jmv.26465
12. Iqbal A, Iqbal K, Arshad AS, et al. The COVID-19 sequelae: a cross-sectional evaluation of post-recovery symptoms and the need for rehabilitation of COVID-19 survivors. *Cureus.* 2021;13(2):e13080. doi: 10.7759/cureus.13080
13. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82(3):378–383. doi: 10.1016/j.jinf.2021.01.004
14. Wijeratne T, Crewther S. COVID-19 and long-term neurological problems: Challenges ahead with Post-COVID-19 Neurological Syndrome. *Aust J Gen Pract.* 2021;(50). doi: 10.31128/AJGP-COVID-43
15. Seyed AS, Afsahi AM, Mohsseni PM, et al. Late complications of COVID-19; a systematic review of current evidence. *Arch Acad Emerg Med.* 2021;9(1):e14. doi: 10.22037/aaem.v9i1.1058
16. Nuzzo D, Cambula G, Bacile I, et al. Long-term brain disorders in post COVID-19 neurological syndrome (PCNS) patient. *Brain Sci.* 2021;11(4):454. doi: 10.3390/brainsci11040454
17. García-Azorín D, Trigo J, Talavera B, et al. Frequency and type of red flags in patients with COVID-19 and headache: a series of 104 hospitalized patients. *Headache.* 2020;60(8):1664–1672. doi: 10.1111/head.13927
18. Bobker SM, Robbins MS. COVID19 and headache: a primer for trainees. *Headache. J Head Face Pain.* 2020;60(8):1806–1811. doi: 10.1111/head.13884
19. Silva MT, Lima MA, Torezani G, et al. Isolated intracranial hypertension associated with COVID-19. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1452–1458. doi: 10.1177/0333102420965-963
20. Toptan T, Aktan C, Basar A, Bolay H. Case series of headache characteristics in COVID-19: headache can be an isolated symptom. *Headache.* 2020;60(8):1788–1792. doi: 10.1111/head.13940
21. Karadaş Ö, Öztürk B, Sonkaya AR, et al. Latent class cluster analysis identified hidden headache phenotypes in COVID-19: impact of pulmonary infiltration and IL-6. *Neurol Sci.* 2021;1–9. doi: 10.1007/s10072-020-04978-2
22. Planchuelo-Gómez Á, Trigo J, de Luis-García R, et al. Deep phenotyping of headache in hospitalized COVID-19 patients via principal component analysis. *Front Neurol.* 2020;11:583870. doi: 10.3389/fneur.2020.583870
23. Al-Hashel JY, Ismail II. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on patients with migraine: a web-based survey study. *J Headache Pain.* 2020;21(1):115. doi: 10.1186/s10194-020-01183-6
24. Caronna E, Ballvé A, Llauredó A, et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1410–1421. doi: 10.1177/0333102420965157
25. Poncet-Megemont L, Paris P, Tronchère A, et al. High prevalence of headaches during COVID-19 infection: a retrospective cohort study. *Headache.* 2020;60(10):2578–2582. doi: 10.1111/head.13923
26. Badrah M, Riad A, Kassem I, et al. Craniofacial pain in COVID-19 patients with diabetes mellitus: Clinical and laboratory description of 21 cases. *J Med Virol.* 2021;93(5):2616–2619. doi: 10.1002/jmv.26866
27. Szyszka-Sommerfeld L, Machoy M, Lipski M, Woźniak K. Electromyography as a means of assessing masticatory muscle activity in patients with pain-related temporomandibular disorders. *Pain Res Manag.* 2020;2020:9750915. doi: 10.1155/2020/9750915
28. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(8):2251–2261. doi: 10.1007/s00405-020-05965-1
29. Veronese S, Sbarbati A. Chemosensory systems in COVID-19: evolution of scientific research. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(5):813–824. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00788
30. Lee Y, Min P, Lee S, Kim SW. Prevalence and duration of acute loss of smell or taste in COVID-19 patients. *J Korean Med Sci.* 2020;35(18):e174. doi: 10.3346/jkms.2020.35.e174
31. Nguyen NN, Hoang VT, Lagier JC, et al. Long-term persistence of olfactory and gustatory disorders in COVID-19 patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021;S1198-743X(20)30781-3. doi: 10.1016/j.cmi.2020.12.021
32. Oliveira RM, Santos DH, Olivetti BC, Takahashi JT. Bilateral trochlear nerve palsy due to cerebral vasculitis related to COVID-19 infection. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(6):385–386. doi: 10.1590/0004-282X20200052
33. Doblan A, Kaplama ME, Ak S, et al. Cranial nerve involvement in COVID-19. *Am J Otolaryngol.* 2021;42(5):102999. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.102999
34. Corrêa DG, Hygino da Cruz LC, Lopes FR, et al. Magnetic resonance imaging features of COVID-19-related cranial nerve lesions. *J Neurovirol.* 2021;27(1):171–177. doi: 10.1007/s13365-020-00934-0
35. Decavel P, Petit C, Tatu L. Tapia syndrome at the time of the COVID-19 pandemic: Lower cranial neuropathy following prolonged intubation. *Neurology.* 2020;95(7):312–313. doi: 10.1212/WNL.0000000000010011
36. Khacha A, Bouchal S, Ettabyaoui A, et al. Cavernous sinus thrombosis in a COVID-19 patient: A case report. *Radiol Case Rep.* 2021;16(3):480–482. doi: 10.1016/j.radcr.2020.12.013
37. Katyal N, Narula N, Acharya S, Govindarajan R. Neuromuscular complications with SARS-Cov-2 infection: a review. *Front Neurol.* 2020;11:1052. doi: 10.3389/fneur.2020.01052
38. Dos Santos Martins TG. Isolated post SARS-CoV-2 diplopia. *J Neurol.* 2021;268(2):391. doi: 10.1007/s00415-020-10072-6
39. Cavalagli A, Peiti G, Conti C, et al. Cranial nerves impairment in post-acute oropharyngeal dysphagia after COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56(6):853–857. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06452-7

40. Dicipinigaitis PV, Canning BJ. Is there (will there be) a post-COVID-19 chronic cough? *Lung*. 2020;198(6):863–865. doi: 10.1007/s00408-020-00406-6
41. Visca D, Beghè B, Fabbri LM, et al. Management of chronic refractory cough in adults. *Eur J Intern Med*. 2020;81:15–21. doi: 10.1016/j.ejim.2020.09.008.
42. Halpert G, Shoenfeld Y. SARS-CoV-2, the auto-immune virus. *Autoimmun Rev*. 2020;19(12):102695. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102695
43. Abu-Rumeileh S, Abdelhak A, Foschi M, et al. Guillain-Barre syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases. *J Neurol*. 2021;268(4):1133–1170. doi: 10.1007/s00415-020-10124-x
44. Panariello A, Bassetti R, Radice A, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric COVID-19 patient: A case report. *Brain Behav Immun*. 2021;202:106513. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.054
45. Бойко А.Н., Сиверцева С.А., Спиринов Н.Н. Поражение нервной системы при инфекции COVID-19 с акцентом на ведение пациентов с рассеянным склерозом // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. Т. 12, № 1. С. 44–47. [Boyko AN, Sivertseva SA, Spirin NN. Lesion of the nervous system in COVID-19 infection with an emphasis on the management of patients with multiple sclerosis. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2020;12(1):44–47. (In Russ.)] doi: 10.14412/2074-2711-2020-1S-44-47
46. Memon AB, Al-Hader R, Patel S, et al. Late-onset rapidly progressive MRI- negative-myelitis after COVID-19 illness. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;202:106513. doi: 10.1016/j.clin-neuro.2021.106513
47. Sansone P, Giacconi LG, Aurilio C, et al. Post-Infectious Guillain-Barré syndrome related to SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *Life (Basel)*. 2021;11(2):167. doi: 10.3390/life11020167
48. Waheed S, Bayas A, Hindi F, et al. Neurological complications of COVID-19: guillain-barre syndrome following pfizer COVID-19 vaccine. *Cureus*. 2021;13(2):e13426. doi: 10.7759/cureus.13426
49. Lunn MP, Cornblath DR, Jacobs BC, et al. COVID-19 vaccine and Guillain-Barre syndrome: let's not leap to associations. *J Brain*. 2021;144(2):357–360. doi: 10.1093/brain/awaa444
50. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2020. Т. 120, № 6. С. 7–16. [Gusev EI, Martynov MYu, Boyko AN, et al. New coronavirus infection (COVID-19) and damage to the nervous system: mechanisms of neurological disorders, clinical manifestations, organization of neurological care. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2020;120(6):7–16. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro20201200617
51. Avenali M, Martinelli D, Todisco M, et al. Clinical and electrophysiological outcome measures of patients with post-infectious neurological syndromes related to COVID-19 treated with intensive neurorehabilitation. *Front Neurol*. 2021;12:643713. doi: 10.3389/fneur.2021.643713
52. Курушина О.В., Барулин А.Е. Поражение центральной нервной системы при COVID-19 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 1. С. 92–97. [Kurushina OV, Barulin AE. Damage to the central nervous system in COVID-19. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2021;121(1):92–97. (In Russ.)]
53. Tung-Chen Y, Blanco-Alonso S, Antón-Huguet B, et al. Dolor torácico persistente tras resolución de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Semergen*. 2020;46(Suppl 1):88–90. doi: 10.1016/j.semerng.2020.06.006
54. Yousefzai R, Bhimaraj A. Misdiagnosis in the COVID-19 era: when zebras are everywhere, don't forget the horses. *JACC Case Rep*. 2020;2(10):1614–1619. doi: 10.1016/j.jaccas.2020.04.018
55. Poggiali E, Vercelli A, Demichele E, et al. Diaphragmatic rupture and gastric perforation in a patient with COVID-19 pneumonia. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(6):001738. doi: 10.12890/2020\_001738
56. Newton-Cheh C, Zlotoff DA, Hung J, et al. Case 24-2020: a 44-year-old woman with chest pain, dyspnea, and shock. *N Engl J Med*. 2020;383(5):475–484. doi: 10.1056/NEJMcpc2004975
57. Gahide G, Frandon J, Vendrell JF. COVID-19 patients presenting with afebrile acute abdominal pain. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(3):e4–e6. doi: 10.7861/clinmed.2020-0150
58. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30, № 3. С. 7–13. [Ivashkin VT, Sheptulin AA, Zolnikova OYu, et al. New coronavirus infection (COVID-19) and the digestive system. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology and Coloproctology*. 2020;30(3):7–13. (In Russ.)] doi: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7
59. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р. Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2 // Судебная медицина. 2020. Т. 6, № 2. С. 8–30. [Kogan EA, Berезovsky YuS, Protchenko DD, Bagdasaryan TR. Pathological anatomy of infection caused by SARS-CoV-2. *Russian Journal of Forensic Medicine*. 2020;6(2):8–30. (In Russ.)] doi: 10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30
60. Cheung S, Quiwa JC, Pillai A, et al. Superior mesenteric artery thrombosis and acute intestinal ischemia as a consequence of COVID-19 infection. *Am J Case Rep*. 2020;21:e925753. doi: 10.12659/AJCR.925753
61. Widyadharma IP, Sari NN, Pradnyaswari KE, et al. Pain as clinical manifestations of COVID-19 infection and its management in the pandemic era: a literature review. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2020;56(1):121. doi: 10.1186/s41983-020-00258-0
62. Weng LM, Su X, Wang XQ. Pain symptoms in patients with coronavirus disease (COVID-19): a literature review. *J Pain Res*. 2021;14:147–159. doi: 10.2147/JPR.S269206
63. Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *PAIN*. 2020;161(8):1694–1697. doi: 10.1097/j.pain.0000000000-001950
64. Aksan F, Nelson EA, Swedish KA. A COVID-19 patient with intense burning pain. *J Neurovirol*. 2020;26(5):800–801. doi: 10.1007/s13365-020-00887-4
65. Attal N, Martinez V, Bouhassira D. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain Rep*. 2021;6(1):e884. doi:10.1097/PR9.0000000000000884
66. Meyer-Frießem CH, Gierthmühlen J, Baron R, et al. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: a narrative review of current knowledge. *Pain Rep*. 2021;6(1):e893. doi: 10.1097/PR9.0000000000000893
67. Alonso-Matielo H, da Silva Oliveira VR, de Oliveira VT, Dale CS. Pain in COVID era. *Front Physiol*. 2021;12:624154. doi: 10.3389/fphys.2021.624154
68. Bureau BL, Obeidat A, Dhariwal MS, Jha P. Peripheral neuropathy as a complication of SARS-Cov-2. *Cureus*. 2020;12(1):e11452. doi: 10.7759/cureus.11452
69. Fernandez CE, Franz CK, Ko JH, et al. Imaging review of peripheral nerve injuries in patients with COVID-19. *Radiology*. 2021;298(3):E117–E130. doi: 10.1148/radiol.202020-3116
70. Andalib S, Biller J, Di Napoli M, et al. Peripheral nervous system manifestations associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(3):9. doi: 10.1007/s11910-021-01102-5
71. Sabharwal P, Chakraborty S, Tyagi N, Kumar A. Acute flaccid quadriplegia in a recovering COVID-19 patient: a clinical dilemma. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(2):238–239. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23728
72. Карлов В.А., Бурд С.Г., Лебедева А.В., и др. Эпилепсия и COVID-19. Тактика и лечение. Рекомендации Российской противоэпилептической лиги // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2020. Т. 12, № 1. С. 84–88. [Karlov VA, Burd SG, Lebedeva AV, et al. Epilepsy and COVID-19. Tactics and treatment. Recommendations of the Russian Antiepileptic League. *Epilepsy and Paroxysmal States*. 2020;12(1):84–88. (In Russ.)]
73. Danoun OA, Zillgitt A, Hill C, et al. Outcomes of seizures, status epilepticus, and EEG findings in critically ill pa-

- tient with COVID-19. *Epilepsy Behav.* 2021;118:107923. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107923
74. Kincaid KJ, Kung JC, Senetar AJ, et al. Post-COVID seizure: A new feature of "long-COVID". *Eur Neur Sci.* 2021;23:100340. doi: 10.1016/j.ensci.2021.100340
75. Dono F, Nucera B, Lanzone J, et al. Status epilepticus and COVID-19: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2021;118:107887. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107887
76. Belli S, Balbi B, Prince I, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived the hospitalisation. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2002096. doi: 10.1183/13993003.02096-2020
77. Mohr A, Dannerbeck L, Lange TJ, et al. Cardiopulmonary exercise pattern in patients with persistent dyspnoea after recovery from COVID-19. *Respir Med.* 2021;16(1):732. doi: 10.4081/mrm.2021.732
78. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784
79. Roy D, Ghosh R, Dubey S, et al. Neurological and neuropsychiatric impacts of COVID-19 pandemic. *Can J Neurol Sci.* 2021;48(1):9–24. doi: 10.1017/cjn.2020.173
80. Tuzun S, Keles A, Okutan D, et al. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021. doi: 10.23736/S1973-9087.20.06563-6
81. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci.* 2021;420:117271. doi: 10.1016/j.jns.2020.117271
82. Mohabbat AB, Mohabbat NM, Wight EC. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(6):764–766. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002
83. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017
84. Ferraro F, Calafiore D, Dambruoso F, et al. COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. *J Med Virol.* 2021;93(4):1896–1899. doi: 10.1002/jmv.26717
85. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w
86. Guedj E, Million M, Dudouet P, et al. (18)F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(2):592–595. doi: 10.1007/s00259-020-04973-x
87. Whiteside DM, Oleynick V, Holker E, et al. Neurocognitive deficits in severe COVID-19 infection: Case series and proposed model. *Clin Neuropsychol.* 2021;1–20. doi: 10.1080/13854046.2021.1874056
88. Stracciari A, Bottini G, Guarino M,; Cognitive and Behavioral Neurology Study Group of the Italian Neurological Society. Cognitive and behavioral manifestations in SARS-CoV-2 infection: not specific or distinctive features? *Neurol Sci.* 2021;1–9. doi: 10.1007/s10072-021-05231-0
89. Остроумова Т.М., Черноусов П.А., Кузнецов И.В. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):126–130. [Ostroumova TM, Chernousov PA, Kuznetsov IV. Cognitive disorders in patients who underwent COVID-19. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2021;13(1):126–130. (In Russ).] doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-126-130
90. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246590. doi: 10.1371/journal.pone.0246590
91. Pajo AT, Espiritu AI, Apor AD, Jamora RD. Neuropathologic findings of patients with COVID-19: a systematic review. *Neurol Sci.* 2021;1–12. doi: 10.1007/s10072-021-05068-7
92. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain.* 2020;143(10):3104–3120. doi: 10.1093/brain/awaa240
93. Струментова Е.С., Лобзин В.Ю., Лобзин С.В. Нарушение обоняния, поражение центральной нервной системы и риск развития нейродегенеративных заболеваний при COVID-19 // Opinion Leader. 2020. № 8. С. 28–34. [Strumentova ES, Lobzin VYu, Lobzin SV. Olfactory impairment, central nervous system damage and risk of neurodegenerative diseases in COVID-19. *Opinion Leader.* 2020;(8):28–34. (In Russ).]
94. El Bini Dhouib I. Does coronaviruses induce neurodegenerative diseases? A systematic review on the neurotropism and neuroinvasion of SARS-CoV-2. *Drug Discov Ther.* 2021;14(6):262–272. doi: 10.5582/ddt.2020.03106
95. Steardo L, Steardo L, Verkhatsky A. Psychiatric face of COVID-19. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):261. doi: 10.1038/s41398-020-00949-5
96. Новикова Л.Б., Акоюн А.П., Шарапова К.М., Латыпова Р.Ф. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID 19 // Артериальная гипертензия. 2020. Т. 26, № 3. Р. 317–326. [Novikova LB, Aкоюн AP, Sharapova KM, Latypova RF. Neurological and mental disorders associated with COVID 19. *Arterial Hypertension.* 2020;26(3):317–326. (In Russ).] doi: 10.18705/1607-419X-2020-26-3-317-326
97. Jasti M, Nalleballe K, Dandu V, Onteddu S. A review of pathophysiology and neuropsychiatric manifestations of COVID-19. *J Neurol.* 2020;1–6. doi: 10.1007/s00415-020-09950-w
98. Rogers JP, David AS. A longer look at COVID-19 and neuropsychiatric outcomes. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):351–352. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00120-6
99. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611–627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0
100. Харламенкова Н.Е., Быховец Ю.В., Дан М.В., Никитина Д.А. Переживание неопределенности, тревоги, беспокойства в условиях COVID-19 // Психологический журнал. 2020. [Kharlamenkova NE, Bykhovets YuV, Dan MV, Nikitina DA. Experiencing uncertainty, anxiety, and anxiety in the conditions of COVID-19. *Psychological Journal.* 2020. (In Russ).] Режим доступа: [http://ipras.ru/cntnt/rus/institut\\_p/covid-19/kommentarii-eksp/har-1.html](http://ipras.ru/cntnt/rus/institut_p/covid-19/kommentarii-eksp/har-1.html). Дата обращения: 15.03.2021.
101. Дороженок И.Ю. Депрессии в период пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(1):81–86. [Dorozhenok IYu. Depression during the COVID-19 pandemic (analysis of clinical cases). *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2021;13(1):81–86. (In Russ).] doi: 10.14412/2074-2711-2021-1-81-86
102. İşlek A, Balç MK. Phantosmia with COVID-19 related olfactory dysfunction: report of nine cases. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;1–3. doi: 10.1007/s12070-021-02505-z
103. Liu DT, Sabha M, Damm M, et al. Parosmia is associated with relevant olfactory recovery after olfactory training. *Laryngoscope.* 2021;131(3):618–623. doi: 10.1002/lary.29277
104. Fontana IC, Bongarzone S, Gee A, et al. PET Imaging as a tool for assessing COVID-19 brain changes. *Trends Neurosci.* 2020;43(12):935–938. doi: 10.1016/j.tins.2020.10.010
105. Al-Sarraj S, Troakes C, Hanley B, et al. Invited review: the spectrum of neuropathology in COVID-19. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2021;47(1):3–16. doi: 10.1111/nan.12667
106. Belli S, Balbi B, Prince I, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived the hospitalisation. *Eur Respir J.* 2020;56(4):2002096. doi: 10.1183/13993003.02096-2020
107. Goodman BP, Khoury JA, Blair JE, Grill MF. COVID-19 dysautonomia. *Front Neurol.* 2021;12:624968. doi: 10.3389/fneur.2021.624968
108. Johansson M, Stahlberg M, Runold M, et al. Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the swedish experience. *JACC Case Rep.* 2021. doi: 10.1016/j.jaccas.2021.01.009

109. Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021;1–6. doi: 10.1007/s12026-021-09185-5
110. Motiejunaite J, Balagny P, Arnoult F, et al. Hyperventilation: a possible explanation for long-lasting exercise intolerance in mild COVID-19 survivors? *Front Physiol.* 2021;11:614590. doi: 10.3389/fphys.2020.614590
111. Pasquetto G, Conti GB, Susana A, et al. Syncope, Brugada syndrome, and COVID-19 lung disease. *J Arrhythm.* 2020;36(4):768–770. doi: 10.1002/joa3.12375
112. Doodnauth AV, Jallad A, Rizk D, et al. Syncope associated with sinus nodal dysfunction in a COVID-19 patient: a case report and review of the literature. *Am J Med Case Rep.* 2021;9(4):263–267. doi: 10.12691/ajmcr-9-4-15
113. Oates CP, Turagam MK, Musikantow D, et al. Syncope and presyncope in patients with COVID-19. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2020;43(10):1139–1148. doi: 10.1111/pace.14047
114. Hernández PI, Talavera de la EB, Valle PG, García AD. Isolated syncope as a form of presentation of COVID-19 infection. *Neurologia.* 2021;36(2):185–187. doi: 10.1016/j.nrl.2020.11.001
115. Birlutiu V, Birlutiu RM, Feiereisz AI. SARS-CoV-2 infection associated with micturition syncope: Our experience with 4 case reports. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(31):e21512. doi: 10.1097/MD.00000000000021512
116. Singh S, Desai R, Gandhi Z, et al. Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases. *SN Compr Clin Med.* 2020;1–7. doi: 10.1007/s42399-020-00557-w
117. Finsterer J, Stöllberger C. SARS-CoV-2 associated polyradiculitis and myocarditis may favour Takotsubo syndrome. *Med Hypotheses.* 2021;148:110509. doi: 10.1016/j.mehy.2021.110-509
118. Tan GP, Ho S, Fan BE, et al. Reversible platypnea-orthodeoxia in COVID-19 acute respiratory distress syndrome survivors. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020;282:3510–3515. doi: 10.1016/j.resp.2020.103515
119. Singh K, Kadnur H, Ray A, et al. Platypnea-orthodeoxia in a patient with severe COVID-19 pneumonia. *Arch Chest Dis.* 2020;90(4). doi: 10.4081/monal-di.2020.1609
120. Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report. *Eur Neur Sci.* 2020;21:100276. doi: 10.1016/j.ensci.2020.100276
121. Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Autonomic brain centers and pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:1520–1522. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00265
122. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):e63–e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896
123. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сенюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию — COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма // Клиническая и экспериментальная тиреология. 2020. Т. 16, № 1. С. 21–27. [Troshina EA, Melnichenko GA, Senyushkina ES, Mokrysheva NG. Adaptation of the hypothalamic-pituitary-thyroid and hypothalamic-pituitary-adrenal systems to a new infectious disease-COVID-19 in the development of COVID-19-pneumonia and/or cytokine storm. *Clinical and Experimental Thyroidology.* 2020;16(1):21–27. (In Russ.)] doi: 10.14341/ket12461
124. De Gennaro R, Gastaldo E, Tamborino C, et al. Selective cranial multinucleitis in severe COVID-19 pneumonia: two cases and literature review. *Neurol Sci.* 2021;42(5):1643–1648. doi: 10.1007/s10072-021-05087-4
125. Kaya Tutar N, Kale N, Tugcu B. Adie-holmes syndrome associated with COVID-19 infection: a case report. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(3):773–774. doi: 10.4103/ijo.IJO\_3589\_20
126. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, et al. The impact of COVID-19 viral infection on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocr Pract.* 2021;27(2):83–89. doi: 10.1016/j.eprac.2020.10.014
127. Kothandaraman N, Rengaraj A, Xue B, et al. COVID-19 endocrinopathy with hindsight from SARS. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;320(1):E139–E150. doi: 10.1152/ajpendo.00480.2020
128. Taşlıdere B, Mehmetaj L, Özcan AB, et al. Melkersson-Rosenthal syndrome induced by COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2021;41:262.e5–262.e7. doi: 10.1016/j.ajem.2020.08.018
129. Ahmed O, Aladham Y, Mahmood S, Abdelnaby MM. Complicated sinusitis with sphenopalatine artery thrombosis in a COVID-19 patient: a case report. *J Surg Case Rep.* 2021;2021(3):rjab010. doi: 10.1093/jscr/rjab010
130. Gherlone EF, Polizzi E, Tetè G, et al. Frequent and persistent salivary gland ectasia and oral disease after COVID-19. *J Dent Res.* 2021;100(5):464–471. doi: 10.1177/002203452-1997112
131. Katz J. Prevalence of dry mouth in COVID-19 patients with and without Sicca syndrome in a large hospital center. *Ir J Med Sci.* 2021;1–3. doi: 10.1007/s11845-020-02480-4
132. Пушкина Н.В. Алопеции и COVID-19. Варианты ведения трихологических пациентов // Косметика и медицина. 2021. № 1. С. 134–140. [Pushkina NV. Alopecia and COVID-19. Options for the management of trichological patients. *Cosmetics and Medicine.* 2021;(1):134–140. (In Russ.)]
133. Meyer C, Haustrate MA, Nisolle JF, Deltombe T. Heterotopic ossification in COVID-19: a series of 4 cases. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020;63(6):565–567. doi: 10.1016/j.rehab.2020.09.010
134. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949–959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596
135. Putko RM, Bedrin MD, Clark DM, et al. SARS-CoV-2 and limb ischemia: a systematic review. *J Clin Orthop Trauma.* 2021;12(1):194–199. doi: 10.1016/j.jcot.2020.11.018
136. Ramondetta A, Ribero S, Costi S, Dapavo P. Pressure-induced facial ulcers by prone position for COVID-19 mechanical ventilation. *Dermatol Ther.* 2020;33(4):e13748. doi: 10.1111/dth.13-748
137. Yu JN, Wu BB, Feng LP, Chen HL. COVID-19 related pressure injuries in patients and personnel: A systematic review. *J Tissue Viability.* 2021;S0965-206X(21)00040-1. doi: 10.1016/j.jtv.2021.04.002
138. Pauli MA, Pereira LM, Monteiro ML, et al. Painful palatal lesion in a patient with COVID-19. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2021;S2212-4403(21)00160-7. doi: 10.1016/j.oooo.2021.03.010
139. Ramani SL, Samet J, Franz CK, et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. *Skeletal Radiol.* 2021;1–11. doi: 10.1007/s00256-021-03734-7
140. Bax F, Lettieri C, Marini A, et al. Clinical and neurophysiological characterization of muscular weakness in severe COVID-19. *Neurol Sci.* 2021;1–6. doi: 10.1007/s10072-021-05110-8
141. Mehan WA, Yoon BC, Lang M, et al. Paraspinal myositis in patients with COVID-19 Infection. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(10):1949–1952. doi: 10.3174/ajnr.A6711
142. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Axiotis A, et al. COVID-19 vaccine-related myositis. *QJM.* 2021;hcab043. doi: 10.1093/qjmed/hcab04
143. Barp A, Velardo D, Ciscato P, et al. Anti-HMGCR myopathy misdiagnosed as motor neuron disease and complicated with COVID-19 infection. *Neurol Sci.* 2021;1–4. doi: 10.1007/s10072-021-05146-w
144. Quintana-Ortega C, Remesal A, Ruiz de Valbuena M, et al. Fatal outcome of anti-MDA5 juvenile dermatomyositis in a paediatric COVID-19 patient: a case report. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2021;5(1):101–107. doi: 10.1080/24725625.2020.1832755
145. Nasuelli NA, Pettinaroli R, Godi L, et al. Critical illness neuromyopathy (CINM) and focal amyotrophy in intensive care unit (ICU) patients with SARS-CoV-2: a case series. *Neurol Sci.* 2021;42(3):1119–1121. doi: 10.1007/s10072-020-04820-9
146. Manzano GS, Woods JK, Amato AA. COVID-19-associated myopathy caused by type I interferonopathy. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2389–2390. doi: 10.1056/NEJMc2031085
147. Van Aerde N, van den Berghe G, Wilmer A, et al. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020;46(11):2083–2085. doi: 10.1007/s00134-020-06244-7
148. Méndez-Guerrero A, Laespada-García MI, Gómez-Grande A, et al. Acute hypokinetic-rigid syndrome following

- SARS-CoV-2 infection. *J Neurology*. 2020;95(15):e2109–e2118. doi: 10.12-12/WNL.0000000000010282
149. Roy D, Song J, Awad N, Zamudio P. Treatment of unexplained coma and hypokinetic-rigid syndrome in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021;14(3):e239781. doi: 10.1136/bcr-2020-239781
150. Diezma-Martín AM, Morales-Casado MI, García-Alvarado N, et al. Tremor and ataxia in COVID-19. *Neurologia*. 2020;35(6):409–410. doi: 10.1016/j.nrl.2020.06.005
151. Chan JL, Murphy KA, Sarna JR. Myoclonus and cerebellar ataxia associated with COVID-19: a case report and systematic review. *J Neurol*. 2021;1–32. doi: 10.1007/s00415-021-10458-0
152. Cohen ME, Eichel R, Steiner-Birmanns B, et al. A case of probable Parkinson's disease after SARS-CoV-2 infection. *Lancet Neurol*. 2020;19(10):804–805. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30305-7
153. Brundin P, Nath A, Beckham JD. Is COVID-19 a perfect storm for Parkinson's disease? *Trends Neurosci*. 2020;43(12):931–933. doi: 10.1016/j.tins.2020.10.009
154. Wang H, Qin R, Zhang J, Chen Y. Possible immunity, inflammation, and oxidative stress mechanisms of Alzheimer's disease in COVID-19 patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;201:106414. doi: 10.1016/j.clineuro.2020.106414
155. Antonini A, Leta V, Teo J, Chaudhuri KR. Outcome of Parkinson's disease patients affected by COVID-19. *Mov Disord*. 2020;35(6):905–908. doi: 10.1002/mds.28104
156. Воробьев С.В., Шалепо К.В., Спасибова Е.В., и др. Инфекционные агенты как фактор риска развития болезни Альцгеймера // Журнал инфектологии. 2020. Т. 12, № 1. С. 5–13. [Vorobyov SV, Shalepo KV, Spasibova EV, et al. Infectious agents as a risk factor for the development of Alzheimer's disease. *Journal of Infectology*. 2020;12(1):5–13. (In Russ).] doi: 10.22625/2072-6732-2020-12-1-5-13
157. Yu Y, Travaglio M, Popovic R, et al. Alzheimer's and Parkinson's diseases predict different COVID-19 outcomes: a uk biobank study. *Geriatrics (Basel)*. 2021;6(1):10. doi: 10.3390/geriatrics6010010
158. Borah P, Deb PK, Chandrasekaran B, et al. Neurological consequences of SARS-CoV-2 infection and concurrence of treatment-induced neuropsychiatric adverse events in COVID-19 patients: navigating the uncharted. *Front Mol Biosci*. 2021;8:627723. doi: 10.3389/fmolb.2021.627723
159. Saniasiaya J, Kulasegarah J. Auditory cinchonism in COVID era. *Ear Nose Throat J*. 2020;99(9):597–598. doi: 10.1177/0145561320947255
160. Al-Ramadan A, Rabab'h O, Shah J, Gharaibeh A. Acute and post-acute neurological complications of COVID-19. *Neurol Int*. 2021;13(1):102–119. doi: 10.3390/neurolint13010010
161. Chang WT, Toh HS, Liao CT, Yu WL. Cardiac involvement of COVID-19: a comprehensive review. *Am J Med Sci*. 2021;361(1):14–22. doi: 10.1016/j.amjms.2020.10.002
162. See I, Su JR, Lale A, et al. US case reports of cerebral venous sinus thrombosis with thrombocytopenia after Ad26. COV2.S; Vaccination, March 2 to, 2021. *JAMA*. 2021;e217517. doi: 10.1001/jama.2021.7517
163. Wolf ME, Luz B, Niehaus L, et al. Thrombocytopenia and intracranial venous sinus thrombosis after "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" exposure. *J Clin Med*. 2021;10(8):1599. doi: 10.3390/jcm10081599
164. Román GC, Gracia F, Torres A, et al. Acute transverse myelitis (ATM): clinical review of 43 patients with COVID-19-associated ATM and 3 post-vaccination ATM serious adverse events with the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222). *Front Immunol*. 2021;12:653786. doi: 10.3389/fimmu.2021.653786
165. Waheed S, Bayas A, Hindi F, et al. Neurological complications of COVID-19: Guillain-Barre syndrome following Pfizer COVID-19 vaccine. *Cureus*. 2021;13(2):e13426. doi: 10.7759/cureus.13426

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Белопасов Владимир Викторович**, д.м.н., профессор;  
адрес: Российская Федерация, 414000, Астрахань,  
ул. Бакинская, д. 121; e-mail: belopasov@yandex.ru;  
eLibrary SPIN: 6098-1321;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>

Соавторы:

**Журавлева Екатерина Николаевна**,  
e-mail: neurologKzh@rambler.ru

**Нугманова Наталья Павловна**, к.м.н.;  
e-mail: nanu@rambler.ru

**Абдрашитова Аделя Тафкильевна**, д.м.н.;  
e-mail: adelia-79@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1820-0380

## AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

**Vladimir V. Belopasov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 121 Bakinskaya Street, Astrakhan 414000,  
Russia; e-mail: belopasov@yandex.ru;  
eLibrary SPIN: 6089-1321;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0458-0703>

Co-authors:

**Ekaterina N. Zhuravleva**;  
e-mail: neurologKzh@rambler.ru

**Natalia P. Nugmanova**, MD, Cand. Sci (Med.);  
e-mail: nanu@rambler.ru;

**Adela T. Abdrashitova**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
e-mail: adelia-79@yandex.ru; eLibrary SPIN: 1820-0380

## ПАТОГЕНЕЗ НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЙ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ COVID-19

© А.С. Голота<sup>1</sup>, Т.А. Камилова<sup>1</sup>, О.В. Шнейдер<sup>1</sup>, Д.А. Вологжанин<sup>1,2</sup>, С.Г. Щербак<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Городская больница № 40 Курортного административного района, Санкт-Петербург, Российская Федерация<sup>2</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Российская Федерация

С тех пор как SARS-CoV-2 появился среди людей, научное сообщество старалось собрать как можно больше информации, чтобы найти эффективные стратегии сдерживания и лечения этого пандемического коронавируса. Мы провели обзор текущей опубликованной литературы по SARS-CoV-2 с акцентом на особенностях его распространения в тканях и жидкостях организма человека, а также данных об экспрессии его входных рецепторов на клеточной поверхности. COVID-19 разными способами затрагивает множество систем органов. Эти разнообразные проявления связаны с вирусным тропизмом и иммунным ответом организма инфицированного человека, но точные механизмы еще не вполне объяснимы. Мы подчеркиваем широкий органотропизм SARS-CoV-2, поскольку многие исследования выявили вирусные компоненты (РНК, белки) во многих органах, включая иммунные клетки, глотку, трахею, легкие, кровь, сердце, сосуды, кишечник, мозг, почки и мужские репродуктивные органы. Вирусные компоненты присутствуют в различных жидкостях организма, таких как слизь, слюна, моча, спинномозговая жидкость, сперма и грудное молоко. ACE2 — основной рецептор входа SARS-CoV-2 — экспрессируется на разных уровнях во многих тканях по всему человеческому телу, но уровни его экспрессии не всегда соответствуют обнаружению SARS-CoV-2, что указывает на сложное взаимодействие между вирусом и человеком. Мы также освещаем роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и ее ингибиторов в контексте COVID-19. Кроме того, SARS-CoV-2 обладает различными стратегиями, широко используемыми в различных тканях, для уклонения от противовирусного врожденного иммунитета. Таргетирование медиаторов уклонения вируса от иммунитета может блокировать его репликацию у пациентов с COVID-19. Вместе эти данные проливают свет на текущее представление о патогенезе SARS-CoV-2 и закладывают основу для лучшей диагностики и лечения пациентов с COVID-19.

**Ключевые слова:** COVID-19; коронавирус; SARS-CoV-2; рецептор ACE2; противовирусный иммунитет; патогенез COVID-19.

**Для цитирования:** Голота А.С., Камилова Т.А., Шнейдер О.В., Вологжанин Д.А., Щербак С.Г. Патогенез начальных стадий тяжелой формы COVID-19. Клиническая практика. 2021;12(2):83–102. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71351>

Поступила 07.05.2021

Принята 10.06.2021

Опубликована 30.06.2021

## Список сокращений

ИВЛ — искусственная вентиляция легких  
ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром  
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
ACE2 (angiotensin-converting enzyme 2) — ангиотензинпревращающий фермент 2  
Ang (angiotensin) — ангиотензин  
B1R (bradykinin B1 receptor) — рецептор брадикинина B1  
DABK ([des-Arg973]-bradykinin) — активный метаболит брадикинина

FDA (Food and Drug Administration) — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США  
FGF (fibroblast growth factor) — фактор роста фибробластов  
G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor) — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор  
GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор  
JAK2 (Janus kinase 2) — сигнальная Янус-киназа  
IFN (interferon) — интерферон

## PATHOGENESIS OF THE INITIAL STAGES OF SEVERE COVID-19

© A.S. Golota<sup>1</sup>, T.A. Kamilova<sup>1</sup>, O.V. Shneider<sup>1</sup>, D.A. Vologzhanin<sup>1,2</sup>, S.G. Sherbak<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Saint-Petersburg City Hospital No 40 of Kurortny District, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup> Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russian Federation

Since SARS-CoV-2 first appeared in humans, the scientific community has tried to gather as much information as possible in order to find effective strategies for the containment and treatment this pandemic coronavirus. We reviewed the current published literature on SARS-CoV-2 with an emphasis on the distribution of SARS-CoV-2 in tissues and body fluids, as well as data on the expression of its input receptors on the cell surface. COVID-19 affects many organ systems in many ways. These varied manifestations are associated with viral tropism and immune responses of the infected person, but the exact mechanisms are not yet fully understood. We emphasize the broad organotropism of SARS-CoV-2, as many studies have identified viral components (RNA, proteins) in many organs, including immune cells, pharynx, trachea, lungs, blood, heart, blood vessels, intestines, brain, kidneys, and male reproductive organs. Viral components are present in various body fluids, such as mucus, saliva, urine, cerebrospinal fluid, semen and breast milk. The main SARS-CoV-2 receptor, ACE2, is expressed at different levels in many tissues throughout the human body, but its expression levels do not always correspond to the detection of SARS-CoV-2, indicating a complex interaction between the virus and humans. We also highlight the role of the renin-angiotensin aldosterone system and its inhibitors in the context of COVID-19. In addition, SARS-CoV-2 has various strategies that are widely used in various tissues to evade innate antiviral immunity. Targeting immune evasion mediators of the virus can block its replication in COVID-19 patients. Together, these data shed light on the current understanding of the pathogenesis of SARS-CoV-2 and lay the groundwork for better diagnosis and treatment of patients with COVID-19.

**Keywords:** COVID-19; coronavirus; SARS-CoV-2; ACE2 receptor; antiviral immunity; COVID-19 pathogenesis.

**For citation:** Golota AS, Kamilova TA, Shneider OV, Vologzhanin DA, Sherbak SG. Pathogenesis of the Initial Stages of Severe COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):83–102. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract71351>

Submitted 07.05.2021

Revised 10.06.2021

Published 30.06.2021

IL (interleukin) — интерлейкин

IP-10 (interferon- $\gamma$ -inducible protein 10) — интерферон гамма-индуцируемый белок 10

IRF1 (interferon regulatory factor) — регуляторный фактор интерферона

ISG (interferon-stimulated gene) — ген, стимулируемый интерфероном

MIP (macrophage inflammatory proteins) — воспалительный белок макрофагов

MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) — моноцитарный хемоаттрактантный белок 1

NRP1 (neuropilin receptor 1) — трансмембранный клеточный рецептор нейропилин 1, продукт гена *NRP1*

PDGF (platelet-derived growth factor) — тромбоцитарный фактор роста

STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) — передатчик сигнала и активатор транскрипции 1

Th (T-helper) — Т-хелпер, класс Т-лимфоцитов

TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) — мембрано-связанная серинпротеаза, продукт гена *TMPRSS2*

TNF- $\alpha$  (tumor necrosis factor alpha) — фактор некроза опухоли альфа

VEGF (vascular endothelial growth factor) — фактор роста эндотелия сосудов

## ВВЕДЕНИЕ

11 марта 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила COVID-19 пандемией. За время пандемии COVID-19 коронавирус SARS-CoV-2 заразил 167 011 807 человек во всем мире (по состоянию на 25.05.2021) с зарегистрированной смертностью 3 472 068 человек [1]. Развитие смертельных осложнений COVID-19 ускоряется из-за острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), вторичных инфекций, сепсиса и полиорганной недостаточности [2]. Около 5% пациентов с COVID-19 имеют тяжелые симптомы, включая септический шок, ОРДС и дисфункцию органов, в то время как у 80% пациентов симптомы легкие или отсутствуют [3].

## ИНФЕКТИВНОСТЬ

COVID-19 затрагивает множество систем органов множеством способов. Эти разнообразные проявления связаны с вирусным тропизмом и иммунным ответом организма инфицированного человека, но точные механизмы еще не вполне выяснены. На широкий органотропизм SARS-CoV-2 указывает присутствие вирусных компонентов (РНК, белки) во многих органах человека, включая глотку, трахею, легкие, сердце, сосуды, кровь, кишечник, мозг, почки, печень и семенники, а также в различных жидкостях организма, таких как слюна, слизь, моча, спинномозговая жидкость, сперма и грудное молоко. Вирус SARS-CoV-2 инфицирует клетки с помощью ангиотензинпревращающего фермента 2 (angiotensin-converting enzyme-2, ACE2) — полифункционального мембраносвязанного рецептора, который присутствует на клеточных мембранах всех органов и делает ткани уязвимыми для вторжения вируса [4–7]. Клеточная серинпротеаза TMPRSS2 (transmembrane protease serine 2) способствует проникновению коронавируса, расщепляя вирусный S-белок и рецептор ACE2 и способствуя этим слиянию вируса с клеточной мембраной и интернализации вируса в клетку-мишень [4]. Экспрессия ACE2 и протеазы TMPRSS2 (и, возможно, других корецепторов) широко распространена на клетках многих тканей, включая носовые бокаловидные секреторные клетки; клетки верхних дыхательных путей; альвеолярные эпителиальные клетки типа 2; эпителиальные клетки пищевода; железистые клетки желудка; энтероциты кишечника; холангиоциты; макрофаги; миоциты сердца и скелетных мышц; клетки проксимальных канальцев почек, мочевого пузыря, печени,

нервной системы и сетчатки; париетальные клетки клубочков; эндотелиальные клетки сосудов и кератиноциты [8–13]. Клеточные линии различного тканевого происхождения с гиперэкспрессией ACE2 допускают различные уровни инфекции SARS-CoV-2, в основном восприимчивость клеток к инфекции коррелирует с уровнем экспрессии ACE2. Когда ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются вместе, большинство клеточных линий становятся очень восприимчивыми к инфекции [14].

Анализ экспрессии ACE2 в 31 ткани человека по данным проектов Genotype-Tissue Expression (GTEx) и The Cancer Genome Atlas (TCGA) обнаружил самую высокую экспрессию рецептора в тонком кишечнике, за которым следуют почки, семенники, сердце, легкие, щитовидная железа и жировая ткань, самую низкую — в крови, селезенке, костном мозге, кровеносных сосудах и мышцах [15]. Это распределение подтверждают S.D. Unudurthi и соавт. [16]. Умеренные уровни экспрессии ACE2 обнаружены в легких, толстом кишечнике, печени, мочевом пузыре и надпочечниках. В сердце человека экспрессия ACE2 низка в кардиомиоцитах и высока в перикардах [17]. Экспрессия ACE2 в кардиомиоцитах значительно повышена у пациентов с сердечными заболеваниями. Более низкие уровни экспрессии наблюдались в фибробластах, эндотелиальных клетках и лейкоцитах. Присутствие этого рецептора объясняет широкий спектр симптомов и осложнений COVID-19, таких как потеря вкуса и обоняния, респираторные и желудочно-кишечные расстройства, а также полиорганная дисфункция, включая повреждение сердца, печени, почек и мозга [18]. Иммуногистохимические исследования подтверждают, что тонкий кишечник экспрессирует более высокие уровни мРНК ACE2, чем любой другой орган. Двенадцатиперстная кишка, почки и яички также показали сильные сигналы, тогда как в дыхательных путях сигнал был слабым [19].

Коронавирус SARS-CoV-2 использует гликопротеин вирусного шипа (S-белок) для прикрепления и проникновения в клетку [20]. Аффинность связывания S(spikes)-белка вируса SARS-CoV-2 с ACE2 в 10–20 раз выше, чем S-белка вируса SARS-CoV [21]. Полость рта представляет собой одно из основных мест инфекции SARS-CoV-2 и способствует передаче вируса через слюну. Анализ экспрессии S-белка подтвердил присутствие вируса в слюнных железах и слизистой оболочке полости рта. Слюна людей, инфицированных SARS-CoV-2, содержит

эпителиальные клетки, экспрессирующие ACE2 и РНК SARS-CoV-2. Динамика выделения вируса и количество вирусных частиц в слюне коррелируют с выраженностью симптомов COVID-19, включая потерю вкуса. После выздоровления в слюне обнаруживаются антитела против белков SARS-CoV-2. Секвенирование РНК единичных клеток (single cell RNA sequencing, scRNAseq) выявило уникальное анатомическое и клеточное разнообразие полости рта и ротоглотки, которое влияет на чувствительность к инфекции. Секреторный эпителий слюнных желез экспрессирует основные факторы входа в эпителий, а совместная экспрессия ACE2 и TMPRSS2 обнаружена в слизистых, протоковых и миоэпителиальных клетках. Подтверждена широкая экспрессия факторов проникновения вируса и значительная инфекция эпителия малых слюнных желез на языке, нёбе и слизистых оболочках, которые являются очагами заражения SARS-CoV-2. Инфекция слюнных желез и языка объясняет симптомы COVID-19, такие как сухость во рту и изменение вкуса; отсутствие таких симптомов объясняет феномен «тихих распространителей» COVID-19. Наличие инфицированных вирусом SARS-CoV-2 клеток плоского эпителия в слюне обеспечивает механизм распространения заболевания. Обнаружение орального источника инфекции и репликации SARS-CoV-2 в слюнных железах и естественного канала распространения вируса через слюну подчеркивает необходимость одновременного тестирования оральных и носоглоточных участков. Принимая во внимание документально подтвержденную оральную инфекцию SARS-CoV-2 и легкость передачи через слюну, бессимптомная передача SARS-CoV-2 считается «ахиллесовой пятой» этой пандемии, так как является причиной до 45% случаев COVID-19. Эти данные представляют убедительные доказательства в поддержку универсальных мер общественного здравоохранения, включая ношение масок, социальное дистанцирование и мытье рук для ограничения воздействия потенциально инфекционных аэрозолей и фомитов из полости рта [22].

В первую очередь вирус SARS-CoV-2 поражает легкие, вызывая у части пациентов ОРДС и дыхательную недостаточность, которые являются одной из основных причин смерти пациентов с COVID-19 [23]. Однако, по мере того как становятся доступными и исследуются на наличие вирусных белков или частиц образцы тканей от инфицированных и/или умерших людей, растет понимание того, что

SARS-CoV-2 может поражать внелегочные органы. Репликация вируса обнаружена в кишечнике [14, 24, 25], легких, пищеводе, печени и почках [14, 26, 27], сердце [14, 27, 28] и головном мозге [14, 27, 29]. Максимальное число копий SARS-CoV-2 на клетку обнаружено в дыхательных путях, а более низкие уровни — в почках, печени, сердце, головном мозге и крови. Эти данные указывают на широкий органо-тропизм SARS-CoV-2.

Данные о локализации вирусных рецепторов могут дать представление о механизмах проникновения вируса, тканевом тропизме и патогенезе заболевания, поэтому представляет интерес изучение возможной корреляции симптомов COVID-19 с характером распределения ACE2. Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ, ACE) известен своей ролью в регуляции артериального давления посредством превращения декапептида ангиотензина I (AngI) в активный октапептид ангиотензин II (AngII) и расщепления брадикинина и нейротензина. Хотя ACE и ACE2 имеют значительную гомологию последовательностей в каталитических доменах, они действуют на разные пептидные субстраты ангиотензинов. Исследования геномной онтологии выявили новые данные о потенциальной физиологической роли ACE2. Пять наиболее значимых терминов геномной онтологии включают ангиогенез, морфогенез кровеносных сосудов, развитие сосудистой сети, развитие сердечно-сосудистой системы и развитие кровеносных сосудов. Анализ геномной онтологии также установил, что ACE2 участвует в «каскаде комплемента и коагуляции» [19]. Действительно, пациенты с тяжелой формой COVID-19 часто имеют нарушения свертывания крови, которые имитируют системные коагулопатии, такие как диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) и тромботическая микроангиопатия, но COVID-19 имеет свои отличительные особенности (более сильное повышение концентрации D-димера, умеренное снижение количества тромбоцитов и незначительное удлинение протромбинового времени, которое может остаться незамеченным, если выражается как международное нормализованное отношение) [30]. Таким образом, ангиогенез/морфогенез кровеносных сосудов можно рассматривать как еще одну предполагаемую функцию ACE2 в дополнение к его классической роли как ключевого ангиотензин(1-7)-формирующего фермента [19].

Исследования проникновения SARS-CoV-2 в клетку почти полностью сосредоточены на ACE2.

Низкие уровни экспрессии ACE2 в клетках дыхательного и обонятельного эпителия указывают на участие в этом процессе кофакторов, необходимых для облегчения взаимодействия вируса с такими клетками. Трансмембранный клеточный рецептор нейропиплин-1 (neuropilin receptor-1, NRP1) представляет собой такой фактор, усиливающий взаимодействие вируса с ACE2 [31]. Трансмембранная протеаза фурин расщепляет полноразмерный S-белок вируса SARS-CoV-2 на два связанных полипептида (S1 и S2) с образованием карбокситерминальной аминокислотной последовательности Arg-Arg-Ala-Arg (RRAR) на субъединице S1, что увеличивает ассоциацию вируса с NPR1, который экспрессируется в респираторном и обонятельном эпителии и регулирует биологические процессы, включая рост аксонов, ангиогенез и проницаемость сосудов [20]. Связывание SARS-CoV-2 с рецептором NPR1 увеличивает его тропизм и инфективность в клеточных культурах и *in vivo*. Субъединица S1 вирусного S-белка, несущая рецепторсвязывающий домен (receptor binding domain, RBD), связывается с ACE2, в то время как трансмембранная субъединица S2 способствует слиянию вирусной оболочки с клеточной мембраной хозяина. Сочетание высокого сродства к рецептору ACE2 и повышенного тропизма из-за присутствия многоосновного сайта расщепления в его спайковом белке увеличивает способность SARS-CoV-2 инфицировать внелегочные органы по сравнению с другими коронавирусами, следовательно, входные рецепторы и протеазы представляют собой потенциальные терапевтические мишени для борьбы с инфекцией SARS-CoV-2 [16].

Наличие сайта расщепления фуринового типа (RRAR) на стыке субъединиц S1 и S2 в S-белке вируса SARS-CoV-2, который отсутствует у SARS-CoV, объясняет ускоренное распространение SARS-CoV-2. Подобные последовательности обнаружены в S-белках многих других патогенных вирусов человека, включая вирус Эбола, ВИЧ-1 и высоковирулентные штаммы птичьего гриппа. Присутствие сайта расщепления RRAR у SARS-CoV-2 приводит к повышенной патогенности за счет активации связывания с рецепторами клеточной поверхности. Процессинг, опосредованный фурином, влияет на тропизм SARS-CoV-2 и увеличивает инфекционность. Связывая расщепленные фурином субстраты, NRP1 значительно усиливает цитопатическую активность вируса SARS-CoV-2,

однако инфективность мутантного SARS-CoV-2 с измененным сайтом расщепления фурином не зависит от NRP1 [31]. Образующиеся при расщеплении белки S1 и S2 остаются нековалентно связанными с серинпротеазой TMPRSS2. Блокирование этих взаимодействий, в том числе ингибирование фурина, с помощью селективных ингибиторов снижает проникновение SARS-CoV-2 в клетки. Таким образом, рецептор NRP1 служит кофактором взаимодействия вируса с ACE2 и потенциальной терапевтической мишенью для COVID-19. С помощью последовательного окрашивания с использованием антител против белков SARS-CoV-2 (чтобы различать внеклеточные и внутриклеточные вирусные частицы) установлено, что истощение NRP1 не влияет на связывание SARS-CoV-2 с поверхностью клеток, но уменьшает интернализацию вируса [20].

Экспрессия РНК NRP1 и его гомолога NRP2 повышена в SARS-CoV-2-позитивных клетках по сравнению с соседними неинфицированными клетками в жидкости бронхоальвеолярного лаважа тяжелобольных пациентов с COVID-19. В ткани легкого и обонятельном эпителии ACE2 экспрессируется на очень низких уровнях, а NRP1 и NRP2 обильно экспрессированы почти во всех легочных и обонятельных клетках, с самыми высокими уровнями экспрессии в эндотелиоцитах. В связи с нарушением обоняния у значительной части пациентов с COVID-19 и присутствия NRP1 в обонятельном эпителии проведен иммуногистохимический анализ аутопсий пациентов с COVID-19. Иммунореактивность NRP1 обнаружена в поверхностном слое респираторного и обонятельного эпителия человека. ACE2 практически не обнаруживался в этих тканях. Внутри обонятельного эпителия NRP1 наблюдался в клетках, позитивных по фактору транскрипции олигодендроцитов (oligodendrocyte transcription factor 2, OLIG2), который в основном экспрессируется предшественниками обонятельных нейронов [31].

Система геномного редактирования CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeat) использована группой специалистов ряда крупнейших медицинских центров США как инструмент скрининга геномов инфицированных клеток. Кроме генов ACE2, TMPRSS2 и CTSL, кодирующих известные факторы инфективности, рецептор ACE2, протеазы TMPRSS2 и катепсин L, обнаружены другие гены, влияющие на инфективность SARS-CoV-2, в том числе HMGB1 (high-

mobility group box 1). Плейотропный ядерный белок HMGB1, который связывает нуклеосомы, транспортирует генетический материал и функционирует как секреторируемый алармин в ответ на вирусную инфекцию, регулирует экспрессию ACE2 и имеет решающее значение для проникновения SARS-CoV и SARS-CoV-2 в клетку. Примечательно, что HMGB1 регулирует экспрессию ACE2 внутриклеточно, а не через свою функцию цитокина или алармина, что предполагает особый механизм действия HMGB1 при инфекции SARS-CoV-2. Низкомолекулярные антагонисты идентифицированных генов ингибируют заражение вирусом SARS-CoV-2 клеток человека и обезьян, демонстрируя консервативную роль этих генетических совпадений у разных видов. Этот подход выявляет клеточные факторы инфективности, регулирующие восприимчивость к коронавирусам, и определяет специфичные для SARS-CoV-2 терапевтические мишени [32].

ACE и ACE2 действуют как цинк-металлопептидазы, выполняя уравнивающую функцию в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), но обладают различной субстратной специфичностью, определяющей их различные роли в РААС. Большая часть ACE2 находится в нерастворимой форме, связанной с клеточными мембранами. Как в растворимой, так и в нерастворимой форме ACE2 превращает AngI в ангиотензин-(1-9) и AngII в ангиотензин-(1-7); ACE2 в отличие от вазоактивного ACE не расщепляет брадикинин и нечувствителен к обычным ингибиторам ACE. Ангиотензин-(1-7) контролирует различные опасные процессы в организме, такие как воспаление, ангиоспазм и тромбоз, противодействует вазоконстрикторному эффекту AngII, проявляет антифиброзные, антиоксидантные и антигипертрофические защитные свойства и способствует развитию ангиогенеза в поврежденной ткани при инфаркте миокарда и инсульте [19]. Экспрессия ACE2, по-видимому, защищает легкие от повреждения. Низкая активность ACE2 в легких способствует их воспалению и быстрой инфильтрации нейтрофилов, усиливающей воспаление. Ангиотензин-(1-9) продемонстрировал защитное действие на ремоделирование сердца и сосудов при COVID-19 [10].

Белки ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются в эндотелиальных клетках, что обуславливает их восприимчивость к SARS-CoV-2 в качестве клеток-мишеней. ACE2 является центральным негативным регулятором РААС [10, 18]. После проникновения

в клетку вирус устраняет ACE2 с поверхности клетки, ослабляет активность и защитные функции рецептора, что приводит к дисбалансу РААС. Следовательно, кроме легочных последствий, таких как ОРДС, инактивация ACE2 имеет большой потенциал ухудшать здоровье сердечно-сосудистой системы [33, 34]. Низкая экспрессия ACE2, вызванная различными причинами (пожилой возраст, диабет, гипертония), увеличивает тяжесть инфекции SARS-CoV-2 [35]. Это согласуется с эпидемиологической статистикой, показывающей, что большинство пациентов с серьезными и фатальными проявлениями COVID-19 — это пожилые люди и пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями [36]. У пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, с различными факторами риска, такими как гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, диабет и пожилой возраст, обнаружен дефицит ACE2. Таким образом, подавление активности ACE2 вирусом может быть особенно вредным для людей с исходным дефицитом ACE2. Дальнейшее снижение экспрессии ACE2 после заражения SARS-CoV-2 может усилить дисбаланс между защитной и неблагоприятной ролью РААС. Нарушение регуляции этой оси в легких приводит к тромботическим и воспалительным состояниям [35]. Повышенный калийурез как маркер активации РААС может быть связан с высоким уровнем AngII у пациентов с COVID-19 [37].

Помимо РААС, ACE2 связан с калликреин-кининовой системой, активация которой приводит к высвобождению брадикинина и играет важную роль в воспалительном процессе. Одна из функций ACE2 — гидролиз активного метаболита брадикинина ([des-Arg973]-bradykinin, DABK). После связывания SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 для входа в клетку происходит потеря функции ACE2, вызванная эндоцитозом и активацией протеолитического расщепления и процессинга ACE2 [4, 10]. Инвазия SARS-CoV-2 снижает экспрессию ACE2, подавляет его защитные, в том числе противовоспалительные, функции и усиливает эффекты AngII у инфицированных пациентов [35, 38], приводя к легочному воспалению, тромбозу и острому повреждению почек [3]. Снижение уровней и ослабление активности ACE2 из-за вирусной инфекции приводит к нарушению инактивации DABK, усилению передачи сигналов через рецептор брадикинина B1R (bradykinin B1 receptor) и активации калликреин-кининовой системы через B1R, что в свою очередь увеличивает привлечение лейкоцитов и экстравазацию жидкости

в легких. Блокирование продукции брадикинина или его рецепторов может открыть новое терапевтическое окно для лечения COVID-19-ассоциированного ОРДС, особенно до того, как заболевание перейдет в необратимую стадию [39].

Калликреины обнаружены во многих тканях человека, в том числе в эпителии верхних и нижних дыхательных путей. Существуют два классических пути образования кининов — плазменный и тканевый. Субстратом плазменного калликреина является брадикинин, а субстратом тканевых калликреинов — низкомолекулярный кининоген, приводящий к образованию декапептида лизилбрадикинина (каллидина). После активации фактора FXIIa калликреин плазмы расщепляет брадикинин, высвобождая нонапептид брадикинин-1-9. Во время воспаления плазмин усиливает расщепление брадикинина калликреином плазмы. Каллидин и его активный метаболит DABK связываются с двумя разными рецепторами: каллидин является лигандом рецептора B2 (B2R), DABK — основной агонист рецептора B1R. B2R конститутивно экспрессируется в клетках млекопитающих (например, эндотелиальных и гладкомышечных клетках), тогда как экспрессия B1R в основном индуцируется цитокинами во время инфекций и иммунопатологии. Через B2R брадикинин активирует сигнальные пути, что приводит к расширению и увеличению проницаемости сосудов, развитию отеков, гипотонии, боли, лихорадке — типичным клиническим признакам COVID-19. Брадикинин является одним из самых мощных медиаторов воспаления, способным стимулировать продукцию супероксидных радикалов, оксида азота, гистамина, арахидоновой кислоты, простагландина E2, простациклина, воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1 и 6 (interleukin, IL-1, IL-6), фактор некроза опухоли альфа (tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ ), и тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator, t-PA). О тесной связи калликреин-кининовой системы и РААС свидетельствует тот факт, что B2R образует гомо- и гетеродимеры с несколькими рецепторами РААС, участвующие в регуляции некоторых физиологических функций, включая регуляцию риска тромбоза. B1R опосредует несколько реакций, включая вазодилатацию, гипотонию и повышенную проницаемость сосудов — все это типичные особенности COVID-19. У инфицированных вирусом SARS-CoV-2 людей повышена экспрессия генов калликреинов и рецепторов брадикинина [40].

На роль брадикинина в патогенезе COVID-19 указывают некоторые клинические особенности, наблюдаемые у пациентов. F.L. van de Veerdonk и соавт. [41] полагают, что ангионевротический отек легких из-за активации рецепторов брадикинина B1R и B2R на эндотелиальных клетках легких является важной особенностью COVID-19 и что блокирование этих рецепторов и ингибирование активности плазматического калликреина на ранних стадиях заболевания может предотвратить ОРДС. В отличие от B2R, рецептор B1R на эндотелиоцитах активируется провоспалительными цитокинами. Потеря активности ACE2 при остром повреждении легких приводит к усилению B1R-зависимого сигнала, повышению сосудистой проницаемости и ангионевротическому отеку. Ангионевротический отек является симптомом уже ранней стадии заболевания и может объяснить типичные компьютерные томограммы и ощущение пациентов, что они тонут. У некоторых пациентов это сопровождается клиническим обострением заболевания примерно на 9-й день из-за образования антител против S-белка коронавируса, что может способствовать прогрессированию заболевания за счет притока иммунных клеток и провоспалительных цитокинов. Параллельно воспаление вызывает усиление экспрессии B1R, которое приводит к продолжающейся дисфункции ACE2 в легких из-за персистенции вируса. При этом ключевая роль отведена брадикинину и DABK. РААС строго контролирует кининовую систему. ACE расщепляет брадикинин, а ACE2 расщепляет DABK. Таким образом, ACE и ACE2 действуют как регуляторные тормоза в кининовой системе. Когда ACE2 соединяется с SARS-CoV-2 и интернализируется в клетку во время инфекции, внеклеточные уровни и функции фермента снижаются, в результате брадикининовый сигналинг переходит в режим перегрузки [40].

Этот молекулярный механизм COVID-19, получивший название «брадикининовый шторм», обеспечивает точки терапевтического вмешательства, которые могут быть устранены с помощью существующих фармацевтических препаратов, одобренных Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, US FDA). Например, икатибант (торговая марка Firazyr) представляет собой антагонист брадикининовых рецепторов. Экаллантин, мишенью которого является калликреин, подавляет продукцию брадикинина. Анализ экспрессии генов в клетках брон-

хоальвеолярного лаважа пациентов с COVID-19 выявляет критический дисбаланс в РААС, представленный снижением экспрессии ACE в сочетании с увеличением экспрессии ACE2, ренина, ангиотензина, ключевых рецепторов РААС и калликреиновых ферментов, а также обоих рецепторов брадикинина. Этот нетипичный паттерн РААС повышает уровни брадикинина во многих тканях и органах и вызывает гипотонию, вазодилатацию и увеличение проницаемости сосудов. Вызванное брадикининовым штормом истечение жидкости в легкие в сочетании с избытком гиалуроновой кислоты приводит к образованию гелеобразного вещества, которое нарушает газообмен в легких пациентов с тяжелой COVID-19. Таким образом, брадикининовый шторм может быть ответственным за наиболее серьезные симптомы COVID-19. Авторы считают, что патология COVID-19 является результатом скорее брадикининового, нежели цитокинового шторма (хотя эти два явления не являются взаимоисключающими) [42].

## ИММУННАЯ СИСТЕМА

### Нарушение регуляции иммунных ответов при COVID-19

SARS-CoV-2 может индуцировать иммунный ответ в две фазы: (1) ранний специфический приобретенный иммунный ответ для уничтожения вируса и подавления прогрессирования заболевания и (2) неконтролируемое воспаление как механизм, ответственный за развитие ОРДС. Инфекция SARS-CoV-2 запускает местный иммунный ответ, включая привлечение клеточных популяций врожденного иммунитета и генерацию вирусспецифических адаптивных В- и Т-клеточных ответов, которые в большинстве случаев разрешают инфекцию с минимальным воспалением и повреждением легких. В течение трех недель после появления симптомов все пациенты дают положительный результат на антивирусный иммуноглобулин G (immunglobulin, IgG); сероконверсия на IgM и IgG может происходить последовательно или одновременно [12]. Большинство людей быстро выздоравливают от COVID-19, вырабатывая антитела к этой инфекции. Однако медленная реакция иммунной системы может иметь фатальные последствия, поэтому гуморальный ответ не исключает смерть. Решающее значение для прогноза имеет скорость заражения и иммунного ответа [5].

Активация иммунной системы и выработка воспалительных цитокинов необходимы для есте-

ственных противовирусных иммунных ответов. Вирус размножается и поражает ткани при неэффективных иммунных ответах. Связывание SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 и репликация вируса в клетках легких приводят к апоптозу эпителиальных и эндотелиальных клеток, пироптозу лимфоцитов и макрофагов, трансудации и воспалению в нижних дыхательных путях, которое запускается антигенпрезентирующими клетками [43]. Вирус проникает в макрофаги, и они представляют вирусный антиген Т-лимфоцитам CD4+, высвобождая IL-12 для дальнейшей активации Т-хелперов 1 (Th1). Активированные Th1-клетки стимулируют В-лимфоциты к выработке антигенспецифических антител и цитотоксические Т-клетки-киллеры CD8+ против инфицированных клеток-мишеней, содержащих вирусный антиген [44]. Т-клетки CD8+ обладают цитотоксическим эффектом как прямого действия, так и за счет продукции провоспалительных цитокинов. У пациентов с COVID-19 уровни цитокинов и хемокинов повышены. Однако гиперактивация иммунной системы во время инфекции COVID-19 приводит к резкому увеличению циркулирующих уровней провоспалительных цитокинов — цитокиновому шторму, который клинически характеризуется системным воспалением, гиперферритинемией, нарушением гемодинамики и полиорганной недостаточностью [3]. Цитокиновый шторм стимулирует некроз или апоптоз Т-лимфоцитов, особенно в случаях тяжелого течения заболевания. Следовательно, неограниченное воспаление вредит клиренсу вируса, способствуя истощению Т-клеток CD4+ и CD8+ [45, 46]. SARS-CoV-2 может напрямую инфицировать и реплицироваться в В- и Т-лимфоцитах, запуская в них апоптоз [47], более выраженный в Т-клетках CD8+ [48]. Во время инфекции SARS-CoV-2 у пациентов наблюдаются системные симптомы различной степени тяжести, которые связаны с агрессивной воспалительной реакцией и высвобождением большого количества провоспалительных цитокинов. У пациентов с тяжелой и среднетяжелой формой COVID-19 повышен уровень циркулирующих IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-15, IL-18, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- $\gamma$ , IP-10, MCP-1, MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , PDGF, TNF- $\alpha$  и VEGF. Исследования, анализирующие профили цитокинов у пациентов с COVID-19, показали прямую корреляцию между цитокиновым штормом и повреждением легких, ОРДС, полиорганной недостаточностью и неблагоприятным прогнозом [49–53].

При дисрегулируемых иммунных ответах прямой цитопатический эффект SARS-CoV-2 может вызывать пироптоз — наиболее иммуногенную и высоковоспалительную форму программированной гибели клеток с высвобождением эндогенных сигналов опасности (например, вирусной РНК), которые распознаются макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. Возникает каскад местного воспаления, характеризующийся секрецией провоспалительных цитокинов и хемокинов и привлечением моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов, которые опосредуют обширную патологию, достигающую кульминации в виде ОРДС [12]. Цитокиновый шторм выливается в кровоток, о чем свидетельствуют высокие сывороточные уровни воспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-17, G-CSF, GM-CSF, IP10, MCP1, MIP1 $\alpha$ , TNF $\alpha$  и хемокинов CCL2, CCL3, CXCL10 у пациентов с тяжелой формой COVID-19, который может привести к септическому шоку и полиорганной недостаточности [48]. Провоспалительные цитокины также могут вызывать синдром повышенной проницаемости капилляров, тромбоз, ДВС-синдром [54]. Активация макрофагов цитокинами приводит к эритрофагоцитозу, анемии, нарушению сосудистого гемостаза и полиорганной недостаточности [55]. Тяжелое повреждение легких у некоторых пациентов с COVID-19 объясняется гиперактивацией провоспалительных Th17, высокой цитотоксичностью Т-клеток CD8 $^{+}$  и низким уровнем интерфероновой реакции на SARS-CoV-2 [49, 56]. Независимо от того, является ли цитокиновый шторм частью синдрома высвобождения цитокинов (cytokine release syndrome, CRS) или вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, также называемого синдромом активации макрофагов, результатом является стойкое повышение уровней воспалительных цитокинов [52].

Считается, что для эффективного контроля инфекции SARS-CoV-2 необходимы как цитотоксические, так и гуморальные адаптивные реакции. Вирусспецифичные Т-клетки имеются у большинства пациентов, и величина антигенспецифичных Т-клеточных ответов не связана с тяжестью заболевания. Однако у некоторых пациентов индуцируется чрезмерный выброс цитокинов по неизвестным в настоящее время причинам, что вызывает цитокиновый шторм, который приводит к тяжелому поражению легких и ОРДС [57]. В конечном итоге, в 70% летальных исходов смерть вызвана дыхательной недостаточностью из-за ОРДС и в 28% — полиорганной недоста-

точностью, связанной с сепсисоподобным цитокиновым штормом [58].

Цитокиновый шторм связан с гипервоспалительным повреждением органов во время COVID-19. Исследования пациентов с COVID-19 выявили взаимосвязь между тяжестью заболевания и притоком клеток врожденного иммунитета и воспалительных цитокинов [50, 56, 59]. Кроме того, инфицированные SARS-CoV-2 мононуклеарные клетки периферической крови от здоровых доноров показали повышенную продукцию провоспалительных цитокинов. Понимание молекулярного пути, по которому SARS-CoV-2 вызывает гиперактивную воспалительную реакцию, имеет решающее значение для разработки эффективных терапевтических подходов. Ни один из цитокинов индивидуально не индуцирует гибель макрофагов даже в 10-кратной концентрации. Однако цитокиновый коктейль-1 (IL-6, IL-18, IFN- $\gamma$ , IL-15, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  и IL-2) индуцирует ее. Это означает, что для клеточной гибели необходима синергическая передача цитокиновых сигналов. Чтобы идентифицировать цитокины, участвующие в этой синергии, были испытаны все возможные сочетания двух цитокинов. Из 28 испытанных пар только комбинация TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  вызывает гибель клеток в такой же степени, как коктейль-1. Обработка клеток коктейлем-2, в котором отсутствуют TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , не приводит к аналогичным уровням их гибели. TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  могут синергически взаимодействовать с коктейлем-2, вызывая гибель клеток. Однако добавление TNF- $\alpha$  или IFN- $\gamma$  по отдельности к коктейлю-2 не приводило к гибели клеток, что дополнительно подтверждает, что синергия между TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  имеет решающее значение для индукции клеточной гибели. Комбинация TNF- $\alpha$  с IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$  или IFN- $\lambda$  не вызвала высоких уровней гибели клеток, т.е. для координации с TNF- $\alpha$  важен сигналинг именно IFN типа II. Кинетика клеточной гибели, индуцированной костимуляцией TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , пропорциональна их концентрациям. Комбинированная продукция TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  индуцирует гибель воспалительных клеток путем пироптоза, апоптоза и некроптоза. Сигнальная ось STAT1 (signal transducer and activator of transcription 1) / IRF1 (interferon regulatory factor), активированная совместным действием TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , активирует экспрессию индуцибельной нитрооксидсинтетазы iNOS (nitric oxide synthase 2, NOS2) и продукцию оксида азота (NO). Фармакологическая и генетическая делеция этого пути ингибирует пироптоз, апоптоз и некроптоз

в макрофагах и защищает их от индуцированного TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  летального цитокинового шока.

Нейтрализация *in vivo* TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в моделях заболеваний, связанных с цитокиновым штормом, обеспечивает существенную защиту от инфекции SARS-CoV-2, сепсиса и гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Блокада сигнального пути воспалительной гибели клеток, индуцированной вирусом SARS-CoV-2, может принести пользу пациентам с COVID-19 и синдромами, вызванными цитокиновым штормом, за счет ограничения воспаления и повреждения тканей. Полученные данные представляют молекулярное описание термина «цитокиновый шторм» и открывают новые возможности для лечения других инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний, в которых синергия TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  играет ключевую патологическую роль. Эти данные получили экспериментальное подтверждение. В мышинной модели (TNF- $\alpha$  + IFN- $\gamma$ )-индуцированного шока, который имитирует симптомы COVID-19, введение не одного, а только комбинации TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  приводит к синергической смертности. У этих мышей отмечены усиленный приток воспалительных клеток в собственную пластинку кишечника и накопление нейтрофилов в капиллярах легкого. Комбинация TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  вызывает повреждение легких и кишечника, активируя медиаторы апоптоза в кишечных криптах и легких мышей. Клеточная гибель, опосредованная каспазой-8 и STAT1, является движущей силой летальности у мышей, подвергшихся (TNF- $\alpha$  + IFN- $\gamma$ )-индуцированному цитокиновому шоку. Подавление гибели воспалительных клеток, управляемой осью STAT1/каспаза-8, предотвращает (TNF- $\alpha$  + IFN- $\gamma$ )-опосредованную патологию и смерть *in vivo*. Мыши, которым инъецировали нейтрализующие антитела против TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , на 100% защищены от смерти во время (TNF- $\alpha$  + IFN- $\gamma$ )-индуцированного шока, т.е. эти антитела эффективно нейтрализовали TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  *in vivo* в модели COVID-19 [60].

Одним из механизмов, связывающих цитокиновый шторм с повреждением органов, является гибель клеток путем пироптоза, апоптоза и некроптоза. Пироптоз осуществляется белками семейства гасдерминов через опосредованное каспазами-1/4/5/8/11 расщепление порообразующей молекулы гасдермина D (GSDMD); или опосредованное гранзимом А расщепление гасдермина В (GSDMB). Апоптоз осуществляется каспазами-3/7 после активации инициаторных каспаз-8/9/10. Некроптоз осуществляется с помощью RIPK3(receptor-interact-

ing serine/threonine protein kinase)-опосредованной олигомеризации другой пороформирующей молекулы — MLKL (mixed lineage kinase domain-like), компонента «некрсомы» (протеинового комплекса, который запускает индуцированную фактором TNF гибель клеток). Пироптоз и некроптоз идентифицированы как литические формы воспалительной гибели клеток, которые высвобождают цитокины и другие клеточные факторы, чтобы вызвать воспаление и предупредить иммунные клетки о патогенном или стерильном поражении, в то время как классический апоптоз исторически считается неиммуногенным, позволяющим клеточному содержимому поглощаться и повторно использоваться другими клетками. Однако в зависимости от стимула могут образовываться обширные перекрестные взаимодействия между пироптозом, апоптозом и некроптозом с общим названием «паноптоз» (PANoptosis), который является воспалительным по своей природе, поэтому определение природы гибели клеток, индуцированной комбинацией TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , и использование генетических данных для анализа активированных сигнальных путей и молекулярных механизмов имеют важное значение для определения терапевтических мишеней. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 и в макрофагах, обработанных *in vitro* TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , активированы гены, кодирующие факторы IRF1, IRF5, IRF7, и сигнальная протеинкиназа JAK2 (Janus kinase 2). Известно, что киназа JAK2 передает сигнал транскрипционным факторам STAT1 и IRF1, активирующим транскрипцию IFN- $\gamma$ -индуцибельных генов. Макрофаги, лишённые STAT1 и IRF1, защищены от гибели, так как в них нарушены активация апоптозных каспаз-3/7/8, пироптозной молекулы GSDME, некроптозной молекулы MLKL, а также экспрессия iNOS и продукция NO [60].

R. Karki и соавт. [60] предложили новую парадигму для определения механизма цитокинового шторма. Среди цитокинов, индуцированных COVID-19, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  играют ключевую роль в повреждении жизненно важных органов. Блокирование IL-6 дает неоднозначные клинические результаты; блокирование других цитокинов также может оказаться неэффективным. Хотя подавление клеточной гибели в контексте вирусной инфекции сопряжено с риском увеличения выхода вируса из инфицированных клеток, чрезмерная гибель клеток вносит большой вклад в патологию заболевания, чем титр вируса. Пиковые титры вируса SARS-CoV-2 в респираторных путях могут

возникать еще до появления симптомов пневмонии. Исследование R. Karki и соавт. [60] очертило сигнальный путь, задействованный цитокинами TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ , выделив ряд дополнительных потенциальных терапевтических мишеней — протеинкиназу JAK2 и ее эффекторы STAT1, IRF1, iNOS и NO. Таргетирование цитокинов — стимуляторов паноптоза вместе или по отдельности представляет собой самую непосредственную терапевтическую стратегию, так как антитела против TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  уже одобрены для клинического использования [60]. Например, эмалалумаб — антитело против IFN- $\gamma$  — одобрен FDA для лечения рефрактерного, рецидивирующего или прогрессирующего гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза, в котором решающую роль играет опосредованная комбинацией TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  патология [61]. В целом, идентификация этого критического пути (TNF- $\alpha$  + IFN- $\gamma$ -индуцированной гибели воспалительных клеток обеспечивает множество лекарственных мишеней, которые можно исследовать на предмет эффективности их ингибирования при COVID-19, а также других инфекционных и воспалительных заболеваниях, которые включают в себя (TNF- $\alpha$  + IFN- $\gamma$ )-индуцированный цитокиновый шторм, и служит основой для разработки научно обоснованных терапевтических стратегий для преодоления продолжающегося кризиса общественного здравоохранения [60].

Поскольку цитокиновый шторм многими авторами описывается как отличительный признак патологии COVID-19, продолжается ряд клинических испытаний для оценки эффективности цитокиновой блокады с использованием ингибиторов IL-6, IL-18, IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$  [62–64]. Однако блокирование провоспалительных цитокинов, таких как TNF- $\alpha$ , IL-1 и IL-6, имеет неоднозначный успех в лечении заболеваний, связанных с цитокиновым штормом. Кроме того, некоторые авторы сомневаются, действительно ли явление, наблюдаемое при COVID-19, представляет собой цитокиновый шторм, поскольку уровни провоспалительных цитокинов у этих пациентов ниже, чем у пациентов с другими состояниями, связанными с цитокиновым штормом, например сепсисом [65, 66].

Описание цитокинового шторма у пациентов с COVID-19 побудило провести прямое сравнение COVID-19 с другими критическими заболеваниями, характеризующимися повышенными концентрациями цитокинов. М. Кох и соавт. [65] показали, что несмотря на наличие тяжелого легочного

повреждения, цитокиновый шторм у пациентов с COVID-19 наблюдается не всегда. Уровни воспалительных цитокинов TNF, IL-6 и IL-8 у пациентов с COVID-19-ассоциированным ОРДС, находившихся в отделении интенсивной терапии и получавших искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), значительно ниже, чем у пациентов с бактериальным септическим шоком и ОРДС [66]. В исследование D.E. Leisman и соавт. [66] были включены группы пациентов с COVID-19 ( $n=1245$ ), а также состояниями, не связанными с COVID-19: с сепсисом ( $n=5320$ ), синдромом высвобождения цитокинов ( $n=72$ ) и ОРДС ( $n=2767$ ). У пациентов с тяжелым или крайне тяжелым COVID-19 средняя концентрация IL-6 в сыворотке составляла 37 пг/мл, у пациентов с синдромом высвобождения цитокинов, не связанным с COVID-19, почти в 100 раз выше (3110 пг/мл,  $p < 0,0001$ ), у пациентов с сепсисом, не связанным с COVID-19, в 27 раз выше (984 пг/мл,  $p < 0,0001$ ) и у пациентов с ОРДС, не связанным с COVID-19, в 12 раз выше (460 пг/мл,  $p < 0,0001$ ). Эти данные ставят под сомнение роль цитокинового шторма в дисфункции органов, вызванной COVID-19. Они показывают, что цитокиновый шторм не описывает надлежащим образом среду, в которой возникает дисфункция органов, вызванная COVID-19. В отчетах о вскрытии неизменно отмечается широкое распространение SARS-CoV-2 в различных тканях. В этом контексте стоит учитывать, что лимфопения и преимущественно гипоиммунное состояние с последующим вирусным поражением тканей и дисрегулируемым воспалением согласуется как с клиническими и патологическими отклонениями при COVID-19, так и с высокими концентрациями циркулирующих реагентов острой фазы [66].

Макрофаги представляют собой еще один источник цитокинового шторма. Системный цитокиновый профиль, наблюдаемый у пациентов с COVID-19, сравнили с синдромом активации макрофагов, который обычно характеризуется неконтролируемой активацией и размножением макрофагов [67]. Помимо резидентных макрофагов легких, в бронхоальвеолярной жидкости пациентов с тяжелой COVID-19 обнаружено множество провоспалительных макрофагов, повышенные уровни цитокинов IL-1 $\beta$  и IL-6, а также хемокиновых рецепторов, что указывает на привлечение воспалительных моноцитов и нейтрофилов [68]. Гиперактивация макрофагов ответственна за повышенную экспрессию «рецептора смерти» FAS (first apoptosis signal) на T-клетках и тяжелую лимфо-

пению, наблюдаемую более чем у 80% пациентов [69] и связанную с риском ОРДС [70]. К истощению Т-лимфоцитов и лимфопении приводит повышенная экспрессия белка PD-1 (programmed cell death protein 1) на Т-клетках у пациентов с COVID-19, свидетельствующая о количественном и функциональном (анергия) истощении Т-клеток и неэффективном иммунном контроле над репликацией вируса, которые способствуют прогрессированию заболевания [12, 46, 71]. Посмертное вскрытие пациентов с COVID-19 показало массивный апоптоз Т-клеток в лимфатических узлах и селезенке и отсутствие герминальных центров, необходимых для выработки долгосрочного иммунитета [69, 72, 73].

Протеомный анализ 17 фенотипически разнообразных клеточных линий, происходящих из легких, печени, кишечника, почек, сердца и мозга человека, выявил универсальное подавление сигналов интерферона после заражения SARS-CoV-2. Анализ сигнального пути JAK-STAT — ключевого компонента интерфероновой реакции — в широком диапазоне клеточных систем обнаружил, что некоторые компоненты этого каскада атакованы вирусом SARS-CoV-2, что привело к десенсibilизации клеток к интерферону. Вирус SARS-CoV-2 быстро отключает его и тем самым подавляет иммунную защиту и снижает чувствительность клеток к лечению интерфероном. Исследование динамики изменений показало, что большинство компонентов каскада JAK-STAT истощились на ранней стадии заражения, что указывает на быстрое активное подавление их экспрессии в отличие от генерализованного ингибирования генов, наблюдаемого на поздних стадиях заражения. Эти данные раскрывают одну из стратегий иммунного уклонения SARS-CoV-2 и создания благоприятной среды для его репликации в различных типах тканей. Эти результаты показывают, что подавление сигналов интерферона является механизмом, широко используемым SARS-CoV-2 в различных тканях для уклонения от противовирусного врожденного иммунитета, и что таргетирование медиаторов уклонения вируса от иммунитета может блокировать его репликацию у пациентов с COVID-19. Кроме того, протеомный анализ выявил дифференциальную экспрессию около 5000 белков — сотен белков в каждой клеточной линии. Среди клеточных белков, экспрессия которых подавлена во всех клеточных линиях, протеинкиназа JAK1 (Janus kinase 1) — ключевая сигнальная молекула интерферонов и других цитокинов (IL-2, IL-4, IL-6 и IL-7). Компо-

ненты убиквитинового пути (SP22, UBL5, UBE2C), медиаторы воспаления (хемокины CXCL1, CXCL5, CXCL8 и CXCL12), белки-регуляторы клеточного цикла обнаружены среди белков с подавленной экспрессией. Экспрессия IFI35 — негативного регулятора противовирусных реакций — активируется вирусом SARS-CoV-2 [14].

Один из самых ранних и мощных иммунных ответов — сигналинг IFN — представляет непосредственную угрозу для вирусов и может быстро устранить их из инфицированных клеток. Взаимодействие IFN с его рецепторным комплексом и последующая активация рецепторассоциированных JAK-киназ активирует экспрессию транскрипционных факторов белков STAT. Вирус SARS-CoV-2 ингибирует экспрессию рецептора IFN и киназы JAK и снижает чувствительность инфицированных клеток к лечению IFN. Самый сильный дозозависимый эффект замечен в инфицированных клетках кишечника, где фосфорилирование STAT ингибируется более чем на 90%. Возрастающие дозы IFN вызывали усиление фосфорилирования STAT в неинфицированных клетках, а в инфицированных наблюдался только незначительный эффект. В клетках, инфицированных SARS-CoV-2, нарушена транслокация STAT из цитоплазмы в ядро и полностью заблокирована индукция интерферон-стимулируемых генов (interferon-stimulated gene, ISG). Эти результаты показывают, что SARS-CoV-2 переводит инфицированные клетки в состояние, нечувствительное к интерферону [14].

Врожденные ошибки в передаче сигналов IFN и наличие аутоантител к IFN предрасполагают к тяжелому течению COVID-19 [74, 75]. SARS-CoV-2 обладает набором механизмов противодействия эффекторным функциям интерферона — ингибированию передачи сигналов IFN, экспрессии вирусных сенсоров и других сигнальных молекул. Общий результат этого ингибирования — непрерывное распространение вируса в разных тканях. D.Y. Chen и соавт. [14] показали, что к тому времени, когда пациент с COVID-19 получает IFN, большое количество клеток инфицировано вирусом, и лечение интерфероном может не дать эффекта, поэтому время начала терапии IFN будет ключевым фактором, определяющим результат. Раннее использование IFN является защитным, тогда как его позднее введение ассоциировано с замедленным выздоровлением и повышенной смертностью [76]. Масштабное клиническое исследование SOLIDARITY, проводимое Всемирной организацией здравоохранения

в 30 странах, не показало защитного эффекта IFN у госпитализированных пациентов с поздней стадией COVID-19 [77].

Следует отметить, что активация пути JAK-STAT стимулирует выработку IL-6 и других воспалительных цитокинов, которые привлекают иммунные клетки к месту инфекции, чтобы уничтожить инфицированные клетки. Ингибирование оси JAK-STAT вирусом SARS-CoV-2 подавляет выработку цитокинов, тем самым нарушая своевременный воспалительный ответ. Сигналинг IFN участвует во взаимодействии между врожденным и адаптивным иммунитетом. Потеря связи между этими двумя ветвями иммунитета вызывает тяжелое заболевание у пациентов с COVID-19 [78, 79]. Исследование, в котором изучали периферическую кровь пациентов с COVID-19 разной степени тяжести, также показало сильную корреляцию между нарушением ответа на IFN и клиническим исходом инфекции [56]. Это исследование раскрывает феномен индуцированной вирусом SARS-CoV-2 десенсибилизации к IFN как основу патогенеза COVID-19 и подавления врожденного и адаптивного иммунитета.

Экспрессия ACE2 в лимфоцитах превращает их в потенциальные мишени для SARS-CoV-2, что приводит к гибели Т-клеток CD4+ и CD8+, дисбалансу как врожденных, так и адаптивных иммунных ответов, гиперактивации нейтрофилов и макрофагов и отсроченному клиренсу вируса. В контексте COVID-19-ассоциированной лимфопении наблюдаются (1) гибель инфицированных лимфоцитов и (2) разрушение вирусом лимфатических органов. Посмертный анализ лимфатических узлов и селезенки подтвердил апоптоз лимфоцитов и макрофагов CD169+ у пациентов с COVID-19 [3]. Воспаление может усиливать экспрессию ACE2 на макрофагах [48], увеличивая их восприимчивость к вирусу. Установлена роль макрофагов CD169+, которые содержат вирусный нуклеокапсидный белок, в качестве медиаторов гибели активированных лимфоцитов [12]. Несмотря на абсолютное сокращение общего количества Т-лимфоцитов, включая Т-клетки CD4+ и CD8+, основное сокращение наблюдается среди Т-хелперов памяти и регуляторных клеток, в то время как количество наивных Т-клеток и Th17 даже увеличивается [73, 80, 81]. На фоне уменьшения абсолютного количества Т-лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов при тяжелой и крайне тяжелой COVID-19 усиливается нейтрофильный ответ, что приводит к увеличению соотношения нейтрофилов и лимфоцитов [80].

Чтобы получить целостное представление о различиях между тяжелой и легкой патологией COVID-19 и интегрировать вклады всех основных типов иммунных клеток, включая нейтрофилы, моноциты, тромбоциты, лимфоциты, а также сыновотки, A.J. Combes и соавт. [82] выполнили анализ отдельных клеток цельной крови. Секвенирование РНК единичных лейкоцитов подтвердило положительную связь между количеством нейтрофилов и тяжестью заболевания и обратную корреляцию для лимфоидных популяций. Пациенты с легкой формой заболевания COVID-19 демонстрируют скоординированный паттерн экспрессии ISG во всех клеточных популяциях, и эти клетки системно отсутствуют у пациентов с тяжелым заболеванием. Среди нейтрофилов идентифицирована популяция ISG-экспрессирующих клеток, количество которых существенно различается у пациентов с легкой/умеренной и тяжелой формой COVID-19. Генная сигнатура ISG включает в себя гены, кодирующие главные противовирусные регуляторы ISG15 и IFITM3 (IFN-inducible transmembrane protein 3), которые ограничивают проникновение вируса в цитозоль.

Среди мононуклеарных фагоцитов (моноциты, макрофаги, дендритные клетки и плазматцитоидные дендритные клетки) выявлены 7 кластеров транскрипционно различных субпопуляций с гетерогенным количеством ISG и уникальными молекулярными идентификаторами для каждого кластера. Популяции классических ISG-экспрессирующих моноцитов и нейтрофилов идентифицированы как обогащенные у пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести. Количество плазматцитоидных дендритных клеток, которые являются продуцентами интерферона IFN- $\alpha$ , также обычно увеличено у этих пациентов, хотя статистически незначимо. Экспрессия моноцитами ISG+ генов, связанных с гликолизом и окислительным фосфорилированием, свидетельствует о наличии бактериального сепсиса. Анализ дифференциальной экспрессии генов продемонстрировал, что ISG являются доминирующими генами, ассоциированными с легким и умеренным фенотипом COVID-19. У всех пациентов с легкой/умеренной степенью тяжести COVID-19 отмечена корреляция частоты ISG-экспрессирующих клеток (моноцитов, нейтрофилов, Т- и В-лимфоцитов). Для пациентов с тяжелым течением COVID-19 характерно высокое соотношение субпопуляций нейтрофилов S100A12+ к нейтрофилам ISG+ [82].

Сравнение цитокиновых ответов, вызванных вирусами H5N1, H7N9, SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2, обнаруживает специфическую для SARS-CoV-2 дисрегуляцию ответа IFN типа I и его цитокиновых сигнатур. Инфекция вирусов гриппа H5N1 и H7N9, коронавирусов SARS-CoV и MERS-CoV вызывает раннюю индукцию IFN типа I, тогда как ответ IFN типа I на инфекцию SARS-CoV-2 проявляется слабо, если вообще проявляется [83]. Исследование уровней IFN- $\alpha$  в сыворотке обнаружило, что у лиц с легкой/умеренной формой инфекции продукция этого цитокина в среднем больше, чем у пациентов с тяжелой формой, что согласуется с более высокой численностью популяций клеток ISG+, хотя некоторые пациенты с тяжелым заболеванием продуцируют высокие уровни IFN- $\alpha$ . Популяции клеток, экспрессирующих ISG, ассоциированы с легкой формой COVID-19, более низкими уровнями белка сурфактанта SP-D (индикатор повреждения альвеолярного эпителия) в плазме и лишь незначительно — с уровнями IL-6. Кластеризация большинства клеточных субпопуляций ISG+ положительно коррелирует с множеством факторов, указывающих на сильный ответ Th1 и ISG (CXCL1/6/10/11, TNF- $\beta$ , IL-12B, MCP-2/4), и негативно — с другими (CCL23, MMP10, HGF). Неожиданным антикоррелятом состояния стала концентрация сывороточных антител против белков SARS-CoV-2 Spike и Nucleocapsid. Эта антикорреляция была глубокой, и авторы сочли парадоксальным, что тяжелобольные пациенты имеют более высокие уровни потенциально нейтрализующих антител. Это явно противоречит тому, что вирусная нагрузка связана с тяжестью и смертностью при COVID-19. Поскольку высокие титры антител и снижение вирусной нагрузки являются признаком более поздних стадий заболевания, выдвинута гипотеза о том, что в этих случаях легкое/умеренное течение заболевания, характеризующее высокой частотой сигнатур ISG, предшествует тяжелой стадии болезни. Однако титры антител у пациентов с тяжелой формой заболевания стабильно выше по сравнению с легкой/средней степенью тяжести даже через 2 недели после появления симптомов, и только у 10% пациентов с легкой/средней COVID-19 может развиться тяжелое заболевание. Более того, отсутствует статистическая корреляция между числом дней от начала заболевания и наличием популяций клеток ISG+, что свидетельствует против простой временной зависимости между легким/умеренным и тяжелым состоянием [82].

### Нарушение иммунной толерантности

Исследование сыворотки тяжелых пациентов демонстрирует, что они продуцируют антитела с множеством типов специфичности против интерферонстимулированных клеток, и что эти антитела функционально блокируют образование ISG-экспрессирующих клеток, ассоциированных с легкой формой заболевания. Чрезмерный гуморальный ответ и продукция аутоантител (ауто-АТ) настраивают иммунную систему против самой себя у многих пациентов с COVID-19, и это определяет мишени для иммунотерапии, позволяющей иммунной системе обеспечить противовирусную защиту. Фенотипические различия двух групп пациентов с различной степенью тяжести COVID-19 могут отражать или зависеть от системных факторов, влияющих на все клеточные популяции. Оказалось, что сыворотка 10% пациентов содержит антитела против IFN- $\alpha$  [82], что согласуется с результатами исследования P. Bastard и соавт. [74], в котором они также обнаружены у 10,2% пациентов с COVID-19. Люди, у которых отсутствуют определенные интерфероны, более восприимчивы к инфекционным заболеваниям. Система аутоантител подавляет ответ IFN, чтобы предотвратить повреждение от воспаления, вызванного патогенами. У 10,2% (101 из 987) пациентов с угрожающей жизни COVID-19 — в 30 раз больше, чем в общей популяции, — в начале тяжелого течения заболевания имелись высокие титры нейтрализующих ауто-IgG против IFN- $\omega$  (13 пациентов), против 13 типов IFN- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\alpha$ 4,  $\alpha$ 5,  $\alpha$ 6,  $\alpha$ 7,  $\alpha$ 8,  $\alpha$ 10,  $\alpha$ 13,  $\alpha$ 14,  $\alpha$ 16,  $\alpha$ 17,  $\alpha$ 21; 36 пациентов) и против обоих интерферонов (IFN- $\alpha$  и IFN- $\omega$ ; 52 пациента), 19 из них имели ауто-АТ против IFN- $\beta$ . Эти ауто-АТ нейтрализуют высокие концентрации соответствующих интерферонов типа I и их способность блокировать инфекцию SARS-CoV-2 *in vitro*. До пандемии они присутствовали только у 4 из 1227 (0,33%) здоровых людей. Эти ауто-АТ не обнаружены у людей с бессимптомной или легкой инфекцией SARS-CoV-2 ( $p < 10^{-16}$ ); 1,5% пациентов с тяжелой COVID-19 и аутоантителами против IFN типа I также имели ауто-АТ против других цитокинов (IFN- $\gamma$ , GM-CSF, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-22, IL-17A, IL-17F и/или TNF $\beta$ ), при этом 95 (94%) пациентов с жизнеугрожающей пневмонией из 101 пациента с ауто-АТ были мужчинами. Все протестированные пациенты имели низкие или неопределимые уровни IFN- $\alpha$  в сыворотке во время острой фазы заболевания. В-клеточная аутоиммунная фенокопия врожденных дефектов IFN типа I является причиной

жизнеугрожающей COVID-19-ассоциированной пневмонии как минимум у 2,6% женщин и 12,5% мужчин; 49,5% пациентов с ауто-АТ были старше 65 лет по сравнению с 38% пациентов без ауто-АТ, т.е. частота циркулирующих ауто-АТ против IFN типа I увеличивается с возрастом. Уникальный возрастной профиль является одной из особенностей COVID-19, при которой смертность увеличивается вдвое каждые 10 лет после 50 лет жизни [5]. Эти данные отчасти объясняют преобладание мужчин среди пациентов с жизнеугрожающей COVID-19 и увеличение риска с возрастом и открывают путь для профилактики и лечения тяжелой COVID-19, включая плазмаферез, деплецию плазмобластов и введение рекомбинантных IFN типа I, не связывающихся аутоантителами (например, IFN- $\beta$ ) [74].

Ответ ауто-АТ проявляется у всех тяжелых пациентов и нацелен на популяции клеток ISG+ и их генерацию. Антитела у многих из этих пациентов обладают прямой специфичностью к детерминантам на поверхности ISG-экспрессирующих моноцитов. Как и почему в ходе инфекции SARS-CoV-2 нарушается толерантность к ISG, еще предстоит определить. Одним из кандидатов на роль модулятора В-клеточного ответа является прямое инфицирование моноцитов вирусом SARS-CoV-2. Если при раннем иммунном ответе белки ISG презентуются вместе с белками патогена, толерантность иммунной системы к белкам ISG может быть нарушена. И наоборот, инфицирование моноцитов вирусом может вызывать чрезмерные реакции В-клеток на многие антигены, а не только на те, которые образуются во время инфекции. Таргетирование чрезмерно многочисленных и аутореактивных В-клеток с помощью таких препаратов, как ритуксимаб, вероятно, может преодолеть глобальное подавление защитного ISG-опосредованного противовирусного иммунитета. Наличие циркулирующих нейтрализующих ауто-АТ против IFN- $\alpha$  тесно связано с низкими уровнями IFN- $\alpha$  в сыворотке. Плазма пациентов с нейтрализующими ауто-АТ против IFN типа I нейтрализует способность IFN- $\alpha$ 2 блокировать инфицирование клеток SARS-CoV-2 *in vitro* и *in vivo*, в отличие от плазмы здоровых людей и пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, без ауто-АТ [74]. Подобный блок генерации сигналы ISG в ответ на IFN- $\alpha$  наблюдался в разных клеточных популяциях, включая лимфоциты [82]. Эти данные свидетельствуют о том, что в крови пациентов содержится достаточно большое количество ауто-АТ, чтобы нейтрализовать соответствующие

IFN типа I и блокировать их противовирусную активность против SARS-CoV-2. Относительно некоторых пациентов с нейтрализующими ауто-АТ против IFN типа I известно, что эти антитела присутствовали у них до пандемии, следовательно, они являются причиной, а не следствием тяжелой инфекции SARS-CoV-2. Эти результаты имеют прямое клиническое значение. Во-первых, пациенты, инфицированные SARS-CoV-2, могут быть обследованы на наличие ауто-АТ для выявления лиц, подверженных риску развития опасной для жизни пневмонии. Во-вторых, такие пациенты, выздоравливающие после тяжелой COVID-19, должны быть исключены из донорства рекомбинантной плазмы [74]. Удаление этих ауто-АТ восстанавливает индукцию экспрессии IFITM3 и общий выход интерферон-индуцированных моноцитов [82].

Как выяснилось, аутоантитела имеются у 60–80% госпитализированных больных COVID-19, особенно распространены антицитокиновые ауто-АТ, часто сразу к нескольким цитокинам, с большим количеством различных специфичностей, генерируемых у отдельных пациентов. У редких пациентов выявлены антитела IgG к ACE2. Некоторые виды аутоантител появились *de novo* после инфекции SARS-CoV-2. Авторы пришли к выводу, что SARS-CoV-2 вызывает развитие новых аутоантител IgG у значительной части госпитализированных пациентов с COVID-19 и что тяжелая форма COVID-19 может нарушить ауто толерантность. Один из самых важных вопросов, на которые нет ответа, — что приводит к потере толерантности и развитию аутоиммунитета у пациентов с COVID-19 и почему таргетируются определенные молекулы. Изучение этих механизмов продолжается [84].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

Инфекция SARS-CoV-2 приводит к широкому спектру клинических проявлений — от бессимптомных случаев до быстрого летального исхода. Тяжесть инфекции SARS-CoV-2 связана с нарушением регуляции иммунных реакций [18]. В начале эпидемии наиболее распространенными симптомами были одышка (более чем у 50% всех пациентов с COVID-19 [85, 86]), лихорадка и кашель, но теперь появляются новые особенности, вызванные самой вирусной инфекцией или ее последствиями [87]. Воспаление первоначально запускается в легких повреждением альвеолярных эпителиальных

клеток, вызванным SARS-CoV-2, что вызывает обширную инфильтрацию иммунных клеток. Этот местный воспалительный ответ вызывает синдром высвобождения цитокинов, известный как цитокиновый шторм, что приводит к гиперовоспалению многих органов с последующим повреждением тканей и смерти пациентов [88]. Другие патофизиологические механизмы, такие как эндотелиоз, нарушение регуляции PAAC, тромбоз, лимфоцитопения, анергия Т-клеток, также могут способствовать заболеваемости [89, 90]. До 94% всех пациентов с COVID-19 имеют одно или несколько хронических (сопутствующих) заболеваний, из них наиболее частые — гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, диабет, сердечно-сосудистые и цереброваскулярные патологии [91].

#### **Гипогемоглобинемия, повреждение эндотелиального гликокаликса**

При COVID-19 инфекция SARS-CoV-2 снижает концентрацию гемоглобина в крови и нарушает процесс транспорта кислорода гемоглобином, вызывая у больных кислородную недостаточность [92]. По данным W. Liu и H. Li [93], коронавирус атакует 1-бета-цепь гемоглобина, высвобождая из него ионы железа с образованием порфирина, так что все меньше и меньше гемоглобина будет доступно для газообмена. Кроме того, ионы железа ( $Fe^{2+}$  или  $Fe^{3+}$ ), входящие в структуру оксигемоглобина, в свободном состоянии токсичны и увеличивают окислительный стресс крови. Когда SARS-CoV-2 разрушает гемоглобин, эти ионы попадают в кровь и ткани, где и начинаются основные эффекты вируса, снижается оксигенация и увеличивается гипоксия, что может объяснить одышку и усталость у некоторых пациентов после выздоровления, хотя их легкие были полностью очищены от вируса [94, 95]. О разрушении гемоглобина свидетельствует повышение сывороточных уровней ферритина, С-реактивного белка, лактатдегидрогеназы и скорости оседания эритроцитов [93]. Низкая сатурация даже при ИВЛ является дополнительным доказательством. Таким пациентам может потребоваться регулярное переливание крови или сыворотки крови при поддержке с помощью гипербарического кислорода [96]. Разрушение гемоглобина нарушает доставку кислорода к жизненно важным органам. Учитывая, что анемия относительно распространена у людей старше 60 лет, дальнейшее снижение оксигенации органов может отчасти объяснить повышенную смертность пожилых пациентов. Свя-

зывание вируса с гемоглобином приводит к высвобождению свободных радикалов и дальнейшей гипоксии и может вызвать сердечный приступ или остановку сердца [93]. В основе всего этого лежит повреждение эндотелиального гликокаликса из-за связывания сывороточного альбумина вирионом SARS-CoV-2. Низкий уровень альбумина был у 80% умерших пациентов с COVID-19 [5].

#### **Сепсис и септический шок**

Некоторые пациенты с COVID-19 выздоравливают без дополнительной поддержки, кроме кислородной. Состояние других внезапно ухудшается с развитием ОРДС, который возникает при скоплении жидкости в альвеолах и ассоциирован с сепсисом [96]. Уровень кислорода в их крови резко падает, развивается одышка [97]. На изображениях компьютерной томографии в легких таких пациентов выявляется «матовое стекло». Обычно им требуется ИВЛ, и смертность среди них высока. Вскрытие показало, что альвеолы заполнены жидкостью, эукариотическим материалом и мертвой тканью легких [98]. Наряду с этой патологией, органная недостаточность почечной, печеночной и сердечно-сосудистой систем ускоряется сепсисом капиллярной сети. Тромбоз, полиорганная недостаточность и симптомы сепсиса позволяют диагностировать системный септический шок почти во всех случаях смерти. Механизм развития сепсиса является системным и проявляется синдромом повышенной проницаемости капилляров, окружающих альвеолы легких, и капилляров всех других органов. Эпителий выстлан гелеобразным слоем из взаимосвязанных белков — эндотелиальным гликокаликсом, что необходимо для поддержания капиллярной микроциркуляции, адсорбции и реадсорбции через капиллярные мембраны и распределения жидкости по тканям. Разрушение этого слоя приводит к сепсису и септическому шоку. Повреждение эндотелиального гликокаликса можно ограничить, поддерживая физиологическую концентрацию белка плазмы, особенно альбумина. Сывороточный альбумин транспортирует гормоны, свободные жирные кислоты и поддерживает онкотическое давление, но вирионы SARS-CoV-2 конкурентно связываются с альбумином, что нарушает его транспортную функцию и образование эндотелиального гликокаликса [5].

Гипоальбуминемия часто наблюдается у пациентов с такими состояниями, как диабет, гипертония и хроническая сердечная недостаточность,

т.е. у тех, кто наиболее уязвим для инфекции SARS-CoV-2. Гипоальбуминемия, коагулопатия и сосудистые заболевания связаны при COVID-19 и позволяют прогнозировать исход независимо от возраста. Гипоальбуминемия также является известным фактором сепсиса и ОРДС, когда жидкость накапливается в альвеолах. По мере распространения вирусных частиц соотношение между связанным и несвязанным альбумином увеличивается. Уменьшение количества питательных веществ провоцирует клеточный стресс и апоптоз. Таким образом, толерантность к вирусу зависит от транспорта нутриентов и количества свободного альбумина. Терапия альбумином для замены связанного альбумина и увеличения его общей концентрации в плазме и интерстициальной жидкости может облегчить системный сепсис и предотвратить смерть. При септическом шоке повреждение эндотелиального гликокаликса может вызвать воспаление эндотелия сосудов и неравномерное распределение микрососудистого кровотока, а также высвобождение оксида азота, который в норме участвует в регуляции сосудистого гомеостаза, но его неконтролируемое высвобождение ведет к повреждению эритроцитов и уменьшает способность крови переносить кислород [92].

#### **Коинфекционные осложнения**

Снижение эффекторной функции и числа клеток, участвующих в клиренсе патогенов, увеличивает риск коинфекции с другими вирусами, бактериями и грибами, особенно в случае длительной госпитализации пациентов с COVID-19. Уровень прокальцитонина, который считается маркером тяжелых бактериальных инфекций, не повышается у пациентов с неосложненной COVID-19 при поступлении, но его прогрессирующее повышение связано почти с 5-кратным повышением риска тяжелого течения заболевания [99]. Частота вторичной бактериальной или грибковой инфекции значительно повышена у пациентов с тяжелой формой COVID-19, общая частота коинфекции у больных COVID-19 оценивается в 8% [100]. Бактериемия выявлена у 12% пациентов, получавших инвазивную ИВЛ, и менее чем у 2% остальных пациентов [101]. Эти исследования, вероятно, недооценивают фактическую частоту коинфекции в данной популяции. Установлено, что 21% пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, имеют и другой респираторный патоген, включая риновирус/энтеровирус и респираторно-синцитиальный вирус [102].

Еще одна особенность тяжелого течения COVID-19 связана с циркулирующей *митохондриальной ДНК* (МТ-ДНК), выделяемой поврежденными клетками солидных органов и вызывающей воспаление. Количественная оценка содержания циркулирующей МТ-ДНК в проспективно собранных образцах бесклеточной плазмы больных COVID-19 на момент обращения в больницу выявила ее резкое увеличение у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, которые в конечном итоге умерли. Многофакторный регрессионный анализ показал, что высокие уровни циркулирующей МТ-ДНК являются независимым фактором риска и ранним индикатором летальных исходов после поправки на возраст, пол и сопутствующие заболевания, столь же надежным как клинически установленные показатели системного воспаления [103].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У большинства пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, симптомы отсутствуют, или у них развиваются легкие или умеренные симптомы, и они выздоравливают через 1–2 недели. Однако приблизительно у 20% пациентов развивается пневмония, а 5% пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью нуждаются в искусственной вентиляции легких и попадают в отделения интенсивной терапии.

До сих пор не существует специфической терапии COVID-19. Одним из факторов, определяющих отсутствие эффективных методов лечения и лекарств, является неизученность патофизиологии COVID-19. Изучение сложной связи между различными системами протеолитической защиты, действующими в сосудистой сети человека при COVID-19, и роли вовлеченных в нее медиаторов откроет возможности их фармакологической модуляции.

В этом обзоре мы стремились осветить механизмы иммуновоспалительных, тромбогемостатических и других проявлений COVID-19. Уровни воспалительных биомаркеров и биомаркеров коагуляции значительно различаются у пациентов с COVID-19, что свидетельствует о существовании различных биохимических/клинических фенотипов, в которых преобладают различные клеточные системы. Разработка новых лекарств для лечения этого заболевания требует знания молекулярных путей его развития и критически важных молекул-мишеней. Блокирование путей

проникновения вируса, включая рецепторы и ферменты, и контроль иммунных ответов — перспективные стратегии для уменьшения полиорганной дисфункции.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Щербак С.Г., Голота А.С. — написание текста статьи; Шнейдер О.В., Вологжанин Д.А. — написание и редактирование текста статьи; Камилова Т.А. — поисково-аналитическая работа, обсуждение и редактирование текста статьи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** Golota A.S., Shcherbak S.G. — writing of the article; Shneider O.V., Vologzhanin D.A. — revision and writing of the article; Kami-lova T.A. — search and analytical work, revision of the article. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [Internet]. Available from: <https://covid19.who.int/>
2. Mohandas S, Vairappan B. SARS-CoV-2 infection and the gut-liver axis. *J Dig Dis*. 2020;21(12):687–695. doi: 10.1111/1751-2980.12951
3. Ahmadian E, Khatibi SM, Soofiyani SR, et al. COVID-19 and kidney injury: pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol*. 2021;31(3):e2176. doi: 10.1002/rmv.2176
4. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271–280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
5. Johnson AS, Fatemi R, Winlow W. SARS-CoV-2 bound human serum albumin and systemic septic shock. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:153. doi: 10.3389/fcvm.2020.00153
6. Trypsteen W, van Cleemput J, van Snippenberg W, et al. On the whereabouts of SARS-CoV-2 in the human body: A systematic review. *PLoS Pathog*. 2020;16(10):e1009037. doi: 10.1371/journal.ppat.1009037
7. Satarker S, Nampoothiri M. Structural proteins in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2. *Arch Med Res*. 2020;51(06):482–491. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.05.012. 291
8. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120–128. doi: 10.1056/NEJMoa2015432
9. Cabibbo G, Rizzo GE, Stornello C, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with a normal or abnormal liver. *J Viral Hepat*. 2021;28(1):4–11. doi: 10.1111/jvh.13440
10. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456–1474. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015
11. Lax SF, Skok K, Zechner P, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series. *Ann Intern Med*. 2020;173(5):350–361. doi: 10.7326/M20-2566
12. Rosen HR, O'Connell C, Nadim MK. Extrapulmonary manifestations of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) infection. *J Med Virol*. 2020;10.1002/jmv.26595. doi: 10.1002/jmv.26595
13. Wang J, Saguner AM, An J, et al. Dysfunctional coagulation in COVID-19: from cell to bedside. *Adv Ther*. 2020b;37(7):3033–3039. doi: 10.1007/s12325-020-01399-7
14. Chen DY, Khan N, Close BJ, et al. SARS-CoV-2 desensitizes host cells to interferon through inhibition of the JAK-STAT pathway. *bioRxiv*. 2020;2020.10.27.358259. doi: 10.1101/2020.10.27.358259
15. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x
16. Unudurthi SD, Luthra P, Bose RJ. Cardiac inflammation in COVID-19: Lessons from heart failure. *Life Sci*. 2020; 260:118482. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118482
17. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *Eur Heart J*. 2020;41(19):1804–1806. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa311
18. Gencer S, Lacy M, Atzler D, et al. Immunoinflammatory, thrombohaemostatic, and cardiovascular mechanisms in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020;120(12):1629–1641. doi: 10.1055/s-0040-1718735
19. Barker H, Parkkila S. Bioinformatic characterization of angiotensin-converting enzyme 2, the entry receptor for SARS-CoV-2. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240647. doi: 10.1371/journal.pone.0240647
20. Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neupilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science*. 2020;370(6518):861–865. doi: 10.1126/science.abd3072
21. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020;367(6483):1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507
22. Huang N, Perez P, Kato T, et al. Integrated single-cell atlases reveal an oral SARS-CoV-2 infection and transmission axis. *medRxiv*. 2020;2020.10.26.20219089. doi: 10.1101/2020.10.26.20219089
23. Borczuk AC, Salvatore SP, Seshan SV, et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol*. 2020;33(11):2156–2168. doi: 10.1038/s41379-020-00661-1
24. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, et al. SARS-CoV-2 productively infects human gut enterocytes. *Science*. 2020;369(6499):50–54. doi: 10.1126/science.abc1669
25. Qian Q, Fan L, Liu W, et al. Direct evidence of active SARS-CoV-2 replication in the intestine. *Clin Infect Dis*. 2020;ciaa925. doi: 10.1093/cid/ciaa925
26. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. *J Hepatol*. 2020;73(4):807–816. doi: 10.1016/j.jhep.2020.05.002
27. Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590–592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.271
28. Lindner D, Fitzek A, Bräuning H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol*. 2020;5(11):1281–1285. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551
29. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med*. 2021;218(3):e20202135. doi: 10.1084/jem.20202135

30. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):438–440. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30145-9
31. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neutrophil-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science*. 2020;370(6518):856–860. doi: 10.1126/science.abd2985
32. Wei J, Alfajaro MM, DeWeirdt PC, et al. Genome-wide CRISPR screens reveal host factors critical for SARS-CoV-2 infection. *Cell*. 2021;184(1):76–91.e13. doi: 10.1016/j.cell.2020.10.028
33. South AM, Diz DI, Chappell MC. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2020;318(05):H1084–H1090. doi: 10.1152/ajpheart.00217.2020
34. Wang K, Gheblawi M, Oudit GY. Angiotensin converting enzyme 2: a double-edged sword. *Circulation*. 2020b;142(5):426–428. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047049
35. Verdecchia P, Cavallini C, Spanevello A, Angeli F. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Eur J Intern Med*. 2020;76:14–20. doi: 10.1016/j.ejim.2020.04.037
36. Mehra MR, Desai SS, Kuy S, et al. Cardiovascular disease, drug therapy, and mortality in COVID-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):e102. doi: 10.1056/NEJMoa2007621
37. Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with Coronavirus Disease 2019 in Wenzhou, China. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2011122. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.11122
38. Malha L, Mueller FB, Pecker MS, et al. COVID-19 and the renin-angiotensin system. *Kidney Int Rep*. 2020;5(5):563–565. doi: 10.1016/j.ekir.2020.03.024
39. Tolouian R, Vahed SZ, Ghiyasvand S, et al. COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. *J Renal Inj Prev*. 2020;9(2):e19. doi: 10.34172/jrip.2020.19
40. Meini S, Zanichelli A, Sbrojavacca R, et al. Understanding the pathophysiology of COVID-19: could the contact system be the key? *Front Immunol*. 2020;11:2014. doi: 10.3389/fimmu.2020.02014
41. Van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients With COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020;9:e57555. doi: 10.7554/eLife.57555
42. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020;9:e59177. doi: 10.7554/eLife.59177
43. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Viol Sin*. 2020;35(3):266–671. doi: 10.1007/s12250-020-00207-4
44. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, et al. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far. *Pathogens*. 2020;9(3):231. doi: 10.3390/pathogens9030231
45. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Menendez R, et al. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe COVID-19 infection. *J Inf Secur*. 2020;80(5):e23–e24. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.029
46. Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827
47. Pontelli MC, Castro IA, Martins RB, et al. Infection of human lymphomononuclear cells by SARS-CoV-2. *bioRxiv*. 2020;2020.07.28.225912. doi: 10.1101/2020.07.28.225912
48. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):355–362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4
49. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W-C, et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036–1045.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026
50. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang C, 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
51. Jose RJ, Manuel A. COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *Lancet Respir Med*. 2020;8(6):e46–e47. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30216-2
52. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
53. Zheng M, Williams EP, Malireddi RK, et al. Impaired NLRP3 inflammasome activation/pyroptosis leads to robust inflammatory cell death via caspase8/RIPK3 during coronavirus infection. *J Biol Chem*. 2020;295(41):14040–14052. doi: 10.1074/jbc.RA120.015036
54. Henderson LA, Canna SW, Schuler GS, et al. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(7):1059–1063. doi: 10.1002/art.41285
55. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: understanding COVID-19. *Immunity*. 2020;53(1):19–25. doi: 10.1016/j.immuni.2020.06.017
56. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science*. 2020;369(6504):718–724. doi: 10.1126/science.abc6027
57. Vabret N, Britton GJ, Gruber C, et al. Sinai Immunology Review Project. Immunology of COVID-19: current state of the science. *Immunity*. 2020;52(6):910–941. doi: 10.1016/j.immuni.2020.05.002
58. Saris A, Reijnders TD, Nossent EJ, et al. Distinct cellular immune profiles in the airways and blood of critically ill patients with COVID 19. *Thorax*. 2021;thoraxjnl-2020-216256. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216256
59. Lucas C, Wong P, Klein J, et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*. 2020;584(7821):463–469. doi: 10.1038/s41586-020-2588-y
60. Karki R, Sharma BR, Tuladhar S, et al. COVID-19 cytokines and the hyperactive immune response: synergism of TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  in triggering inflammation, tissue damage, and death. *medRxiv*. 2020;2020.10.29.361048. doi: 10.1101/2020.10.29.361048
61. Locatelli F, Jordan MB, Allen C, et al. Emapalumab in children with primary hemophagocytic lymphohistiocytosis. *N Engl J Med*. 2020;382(19):1811–1822. doi: 10.1056/NEJMoa1911326
62. Atal S, Fatima Z. IL-6 inhibitors in the treatment of serious COVID-19: a promising therapy? *Pharmaceut Med*. 2020;34(4):223–231. doi: 10.1007/s40290-020-00342-z
63. Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(7):e393–e400. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30164-8
64. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing clinical trials for the management of the COVID-19 pandemic. *Trends Pharmacol Sci*. 2020;41(6):363–382. doi: 10.1016/j.tips.2020.03.006
65. Kox M, Waalders NJ, Kooistra EJ, et al. Cytokine levels in critically ill patients with COVID-19 and other conditions. *JAMA*. 2020;324(15):1565–1567. doi: 10.1001/jama.2020.17052
66. Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: a rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8(12):1233–1244. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30404-5
67. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev*. 2020b;19(06):102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
68. Liao M, Liu Y, Yuan J, et al. Single-cell landscape of bronchoalveolar immune cells in patients with COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(06):842–844. doi: 10.1038/s41591-020-0901-9
69. Feng Z, Diao B, Wang R, et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes. *MedRxiv*. 2020a;2:2020.03.27.20045427. doi: 10.1101/2020.03.27.20045427
70. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020;95(7):834–847. doi: 10.1002/ajh.25829.324
71. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, et al. Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):541–543. doi: 10.1038/s41423-020-0401-3
72. Kaneko N, Kuo HH, Boucay J, et al. The loss of Bcl-6 expressing t follicular helper cells and the absence of germinal centers in COVID-19. *SSRN (Social Science Research Network)*. 2020;3652322. doi: 10.2139/ssrn.3652322
73. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020;8(4):420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X
74. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585
75. Zhang Q, Bastard P, Liu Z, et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;370(6515):eabd4570. doi: 10.1126/science.abd4570

76. Wang N, Zhan Y, Zhu L, et al. 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
77. Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, et al.; WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497–511. doi: 10.1056/NEJMoa2023184
78. Rao VU, Arakeri G, Subash A, et al. COVID-19: Loss of bridging between innate and adaptive immunity? *Med Hypotheses*. 2020;144:109861. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109861
79. Du SQ, Yuan W. Mathematical modeling of interaction between innate and adaptive immune responses in COVID-19 and implications for viral pathogenesis. *J Med Virol*. 2020;92(9):1615–1628. doi: 10.1002/jmv.25866
80. Lagunas-Rangel FA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and lymphocyte-to-C-reactive protein ratio in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(10):1733–1734. doi: 10.1002/jmv.25819
81. Qin C, Zhou L, Hu Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*. 2020;71(15):762–768. doi: 10.1093/cid/ciaa248
82. Combes AJ, Courau T, Kuhn NF, et al. Global absence and targeting of protective immune states in severe COVID-19. *Nature*. 2021;591(7848):124–130. doi: 10.1038/s41586-021-03234-7
83. Olbei M, Hautefort I, Modos D, et al. SARS-CoV-2 causes a different cytokine response compared to other cytokine storm-causing respiratory viruses in severely ill patients. *Front Immunol*. 2021;12:629193. doi: 10.3389/fimmu.2021.629193
84. Chang SE, Feng A, Meng W, et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19. *medRxiv*. 2021;2021.01.27.21250559. doi: 10.1101/2021.01.27.21250559
85. Allali G, Marti C, Groscurin O, et al. Dyspnea: the vanished warning symptom of COVID-19 pneumonia. *J Med Virol*. 2020;92(11):2272–2273. doi: 10.1002/jmv.26172
86. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382(10):929–936. doi: 10.1056/NEJMoa2001191
87. Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, et al. Neurological manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): a review. *Front Neurol*. 2020;11:518. doi: 10.3389/fneur.2020.00518
88. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the ‘cytokine storm’ in COVID-19. *J Inf Secur*. 2020;80(6):607–613. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.037
89. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652. doi: 10.3390/cells9071652
90. Jesenak M, Brndiarova M, Urbancikova I, et al. Immune parameters and COVID-19 infection — associations with clinical severity and disease prognosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:364. doi: 10.3389/fcimb.2020.00364
91. CDC. National Center for Health Statistics Homepage. Available from: [https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid\\_weekly/index.htm](https://www.cdc.gov/nchs/nvss/vsrr/covid_weekly/index.htm)
92. Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020b;42(2):116–117. doi: 10.1016/j.htct.2020.03.001
93. Liu W, Li H. Covid-19: Attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv*. 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.11938173
94. Ahmed SF, Quadeer AA, McKay MR. Preliminary identification of potential vaccine targets for the COVID-19 Coronavirus (SARS-CoV-2) based on SARS-CoV immunological studies. *Viruses*. 2020;12(3):254. doi: 10.3390/v12030254
95. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
96. Gattinoni L, Chiumello D, Rossi S. COVID-19 pneumonia: ARDS or not? *Crit Care*. 2020a;24(1):154. doi: 10.1186/s13054-020-02880-z
97. Johnson AS, Fatemi R, Winlow W. SARS-CoV-2 bound human serum albumin and systemic septic shock. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:153. doi: 10.3389/fcvm.2020.00153
98. Adachi T, Chong JM, Nakajima N, et al. Clinicopathologic and immunohistochemical findings from autopsy of patient with COVID-19, Japan. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2157–2161. doi: 10.3201/eid2609.201353
99. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020d;505:190–191. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.004
100. Rawson TM, Moore LS, Zhu N, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis*. 2020;71(9):2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530
101. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, et al. Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2372–2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419
102. Kim D, Quinn J, Pinsky B, et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020;323(20):2085–2086. doi: 10.1001/jama.2020.6266
103. Scozzi D, Cano M, Ma L, et al. Circulating mitochondrial DNA is an early indicator of severe illness and mortality from COVID-19. *JCI Insight*. 2021;6(4):143299. doi: 10.1172/jci.insight.143299

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Голота Александр Сергеевич**, к.м.н., доцент;  
адрес: Российская Федерация, 197706, Санкт-Петербург,  
г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, лит. Б;  
e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Соавторы:

**Вологжанин Дмитрий Александрович**, д.м.н.;  
e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

**Камилова Татьяна Аскарровна**, к.б.н.;  
e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

**Шнейдер Ольга Вадимовна**, к.м.н.;  
e-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-2454>

**Щербак Сергей Григорьевич**, д.м.н., профессор;  
e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

## AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

**Aleksandr S. Golota**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor; address: 9B Borisova st., 197706, Saint Petersburg, Sestroretsk, Russia;  
e-mail: golotaa@yahoo.com; eLibrary SPIN: 7234-7870;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

Co-authors:

**Dmitry A. Vologzhanin**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
e-mail: volog@bk.ru; eLibrary SPIN: 7922-7302;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

**Tatyana A. Kamilova**, Cand. Sci. (Biol.); e-mail: kamilovaspb@mail.ru; eLibrary SPIN: 2922-4404;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

**Olga V. Shneider**, MD, Cand. Sci. (Med.); e-mail: o.shneider@gb40.ru; eLibrary SPIN: 8405-1051;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8341-2454>

**Sergey G. Scherbak**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: b40@zdrav.spb.ru; eLibrary SPIN: 1537-9822;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ АРТРОЗА ПЕРВОГО ПЛЮСНЕФАЛАНГОВОГО СУСТАВА

© Г.А. Айрапетов, А.А. Воротников

Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

Дегенеративная патология первого плюснефалангового сустава (*hallux rigidus*) встречается у 20–35% людей трудоспособного возраста, ведущих подвижный образ жизни, и проявляется симптомокомплексом, включающим боль и значительное ограничение функции всей нижней конечности. Ведущей причиной развития патологии являются дегенеративно-дистрофические изменения в суставе, приводящие к болевому симптому и ограничению движений. На сегодняшний день известно большое количество вариантов как консервативного, так и хирургического лечения артроза первого плюснефалангового сустава. Выбор конкретного оперативного вмешательства из всего разнообразия вариантов представляет собой трудную задачу, требующую учета различных клинических проявлений заболевания и ряда других индивидуальных факторов. Так, если еще несколько лет назад золотым стандартом в лечении *hallux rigidus* считался артродез, то в большинстве современных работ имеется обоснование органосохраняющего лечения, в частности укорачивающих остеотомий плюсневой кости с возможным использованием скаффолдов для регенерации суставного хряща. В статье представлен анализ результатов хирургического лечения *hallux rigidus*, отраженных в публикациях отечественных и зарубежных специалистов. В ряде случаев изложены собственные комментарии о выборе того или иного метода.

**Ключевые слова:** артроз первого плюснефалангового сустава; *hallux rigidus*; артропластика первого плюснефалангового сустава; артродез; эндопротезирование.

**Для цитирования:** Айрапетов Г.А., Воротников А.А. Современные методы лечения артроза первого плюснефалангового сустава. *Клиническая практика*. 2021;12(2):103–109. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract65062>

Поступила 12.04.2021

Принята 18.06.2021

Опубликована 30.06.2021

## MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF HALLUX RIGIDUS

© G.A. Airapetov, A.A. Vorotnikov

Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

The number of patients with degenerative joint pathology is steadily increasing. Arthrosis of the 1st metatarsophalangeal joint (*hallux rigidus*) is no exception, it occurs in 20–35 % of young and working people who lead a mobile lifestyle and is manifested by a symptom complex, including pain and a significant restriction of the function of the entire lower limb. The leading cause of the pathology development is degenerative-dystrophic changes in the joint, leading to pain syndrome and restriction of movement. Today, there are a large number of treatment options, both conservative and surgical. The choice of a specific surgical intervention from the entire variety of options is a difficult task, it is strictly individual and requires consideration of various clinical manifestations of the disease and a number of other factors. So, if 10 years ago arthrodesis was considered a “gold standard” for the HR treatment, today most authors recommend organ-sparing treatment, in particular, shortening osteotomies of the metatarsal bone with a possible use of scaffolds for the regeneration of articular cartilage. The article analyzes the main results of the HR surgical treatment presented in the publications of national and foreign specialists. In some cases, our own recommendations on the choice of the method are suggested.

**Keywords:** arthrosis of the 1st metatarsophalangeal joint; *hallux rigidus*; arthroplasty of the 1st metatarsophalangeal joint; arthrodesis; arthroplasty.

**For citation:** Airapetov GA, Vorotnikov AA. Modern Approaches to the Treatment of Hallux Rigidus. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):103–109. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract65062>

Submitted 12.04.2021

Revised 18.06.2021

Published 30.06.2021

## HALLUX RIGIDUS: ДЕГЕНЕРАТИВНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПЕРВОГО ПЛЮСНЕФАЛАНГОВОГО СУСТАВА

*Hallux rigidus* (ригидный, или тугоподвижный, большой палец стопы) — это заболевание, характеризующееся дегенерацией гиалинового хряща первого плюснефалангового сустава (I ПФС). Впервые об этой патологии сообщил N. Davies-Colley в 1887 г. [1], который описал сгибательное положение проксимальной фаланги первого пальца относительно головки плюсневой кости и ввел термин *hallux flexus* (флексия большого пальца). Годом позже J.M. Cotterill [2] предложил термин *hallux rigidus* с целью охарактеризовать появление боли в суставе и ограничения движений в нем. Другой термин — *hallux limitus* [3], который можно встретить в литературе, означает, как и *hallux rigidus*, схожую патологию, которая, по некоторым данным, представляет разные этапы прогрессирования в рамках одного и того же заболевания. В метаанализе статистических данных [4] сообщается, что *hallux rigidus* является наиболее распространенной патологией в области I ПФС после вальгусной деформации (*hallux valgus*).

Этиология заболевания в настоящий момент достоверно неизвестна. Наибольшее значение в развитии *hallux rigidus* отводится травмам сустава в анамнезе [5]. Нередко триггером в развитии данной патологии являются повторяющиеся микро-травмы плюснефалангового сустава, воздействие воспалительных и метаболических факторов, таких как подагра, ревматоидный артрит и сероне-

гативная артропатия [6]. Некоторые авторы к предрасполагающим факторам относят ношение узкой обуви с острым носком, избыточные физические нагрузки стопы [7].

Рентгенологически выделяют три стадии заболевания (рис. 1).

Наиболее распространенной на сегодня является классификация M.J. Coughlin и P.S. Shurnas [8], выделяющая пять стадий патологии с учетом состояния суставной щели I ПФС, характера боли и контрактуры (табл. 1).

С.Ю. Бережной [9] предложил подразделить III стадию на три подстадии: 3А — боль в крайних позициях и контрактура от умеренной до выраженной; 3Б — болевой синдром при различных движениях в суставе; 3В — боль от сдавления обувью и выраженная контрактура. Четвертая стадия по С.Ю. Бережному — фиброзный анкилоз, т.е. полное отсутствие щели сустава, при этом движения в нем могут быть в пределах 3° [9].

Консервативная терапия при артрозе не всегда патогенетическая, и направлена в основном на снижение боли. Консервативное ведение пациентов, допустимое при 0–I стадиях патологии, включает ношение индивидуальных ортопедических изделий, поддержку свода стопы индивидуально подготовленной ортопедической обувью, а также системное и аппликационное применение нестероидных противовоспалительных средств [10].

В последнее десятилетие появилось множество новых оригинальных методов хирургического ле-



Рис. 1. Рентгенологические стадии заболевания.

Fig. 1. X-ray criteria of 3 disease stages.

Таблица 1 / Table 1

**Классификация Hallux Rigidus по Coughlin и Shurnas /  
Classification of Hallux Rigidus by Coughlin and Shurnas [8]**

Стадия	Проявление
0	Нормальная суставная щель, отсутствие болевого синдрома и контрактур
I	Незначительное сужение щели сустава, периодически возникающая боль и несущественная контрактура
II	Остеофиты в области сустава, сужение суставной щели, возрастает выраженная контрактура, более выражена боль
III	Значительное сужение щели сустава, более крупные остеофиты, постоянная боль
IV	Боль во время пассивных движений, а рентгенографически соответствует III стадии

чения артроза I ПФС. Выбор конкретного хирургического вмешательства из всего разнообразия вариантов представляет собой трудную задачу, поскольку строго индивидуален и требует учета клинических проявлений заболевания и ряда других факторов. Хирургические методы лечения можно подразделить на операции с сохранением своего сустава (хейлэктомия; укорочение первой плюсневой кости; применение скаффолдов с целью восстановления хряща) и артродезирование, резекционную артропластику или эндопротезирование [11, 12].

Хейлэктомия и остеотомия проксимальной фаланги по Мобергу [12] являются примером классических щадящих методов, которые на ранних стадиях заболевания демонстрируют хорошие результаты. Эти методики традиционно применялись у пациентов с *hallux rigidus* 2-й степени. M.E. Easley и соавт. [13] сообщали о ретроспективном обследовании 12 пациентов, которым выполнялась хейлэктомия, при этом в 3 (25%) случаях потребовалось выполнение артродеза в сроки более 7 лет после вмешательства. M.J. Coughlin и P.S. Shurnas [8] поделились схожими результатами у 9 наблюдаемых пациентов с *hallux rigidus* 3-й степени, причем в 5 (56%) случаях потребовалось выполнение артродеза I ПФС в среднем через 9,6 лет наблюдения.

В работе M. Vasso и соавт. [14] выполняли модифицированную укорачивающую остеотомию первой плюсневой кости по Остину (шеvronная остеотомия Остина; Austin/Chevron). В исследование были включены 48 пациентов с артрозом I ПФС. Авторы сообщали о хороших среднесрочных результатах: по их мнению, преимуществом метода является многоплоскостная коррекция в области плюснефалангового сустава, что позволяет изменять ее и при сопутствующем *hallux valgus* [14].

Мы солидарны со специалистами в том, что суть вмешательства состоит в укорочении первой плюсневой кости с целью увеличения внутрисуставного пространства как патогенетического фактора. Выбор варианта остеотомии может зависеть от предпочтений хирурга.

Резекционная артропластика I ПФС, или операция Келлера–Брандеса (удаление до 2/3 основной фаланги), несмотря на активное внедрение и сообщения об удовлетворительных результатах, не нашла широкого применения. По некоторым данным, в результате этой операции снижается опороспособность под головкой первой плюсневой кости и развивается подвывих первого пальца, что в конечном итоге приводит к грубым биомеханическим проблемам стопы и тугоподвижности сустава [15]. С нашей точки зрения, резекционная артропластика имеет спорную доказательную базу и должна выполняться по ограниченным показаниям. Однако в некоторых работах сообщается, что эта методика позволяет добиться хороших функциональных результатов по шкале клинической оценки заболеваний стопы и голеностопного сустава Американской ассоциации ортопедов (AOFAS: 89,7 против 65,7 балла;  $p < 0,001$ ) и снижения болевого синдрома (1,6 против 3,9 балла;  $p = 0,002$ ) по сравнению с группой больных после артродеза [16].

G.C. Berlet с соавт. [17] при терапии тяжелых деформаций и поздних стадий артроза использовали интерпозиционную артропластику с внедрением в сустав коллагеновой матрицы из аллоткани. Позднее, E.L. De La Cruz и соавт. [18] предложили аналогичную методику с использованием менискового аллотрансплантата. Несмотря на сообщения ряда авторов о хороших результатах указанных выше методов, они все еще имеют недостаточную доказательную базу эффективности, что не позволяет рекомендовать их широкое применение.

Е. Vulcano с соавт. [19] предложили метод капсульной чередующейся артропластики. С использованием визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), индекса функции стопы (foot function index, FFI), краткой формы 12 о состоянии здоровья (SF-12) и баллов удовлетворенности были обследованы 42 пациента. Средний период наблюдения составил 11,3 года. Результаты исследования были обнадеживающими: средний балл ВАШ был снижен до 1,8 против 7,9 до операции ( $p=0,003$ ); средняя предоперационная физическая оценка SF-12 составила 64,2 против 42,0 до операции ( $p=0,02$ ); общий балл FFI значительно — до 49,6 — улучшился в сравнении с предоперационным значением 98,3 ( $p=0,001$ ); удовлетворенность пациентов составила 7,4 балла из 10. Авторы сделали вывод, что капсульная артропластика является безопасным и эффективным методом лечения. Однако метод широко не распространен из-за недостаточного количества клинических наблюдений.

Большой интерес специалистов вызывает работа коллег из Греции, которые выполняли интерпозиционную артропластику I ПФС с использованием аллогraftа широкой фасции бедра после предварительной хейлотомии у 18 пациентов. Авторы пришли к выводу, что методика позволяет добиться хороших среднесрочных результатов, особенно у пожилых пациентов. К преимуществам метода можно отнести сохранение функциональности I ПФС, простоту технического исполнения и получение пластического материала [20].

Несмотря на многообразие вариантов лечения артроза I ПФС, именно артродез многими авторами по-прежнему считается золотым стандартом. По их мнению, данная методика позволяет добиться стабилизации медиальной колонны и полноценного переноса веса тела через передний отдел стопы при ходьбе, однако I ПФС при этом лишается движений, к тому же частота послеоперационных осложнений, согласно исследованиям зарубежных авторов, достигает 1–8,9% [21]. Несмотря на хорошие результаты операции, артродез по-прежнему является предметом дискуссий, что обусловлено радикальным характером оперативного вмешательства, который заставляет многих хирургов сделать выбор в пользу органосохранных методик [22, 23].

Д.В. Ильченко с соавт. [24] провели в 2020 г. анализ клинических и функциональных результатов артродеза I ПФС у 19 пациентов (25 стоп), средний возраст 60 (от 35 до 86) лет, проопе-

рированных по поводу артроза III–IV стадии по классификации Coughlin и Shurnas, за период с 2010 по 2017 г. Медиана времени с момента операции до заключительного осмотра составила 5 лет. Итоговые результаты оценивались на основе субъективной удовлетворенности пациентов, данных рентгенографии, а также опросников заболевания стопы и голеностопного сустава AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society) и измерения способности стопы и лодыжки FAAM (Foot and Ankle Ability Measure). Количество хороших результатов по шкале AOFAS составило 92% (23/25), удовлетворительных — 8% (2/25), отличных и неудовлетворительных результатов не получено. Болевой синдром по ВАШ уменьшился с 6 баллов до операции до 1 балла после операции, что является статистически значимым показателем ( $p < 0,05$ ) [24].

О.Д. Stone с соавт. [25] сравнили результаты обследования 63 пациентов (77 стоп), которым выполняли артродез I ПФС или эндопротезирование. Первичным критерием оценки было уменьшение боли по ВАШ через 24 мес. Первоначальное исследование показало, что полный регресс болевого синдрома после артродеза произошел через 2 года. Через 15 лет эти пациенты меньше предъявляли жалобы на боль, и качество их жизни было выше в сравнении с пациентами, которым выполняли эндопротезирование. Качественных различий между двумя группами не наблюдалось, а в группе с артропластикой наблюдалось больше ревизионных вмешательств.

Другой востребованной и современной методикой лечения *hallux rigidus* является эндопротезирование I ПФС. Операцию рекомендуют выполнять у лиц трудоспособного возраста с высокими функциональными запросами [25]. Отдаленные результаты при этом изучены недостаточно [26]. По данным некоторых авторов, удовлетворительные результаты после эндопротезирования наблюдаются у 60% больных [27].

И.А. Пахомов и соавт. [28] проанализировали отдаленные результаты лечения 28 пациентов с *hallux rigidus*, которым выполняли операцию Шеде–Брандеса и эндопротезирование I ПФС. Было установлено, что операция Шеде–Брандеса снижает болевой синдром, но не увеличивает объем движений в суставе. Результаты артропластики при этом могут быть признаны хорошими, так как отмечен значительный регресс болевого синдрома на фоне хорошего объема движений.

Г.М. Кавалерский с соавт. [29] оценили результаты эндопротезирования у 12 пациентов (средний возраст 59,5 года) с артрозом I ПФС. из них 4 — с парой трения металл-полиэтилен, 8 — с парой трения керамика-керамика. Согласно полученным данным, все пациенты отмечали незначительную боль (0–2 балла по ВАШ), улучшение объема движений и исправление деформации первого пальца. Исходя из полученных результатов, авторы сделали вывод, что эндопротезирование позволяет достоверно устранить болевой синдром и восстановить движение в полном объеме [29].

M.D. Johnson и M.E. Brage [30] оценили в 2016 г. результаты тотального эндопротезирования I ПФС путем проведения двух крупных рандомизированных исследований. Целью работы было сравнение результатов артродеза и тотального эндопротезирования I ПФС в течение 2 лет. В результате 28,2% пациентов после эндопротезирования нуждались в ревизионных вмешательствах. При сравнении гемиартопластики, тотального эндопротезирования и артродеза I ПФС результаты не имели существенной разницы, при этом артродез позволил получить наилучший отдаленный функциональный результат.

Отдельной темой можно выделить малоинвазивную чрескожную хирургию стопы. Эта технология активно внедряется в клиническую практику хирургов многих стран [31]. Использование чрескожных малоинвазивных вмешательств позволяет добиться хороших результатов лечения без расширения объемов операции на всех стадиях артроза I ПФС [32].

С.Ю. Бережной [9] с 2010 по 2016 г. выполнил чрескожные малоинвазивные хирургические вмешательства на 156 стопах (107 пациентов) по поводу различных болезненных проявлений артроза I ПФС и одновременные чрескожные операции на латеральных лучах у 35 (22,4%) пациентов [9]. Осложнений, в том числе инфекционных, автором не отмечено. Пациенты были полностью удовлетворены результатами 89 вмешательств, удовлетворены с оговорками в 57 и не удовлетворены в 4 случаях.

Лечение *hallux rigidus* у пожилых людей занимает значительное место вследствие возрастных особенностей стоп и распространенности патологии у данного контингента. А.Е. Токарев с соавт. [33] обобщили опыт хирургического лечения 70 пациентов в возрасте от 60 до 75 лет с артрозом I ПФС за период с 1997 по 2017 г. и пришли в выводу о целе-

сообразности применения комплексного способа восстановления формы и функции первого пальца стопы у лиц старшей возрастной группы. Так, при артрозе I стадии ( $n=28$ ) предлагается проведение органосохраняющих операций, таких как бурсэкзостозэктомия, точное моделирование головки плюсневой кости, хейлэктомия и туннелизация с тщательным гемостазом резецированных костных поверхностей воском [33].

При артрозе I ПФС II стадии ( $n=30$ ) хорошие результаты показывают операция Шеде–Брандеса, дополненная хейлэктомией, и микрофрактурирование дистального эпифиза плюсневой кости. Резекционную артропластику дополняют капсулопластикой, закрывая дефект основания фаланги лоскутом, предварительно полученным из капсулы.

При III стадии ( $n=12$ ) предлагается выполнять хейлэктомию и микрофрактурирование, а резецированную поверхность покрывать лоскутом из капсулы с выведением пальца в физиологическое положение.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокий уровень заболеваемости артрозом I ПФС, выраженность изменений анатомии и функции стопы, несовершенство существующих методов лечения с закономерно отсутствующим эффектом терапии являются причиной неудовлетворенности пациентов и врачей. Именно поэтому необходимо продолжить поиски оптимального метода лечения артроза I ПФС на основе тщательного анализа биомеханических характеристик в исследованиях с репрезентативными выборками. Выбор индивидуального метода в каждом конкретном случае должен осуществляться с учетом стадии патологии и вида деформации, а проведение ранней комплексной послеоперационной реабилитации позволяет получить благоприятный косметический и функциональный исход, улучшить качество жизни больных.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, draft-

ing and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Исследование и публикация статьи осуществлены на личные средства авторского коллектива.

**Funding source.** The research and publication of the article were carried out at the personal expense of the author's team.

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

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Davies-Colley N. On contraction of the metatarsophalangeal joint of the great toe (hallux flexus). *Trans Clin Soc Lond*. 1887;20:165–171.
- Cotterill JM. Stiffness of the great toe in adolescents. *Br Med J*. 1887;1(1378):1158. doi: 10.1136/bmj.1.1378.1158
- Асратян Д.А., Львов С.Е., Рослова Э.П. Способ хирургического лечения деформирующего артроза I плюснефалангового сустава // *Гений ортопедии*. 2008. № 4. С. 131–134. [Asratian DA, Lvov AE, Roslova EP. A technique for surgical treatment of arthrosisdeformans of I metatarsophalangeal joint. *Genii ortopedii*. 2008;(4):131–134. (In Russ).]
- Kim PH, Chen X, Hillstrom H, et al. Moberg osteotomy shifts contact pressure plantary in the first metatarsophalangeal joint in a biomechanical model. *Foot Ankle Int*. 2016;37(1):96–101. doi: 10.1177/1071100715603513
- Massimi S, Caravelli S, Fuiano M, et al. Management of high-grade hallux rigidus, a narrative review of the literature. *Musculoskeletal Surg*. 2020;104(1):95–98. doi: 10.1007/s12306-020-00646-y
- Budiman-Mak E, Conrad KJ, Mazza J, Stuck RM. A review of the foot function index and the foot function index – revised. *J Foot Ankle Res*. 2013;16(1):5. doi: 10.1186/1757-1146-6-5
- Карданов А.А. Оперативное лечение деформаций и заболеваний костей и суставов первого луча стопы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2019. 28 с. [Cardanov AA. Surgical treatment of deformities and diseases of bones and joints of the first ray of the foot [dissertation abstract]. Moscow; 2019. 28 p. (In Russ).]
- Coughlin MJ, Shurnas PS. Hallux rigidus. Grading and long-term results of operative treatment. *J Bone Joint Surg*. 2003;38(4):375–380. doi: 10.1016/s1619-9987(08)60135-x
- Бережной С.Ю. Артроз первого плюснефалангового сустава: чрескожное оперативное лечение, выбор хирургической методики, клинико-рентгенологическая классификация // *Травматология и ортопедия России*. 2017. Т. 23, № 1. С. 8–22. [Berezhnoy SYu. Arthrosis of the first metatarsophalangeal joint: percutaneous surgical treatment, choice of surgical technique, clinical and radiological classification. *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2017;23(1):8–22. (In Russ).] doi: 10.21823/2311-2905-2017-23-1-8-22
- Бобров Д.С., Слияков Л.Ю., Ченский А.Д., и др. Деформирующий остеоартроз первого плюснефалангового сустава, или ригидный 1 палец стопы: клиника, диагностика и лечение (аналитический обзор литературы) // *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2014. Т. 3, № 11. С. 4–12. [Bobrov DS, Slinyakov LYu, Chensky AD, et al. Deforming osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint, or rigid 1 toe: clinic, diagnosis and treatment (analytical review of the literature). *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2014;3(11):4–12. (In Russ).]
- Нурмухаметов М.Р. Принципы хирургического лечения больных с остеоартритом I плюснефалангового сустава // *Научно-практическая ревматология*. 2018. Т. 56, № 3. С. 122–125. [Nurmukhametov MR. Principles of surgical treatment of patients with osteoarthritis of the I metatarsophalangeal joint. *Scientific and Practical Rheumatology*. 2018;56(3):122–125. (In Russ).]
- Пахомов И.А., Прохоренко В.М., Садовой М.А. Хирургическое лечение Hallux rigidus // *Гений ортопедии*. 2008. № 3. С. 86–90. [Pakhomov IA, Prokhorenko VM, Sadovoy MA. Surgical treatment of Hallux rigidus. *Genii ortopedii*. 2008;(3):86–90. (In Russ).]
- Easley ME, Davis WH, Anderson RB. Intermediate to long-term follow-up of medial-approach dorsal cheilectomy for hallux rigidus. *Foot Ankle Int*. 1999;20(3):147–152.
- Vasso M, del Regno C, D'Amelio A, Schiavone A. A modified Austin/Chevron osteotomy for treatment of hallux valgus and hallux rigidus. *J Orthopaed Traumatol*. 2016;17:89–93. doi: 10.1007/s10195-015-0366-7
- Beertema WA. Retrospective analysis of surgical treatment in patients with symptomatic hallux rigidus. *Foot Ankle Surg*. 2006;45(3):1–10. doi: 10.1053/j.jfas.2006.04.006
- Camasta CA. Hallux limitus and hallux rigidus. Clinical examination, radiographic findings, and natural history. *Clin Podiatr Med Surg*. 1996;13(3):423–448.
- Berlet GC, Hyer CF, Lee TH, et al. Interpositional arthroplasty of the first MTP joint using a regenerative tissue matrix for the treatment of advanced hallux rigidus. *Foot Ankle Int*. 2018;29(1):10–21. doi: 10.3113/fai.2008.0010
- De La Cruz EL, Johnson AR, Clair BL. First metatarsophalangeal joint interpositional arthroplasty using a meniscus allograft for the treatment of advanced hallux rigidus: surgical technique and short-term results. *Foot Ankle Int*. 2011;4(3):157–164. doi: 10.1177/1938640011402821
- Vulcano E, Andy L, Chang DS. Long-term follow-up of capsular interposition arthroplasty for hallux rigidus. *Foot Ankle Int*. 2017;39(1):1–5. doi: 10.1177/1071100717732124
- Givissis PK, Symeonidis PD, Kitridis DM, et al. Minimal resection interposition arthroplasty of the first metatarsophalangeal joint. *Foot (Edinb)*. 2017;32:1–7. doi: 10.1016/j.foot.2017.03.004
- Yee G, Lau J. Current concepts review: hallux rigidus. *Foot Ankle Int*. 2008;29(6):637–46. doi: 10.3113/fai.2008.0637
- Santos SM, Rodrigues-Pinto R, Barros LH, et al. Arthrodesis versus arthroplasty of the first metatarsophalangeal joint in the treatment of hallux rigidus: A comparative study appropriately selected patients. *Rev Bras Ortop (Sao Paulo)*. 2020;55(1):40–47. doi: 10.1055/s-0039-1700815
- Chraim M, Bock P, Alrabai HM, Trnka HJ. Long-term outcome of first metatarsophalangeal joint fusion in the treatment of severe hallux rigidus. *Int Orthop*. 2016;40:2401–2408. doi: 10.1007/s00264-016-3277-1
- Ильченко Д.В., Королев А.В., Карданов А.А. Отдаленные функциональные результаты после артродеза первого плюснефалангового сустава при деформирующем остеоартрозе // *Гений ортопедии*. 2020. Т. 26, № 1. С. 30–36. [Ilchenko DV, Korolev AV, Cardanov AA. Long-term functional results after arthrodesis of the first metatarsophalangeal joint in deforming osteoarthritis. *Genii ortopedii*. 2020;26(1):30–36. (In Russ).]
- Stone OD, Ray R, Thomson CE. Long-term follow-up of arthrodesis vs total joint arthroplasty for hallux rigidus. *Foot Ankle Int*. 2016;38(4):375–380. doi: 10.1177/1071100716682994
- Horisberger M, Haeni D, Henninger HB, et al. Total arthroplasty of the metatarsophalangeal joint of the hallux. *Foot Ankle Int*. 2016;37:755–765. doi: 10.1177/1071100716637901
- Мурадов М.М., Утеулиев Е.С., Мухамедкерим К.Б., и др. Пути совершенствования механизмов обеспечения медицинской помощью при эндопротезировании первого плюснефалангового сустава // *Травматология и ортопедия России*. 2020. Т. 26, № 1. С. 30–36. [Muradov MM, Uteuliyev ES, Muxamedkerim KB, et al. Ways of improvement of mechanisms of ensuring medical help in endoprosthesis of the first metatarsophalangeal joint // *Traumatology and orthopedics of Russia*. 2020;26(1):30–36. (In Russ).]

нефалангового сустава // *Вестник КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова*. 2017. № 4. С. 164–166. [Muradov MM, Uteuliyev ES, Mukhamedkerim KB, et al. Ways to improve the mechanisms of providing medical care for endoprosthesis of the first metatarsophalangeal joint. *Bulletin of KazNMU named after S.D. Asfendiyarov*. 2017;(4):164–166. (In Russ).]

28. Пахомов И.А., Кузнецов В.В., Репин А.В., и др. Эндопротезирование первого плюснефалангового сустава как альтернатива артропластической резекции по Шедде-Брандесу в комплексе лечения hallux rigidus // *Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна*. 2016. № 6. С. 86–90. [Pakhomov IA, Kuznetsov VV, Repin AV, et al. Endoprosthesis of the first metatarsophalangeal joint as an alternative to Shede-Brandes arthroplastic resection in the treatment complex hallux rigidus. *Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan*. 2016;(6):86–90. (In Russ).]

29. Кавалерский Г.М., Ченский А.Д., Сорокин А.А., Прохорова М.Ю. Эндопротезирование первого плюснефалангового сустава при hallux rigidus // *Кафедра травматологии и ортопедии*. 2014. Т. 1, № 9. С. 7–9. [Kavalersky GM, Chensky AD, Sorokin AA, Prokhorova MYu. Endoprosthesis of the first metatarsophalangeal

joint in hallux rigidus. *Department of Traumatology and Orthopedics*. 2014;1(9):7–9. (In Russ).]

30. Johnson MD, Brage ME. Total toe replacement in the United States. What is known and what is on the horizon. *Foot Ankle Clin*. 2016;21(2):249–266.

31. Карданов А.А. Основы чрескожной хирургии стопы. Москва: Медпрактика-М, 2020. 112 с. [Cardanov AA. Fundamentals of percutaneous foot surgery. Moscow: Medpraktika-M; 2020. 112 p. (In Russ).]

32. Sott AH. Minimally invasive arthrodesis of 1st metatarsophalangeal joint for hallux rigidus. *Foot Ankle Clin*. 2016;21:567–576. doi: 10.1016/j.fcl.2016.04.009

33. Токарев А.Е., Козюков В.Г., Щеколова Н.Б., Ненахова Я.В. Хирургическая тактика при деформирующем артрозе первого плюснефалангового сустава стопы у лиц пожилого возраста // *Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера*. 2019;36(1):31–34. [Tokarev AE, Kozyukov VG, Shchekolova NB, Nenakhova YaV. Surgical tactics for deforming arthrosis of the first metatarsophalangeal joint of the foot in the elderly. *Perm State Medical University named after academician E.A. Wagner*. 2019;36(1):31–34. (In Russ).]

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Айрапетов Георгий Александрович**, к.м.н., доцент;  
адрес: Российская Федерация, 355017, Ставрополь,  
ул. Мира, д. 310; e-mail: AirapetovGA@yandex.ru;  
eLibrary SPIN: 7333-6640;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7507-7772>

Соавторы:

**Воротников Александр Анатольевич**, д.м.н.,  
профессор; e-mail: VorotnikovAA@mail.ru;  
eLibrary SPIN: 4291-8443

## AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

**Georgii A. Airapetov**, Cand. Sci (Med.), Associate  
Professor; address: 310, Mira street, Stavropol, 355017,  
Russia; e-mail: AirapetovGA@yandex.ru;  
eLibrary SPIN: 7333-6640,  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7507-7772>

Co-author:

**Alexander A. Vorotnikov**; Dr. Sci. (Med.), Professor;  
e-mail: VorotnikovAA@mail.ru;  
eLibrary SPIN: 4291-8443

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СИНДРОМА ГИЙЕНА–БАРРЕ, ИНДУЦИРОВАННОГО COVID-19

© **Е.В. Ширшова, В.В. Кнауб, В.П. Баклашев**

Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий  
Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Российская Федерация

**Обоснование.** Коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, характеризуется поражением многих органов и систем организма человека. На сегодняшний день получены убедительные сведения о вовлечении различных отделов нервной системы в патологический процесс у пациентов с COVID-19. Наиболее часто описываются случаи нарушения обоняния и вкуса, а также системные поражения центральной нервной системы с общемозговой симптоматикой, такой как головная боль, астенизация, психопатологические нарушения. Одной из редких и наиболее тяжелых форм поражения периферической нервной системы при COVID-19 является синдром Гийена–Барре (Guillain-Barré syndrome, GBS), характеризующийся острой постинфекционной воспалительной полинейропатией аутоиммунной этиологии. **Описание клинического случая.** В работе представлен клинический случай GBS, индуцированного COVID-19. Заболевание дебютировало в виде вялого тетрапареза с прогрессивным течением до 21-го дня болезни. Системное введение иммуноглобулина позволило остановить прогрессию заболевания. Связь GBS с COVID-19 выявлена через месяц с момента начала заболевания, когда была диагностирована двусторонняя полисегментарная пневмония и обнаружен высокий уровень IgG к S-белку SARS-CoV-2, в 3 раза превышающий уровень IgM, что свидетельствовало о длительности заболевания не менее 3–4 нед. **Заключение.** Развитие GBS при инфицировании SARS-CoV-2 может предшествовать поражению легких. Дебют GBS в период пандемии COVID-19 требует исключения этиологической роли SARS-CoV-2 в каждом конкретном случае.

**Ключевые слова:** синдром Гийена–Барре; клинические особенности; SARS-CoV-2; новая коронавирусная инфекция; COVID-19; тромботические проявления; иммуноглобулин.

**Для цитирования:** Ширшова Е.В., Кнауб В.В., Баклашев В.П. Клинический случай синдрома Гийена–Барре, индуцированного COVID-19. *Клиническая практика*. 2021;12(2):110–118. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract72264>

Поступила 30.05.2021

Принята 27.06.2021

Опубликована 30.06.2021

### ОБОСНОВАНИЕ

Новая коронавирусная инфекция, вызываемая высокотрансмиссивным зоонозным бетакоронавирусом SARS-CoV-2, по состоянию на 16 июня 2021 года, по официальным данным, поразила более 177 млн человек во всем мире, из которых более 3,8 млн скончались. Данные по избыточной смертности в разных странах мира за 2020 год свидетельствуют о том, что реальные показатели смертности от COVID-19 намного выше [1].

Клинически COVID-19 характеризуется, прежде всего, поражением системы дыхания вследствие быстрого взаимодействия вируса с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) на клетках-мишенях — пирамидном эпителии дыхательных путей и альвеолоцитах [2]. Массивная ре-

пликация вируса в клетках-мишенях приводит к их гибели, развитию системной воспалительной реакции, продукции С-реактивного белка (СРБ) и других острофазовых белков, активации альвеолярных макрофагов, продуцирующих интерлейкины, что в сумме запускает «цитокиновый шторм» и субтотальное поражение легких [3], гиперкоагуляцию и полиорганную недостаточность [4].

Многочисленные исследования показали нейротропность и нейроинвазивность SARS-CoV-2 [5, 6]. Прямое нейротоксическое действие вируса обусловлено взаимодействием с ACE2-позитивными нейроэпителиальными клетками и ретроградным аксональным распространением вируса; существуют и другие механизмы, обеспечивающие нейротропность SARS-CoV-2, связанные, в частности, с экспрессией нейропилина-1 [7]. Наиболее ча-

## A CLINICAL CASE OF GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME INDUCED BY COVID-19

© E.V. Shirshova, V.V. Knaub, V.P. Baklaushev

Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, Moscow, Russian Federation

**Background:** The coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 is characterized by a damage to many organs and systems of the human body. To date, convincing information has been obtained about the involvement of various parts of the nervous system in the pathological process in patients with COVID-19. Among the most frequently described impairments, there are disorders of smell and taste, common disorders of the central nervous system, characterized by general cerebral symptoms, such as headache, asthenization, psychopathological disorders. One of the rare and severe forms of the peripheral nervous system damage in COVID-19 is Guillain-Barré syndrome (GBS), characterized by acute post-infectious inflammatory polyneuropathy with an autoimmune etiology. **Clinical case description.** We present a clinical case of GBS associated with COVID-19. The disease debuted as a peripheral tetraparesis with a progredient course of up to 21 days. Systemic administration of immunoglobulin stopped the disease progression. The association of GBS with COVID-19 was clarified a month after the disease onset, when bilateral polysegmental pneumonia was diagnosed, and a high level of IgG to the S-protein of SARS-CoV-2 was found, 3 times higher than the level of IgM, which indicated the duration of the disease was not less than three weeks. **Conclusion:** The GBS development upon infection with SARS-CoV-2 may precede the lung damage. The debut of GBS during the COVID-19 pandemic requires the exclusion of the SARS-CoV-2 etiological role in each case.

**Keywords:** Guillain-Barré syndrome; clinical features; SARS-CoV-2; novel coronavirus infection; COVID-19; thrombotic manifestations; immunoglobulin.

**For citation:** Shirshova EV, Knaub VV, Baklaushev VP. A Clinical Case of Guillain-Barré Syndrome Associated with COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2021;12(2):110–118. doi: <https://doi.org/10.17816/clinpract72264>

Submitted 30.05.2021

Revised 27.06.2021

Published 30.06.2021

стыми проявлениями прямого нейротоксического действия SARS-CoV-2 являются мононейропатии I, II, V, VII, IX и X пар черепно-мозговых нервов, проявляющиеся нарушением обоняния (аносмия, гипоосмия, параосмия) и вкуса (агевзия, гипогевзия, дисгевзия), реже — оптической нейропатией, прозопарезом/прозоплегией, бульбарными и вегетативными нарушениями [5].

Помимо прямого нейротоксического действия SARS-CoV-2 выделяют еще по крайней мере два патогенетических механизма поражения центральной и периферической нервной системы при COVID-19: первый связан с развитием ишемии вследствие гипоксемии и нарушением кровоснабжения центральной нервной системы (ЦНС), обусловленным коагулопатией, эндотелиальной дисфункцией и тромбозами. По такому механизму развиваются энцефалопатия критических состояний, ишемические и геморрагические поражения ЦНС. Второй механизм включает аутоиммунное поражение нервной системы, возникающее вследствие антигенной мимикрии и воспалительной ги-

перактивации клеточного и гуморального звена иммунитета. Одним из вариантов аутоиммунных осложнений COVID-19 является синдром Гийена-Барре (Guillain-Barré syndrome, GBS) [5, 8–11].

Анализ имеющихся данных о связи SARS-CoV-2 с развитием GBS позволил установить, что распространенность этого заболевания оказалась существенно более высокой среди пациентов с COVID-19, чем в популяции в целом [8]. Как показали результаты двух систематических обзоров, клинические проявления GBS у пациентов с COVID-19 возникают на 14-е сут (11–16-е сут) [9, 10]. Авторы отметили, что, хотя пациенты с COVID-19 и GBS чаще требовали лечения в условиях отделения интенсивной терапии, развитие GBS на фоне COVID-19 не сопровождалось существенным увеличением летальности [9]. У большинства пациентов GBS возникает как параинфекционное, а не постинфекционное осложнение [11].

Несмотря на имеющиеся в литературе описания клинических случаев GBS у пациентов с COVID-19, каждый такой случай представляет научно-прак-

тический интерес как с точки зрения уточнения механизмов повреждения нервной ткани при коронавирусной инфекции, так и для выработки стандартов лечения подобных осложнений. Описываемый ниже клинический случай интересен тем, что неврологические нарушения у пациента предшествовали классической симптоматике COVID-19 с двусторонней полисегментарной пневмонией и дыхательной недостаточностью.

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

### О пациенте

Пациент, мужчина в возрасте 72 лет, по профессии баянист, поступил в неврологическое отделение ФНКЦ ФМБА России 18.02.2021.

Жалобы при поступлении на слабость в ногах, руках; онемение стоп и кистей; сильнейшие боли в области ягодиц, бедер, усиливающиеся при малейшем движении, с интенсивностью по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) до 9–10 баллов («адская»); задержку мочеиспускания и стула.

*Анамнез заболевания:* заболел 07.02.2021, когда отметил онемение пальцев сначала стоп, затем кистей. С 12.02.2021 стал отмечать слабость в ногах, затруднения при ходьбе, ощущение тяжести в ногах. Повышение температуры, катаральные, диспепсические симптомы перед заболеванием пациент отрицает.

Утром 13.02.2021, сразу после сна, отметил интенсивную боль в грудном отделе позвоночника (до 8 баллов по ВАШ), нарастание слабости в ногах (не смог самостоятельно встать с постели). 13.02.2021 и 14.02.2021 трижды вызывал бригады скорой медицинской помощи: вводились лекарственные препараты с целью обезболивания.

15.02.2021 пациент был госпитализирован в больницу по месту жительства, где находился до 18.02.2021. Несмотря на сосудистую, нейрометаболическую терапию и терапию нестероидными противовоспалительными препаратами, отмечались нарастание мышечной слабости в нижних конечностях, появление слабости в верхних конечностях, усиление онемения, интенсивности боли в конечностях с постепенной полной утратой возможности самообслуживания.

18.02.2021 с помощью родственников обратился в КДЦ ФНКЦ ФМБА на консультацию к неврологу. С амбулаторного приема был направлен на экстренную госпитализацию с диагнозом синдром Гийена–Барре. В связи с высоким риском развития острой дыхательной недостаточности пациент был

помещен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

*Анамнез жизни.* Перенесенные заболевания: постоянная форма фибрилляции предсердий в течение 2,5 лет. В 2019 г. по данным электрокардиографии выставлен диагноз постинфарктного кардиосклероза неизвестного срока давности.

*Эпиданамнез:* со слов больного, коронавирусной инфекцией не болел, с больными не контактировал. При поступлении тест методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-Cov2 отрицательный. Другие инфекционные заболевания отрицает.

### Физикальная диагностика

Общее состояние средней тяжести. Телосложение нормостеническое, кожные покровы и видимые слизистые оболочки без особенностей. Температура тела 36,7°C. Система дыхания без особенностей, насыщение артериальной крови кислородом (SatO<sub>2</sub>) 99% на атмосферном воздухе, частота дыхательных движений 18/мин. Сердечные тоны приглушенные, артериальное давление (АД) 120/75 мм рт.ст., пульс 80 уд./мин, аритмичный. Живот без особенностей, перистальтика выслушивается. Нарушение мочеиспускания по типу задержки.

*Неврологический статус.* Сознание ясное. Ориентирован в месте, времени и собственной личности. Менингеальных симптомов нет. Черепно-мозговые нервы без признаков очаговой патологии.

Двигательная сфера: вялый тетрапарез; в верхних конечностях сила снижена до 2 баллов, в нижних — до 1,5 баллов. Мышечный тонус диффузно снижен в верхних и нижних конечностях. Сухожильные рефлексы с рук: карпорадиальный — не вызывается; рефлексы с двуглавой мышцы снижены. Коленные и ахилловы рефлексы не вызываются. Патологических знаков нет. Поверхностная чувствительность сохранена, мышечно-суставное чувство в дистальных отделах стоп резко снижено. Симптомы натяжения положительные с двух сторон — 25°. Паравертебральные точки, остистые отростки безболезненны. Движения, повороты в постели вызывают резкую боль в позвоночнике, конечностях. Координаторные пробы не выполняет из-за парезов.

Вегетативные расстройства: выраженный диффузный гипергидроз; периодически отмечалось снижение АД до 100/60–90/50 мм рт.ст.; тахикардия — пульс 100–110 уд./мин.

### Лабораторная и инструментальная диагностика

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма без патологических изменений. Антинейрональные антитела (IgG), лайн-блот [раздельно: амфифизин (AMPH), CV2.1, PNMA2(Ma-2/Ta), Ri(ANN A2), Hu(ANN A1)] в крови/спинномозговой жидкости — отрицательные. Антитела (IgG) к Yo-1(PCA1) — пограничный результат (+/-).

Электрокардиография: фибрилляция предсердий с частотой сокращения желудочков 71–165 уд./мин. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Эхокардиография: митральная регургитация 2-й степени. Трикуспидальная регургитация 1-й степени. Глобальная сократимость миокарда снижена. Фракция выброса 48%.

### Предварительный диагноз

G61.9 Острая воспалительная моторная аксональная полинейропатия (синдром Гийена–Барре).

### Динамика и исходы

В период с 20.02.2021 по 27.02.2021 в неврологическом статусе отмечалась отрицательная динамика — появление очаговых нарушений черепно-мозговых нервов в виде полуптоза слева; затруднение при глотании твердой пищи; нарастание слабости в конечностях (в пальцах рук сила до 0,5 баллов проксимально, дистально до 1–1,5 баллов, в нижних конечностях — проксимально до 0,5–1 балла, дистально до 1–1,5 баллов); появление болезненных парестезий в нижних и верхних конечностях; нарушение сна из-за

болевого синдрома в конечностях. Кроме того, у пациента наблюдались конфабуляции: он утверждал, что ночью ходит по палате, просит снять «цепи с рук».

20.02.2021 проведена электронейромиография (ЭНМГ): во всех обследованных нервах выявлены признаки аксонально-демиелинизирующего поражения тяжелой степени.

20.02.2021 проведена люмбальная пункция: выявлена белково-клеточная диссоциация: цитоз — 1/мкл, белок 2,7 г/л (N 0,66–0,9).

С 24.02.2021 начат курс внутривенного капельного введения иммуноглобулина человека нормального Октагам (по 0,4 г/кг, 30 г, 600,0 мл) 1 раз/день, № 5.

С 27.02.2021 наблюдалась стабилизация состояния пациента (рис. 1). В период с 03.03.2021 по 07.03.2021 в неврологическом статусе отмечена положительная динамика в виде уменьшения болевого синдрома (возникает только при движениях), уменьшения птоза слева, улучшения глотания, увеличения силы в кистях до 2–2,5 баллов, в ногах до 1,5 баллов.

07.03.2021 вновь отмечено ухудшение общего состояния пациента: появились общая слабость, одышка при разговоре, редкий кашель, снижение сатурации SpO<sub>2</sub> до 74%; температура тела оставалась в норме. В лабораторных показателях крови отмечено повышение лейкоцитов до 17,16×10<sup>9</sup>/л, СРБ до 155,8 мг/л, прокальцитонина до 4,48 нг/мл, D-димера до 1,114 мкг/мл, СОЭ до 40 мм/ч, а также снижение лимфоцитов до 0,46×10<sup>9</sup>/л. Проведена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки: выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония (рис. 2, а–в).

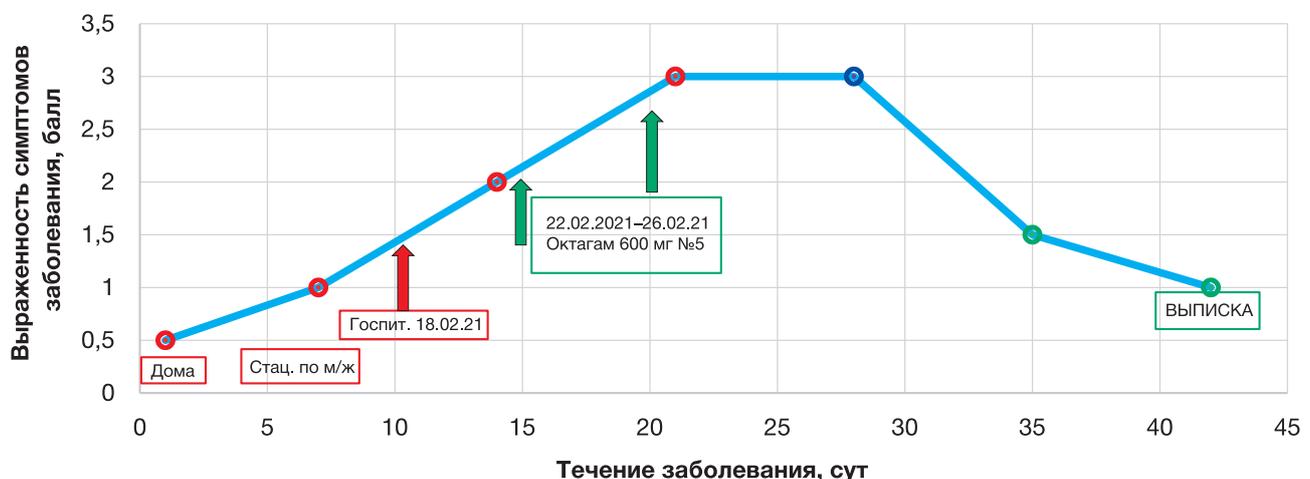
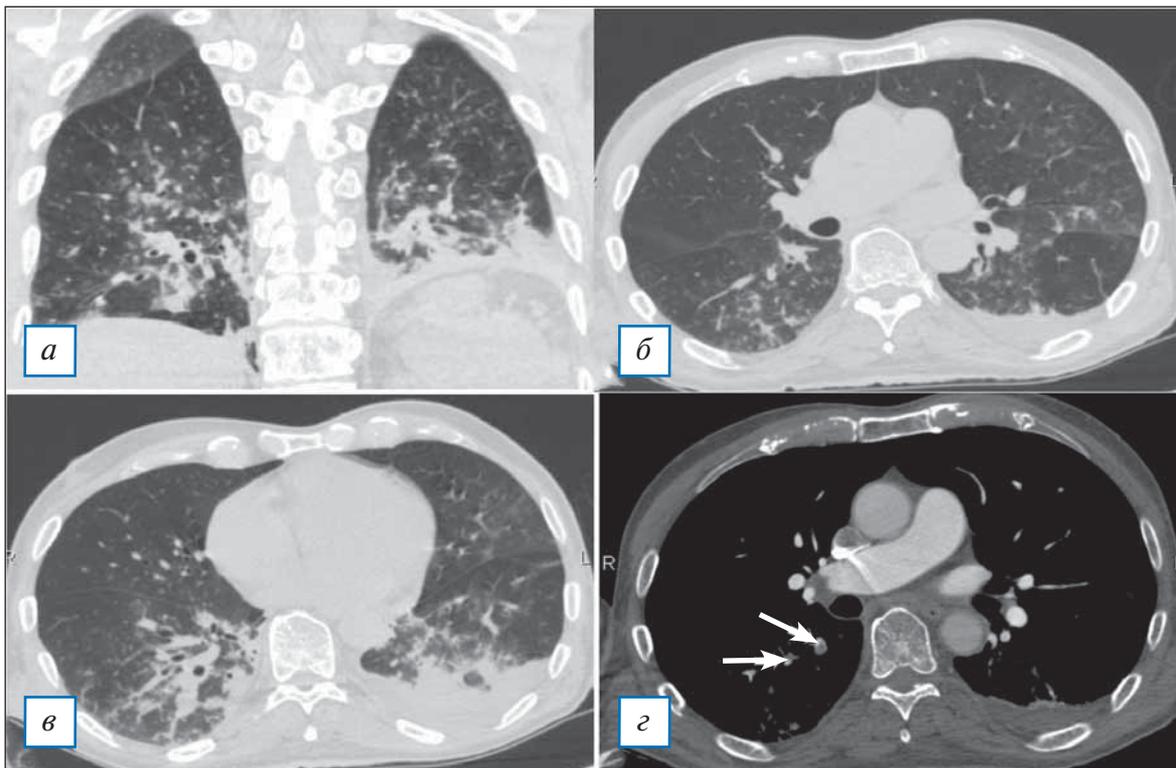


Рис. 1. Пациент, мужчина, 72 года: течение синдрома Гийена–Барре.

Fig. 1. Patient, male, 72 years old: the time course of Guillain–Barré Syndrome.



**Рис. 2.** Тот же пациент. Компьютерная томография органов грудной клетки: (а–в) — в обоих легких (в верхней доле левого легкого, в S2, S4, сегментах нижней доли правого легкого) определяются участки неоднородного снижения пневматизации легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации; (г) — ТЭЛА мелких ветвей (сегментарные ветви справа, показаны стрелками).

**Fig. 2.** The same patient. CT-scan of the chest: (a–b) — In both lungs (in the upper lobe of the left lung, in S2, S4, segments of the lower lobe of the right lung), areas of «ground glass» and consolidation are determined; (г) — Pulmonary embolism of segmental branches on the right (white arrows).

08.03.2021 выполнен повторный тест ПЦР на РНК SARS-CoV-2 — результат отрицательный; иммуноферментный анализ IgG и IgM к S-белку SARS-CoV-2 в крови — результат положительный: выявлены коэффициенты позитивности 15,2 и 3,4 соответственно.

На следующий день была проведена КТ сосудов грудной полости с контрастным усилением, которая выявила тромбоэмболию ветвей легочной артерии (рис. 2, г). Выполнено дуплексное сканирование вен нижних конечностей: выявлен тромбоз глубоких вен обеих голени в стадии начальной (слабовыраженной) реканализации без признаков флотации.

С 10.03.2021 по 20.03.2021 на фоне терапии наблюдается постепенная стабилизация состояния, боли в нижних конечностях беспокоят только при активизации, улучшилось глотание, отмечается увеличение силы в верхних конечностях за счет проксимальных отделов. Увеличение объема активных движений (может сжать и разжать, ротировать кисти, согнуть ноги в коленных суставах), исчезли конфабуляции. По лабораторным показателям от-

мечены снижение лейкоцитоза до  $6,9 \times 10^9/\text{л}$ , СРБ 7,2 мг/л, повышение количества лимфоцитов до  $1,49 \times 10^9/\text{л}$ , снижение СОЭ до 20 мм/ч, положительная динамика по КТ органов грудной полости.

В период с 20.03.2021 по 26.03.2021 отмечается значительное улучшение состояния пациента: исчезла одышка; значительно уменьшилась общая слабость; боли, парестезии в конечностях, позвоночнике не беспокоят; нормализовался сон. В неврологическом статусе: значительно уменьшился птоз слева, глотание восстановилось, увеличился объем движений при пожимании плечами, а также в верхних и нижних конечностях (может поднять руки до уровня лица, сила в кистях увеличилась до 3,5 баллов, в ногах до 3 баллов. Пациент сидит самостоятельно, занимается в зале на тренажерах.

Прогноз заболевания благоприятный.

#### Клинический диагноз

Острая воспалительная моторная аксональная полинейропатия (синдром Гийена–Барре), вы-

званная коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Вялый тетрапарез с преобладанием в ногах, выраженным болевым синдромом и нарушением функции тазовых органов, тяжелого течения. Двусторонняя полисегментарная пневмония в стадии разрешения. Осложнение: тромбоз эмболия мелких ветвей легочной артерии. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей в стадии начальной реканализации.

Характерная клинико-рентгенологическая картина (интерстициальное поражение легких с феноменами «матового стекла» и консолидации, лимфопения и повышение СРБ), а также наличие специфических IgG и IgM к S-белку SARS-CoV-2 позволили поставить диагноз COVID-19, несмотря на отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV2.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Появление неврологической симптоматики у нашего пациента предшествовало развитию двусторонней полисегментарной пневмонии. Вместе с тем обнаружение высокого уровня IgG к S-белку SARS-CoV-2, а также тот факт, что уровень IgG почти в 3 раза превышал уровень IgM (коэффициенты позитивности 15,2 и 3,4 соответственно), однозначно свидетельствовали, что на момент обследования прошло 3–4 недели с начала заболевания, т.е. дебют неврологических симптомов практически совпадает с инфицированием SARS-CoV-2. Таким образом, в данном клиническом случае мы имеем дело с GBS, индуцированным COVID-19.

Синдром Гийена–Барре (GBS) является наиболее частой причиной периферических параличей. Заболеваемость составляет в среднем 1,7 на 100 000 населения в год, примерно равна у мужчин и женщин, не имеет сезонных колебаний, чаще встречается в пожилом возрасте [12]. Примерно в 1/3 случаев пациентам с GBS требуется реанимационное пособие вплоть до искусственной вентиляции легких [13]. Смертность составляет от 2 до 12%.

В XVII столетии появились первые упоминания о периферических нейропатиях. В 1859 г. французский невролог Дж.Б. Ландри наблюдал у 10 больных восходящие параличи, включая мышцы лица и языка, при незначительных расстройствах чувствительности. Тяжелая симптоматика быстро нарастала, двое больных погибли. В дальнейшем заболевание было определено как «восходящий паралич Ландри». В 1916 г. Г. Гийен, Дж.А. Барре и А. Штроль описали осо-

бую форму первичного полирадикулоневрита у двух солдат французской армии. Заболевание имело характерную клиническую картину, и менее чем через 2 мес у них наступило выздоровление. Позднее было сделано заключение, что рассматриваемые болезни — варианты одного и того же патологического процесса, несмотря на различную тяжесть течения.

Демиелинизирующая природа заболевания была доказана в 1950-е годы, но в отдельных случаях имело место аксональное поражение, что позволило выделить две основные формы заболевания — демиелинизирующую (наиболее распространенную) и аксональную (более редкий вариант) [14]. При демиелинизирующем варианте заболевания страдают миелиновые оболочки аксонов, наблюдается демиелинизация без вовлечения осевых цилиндров аксонов, в связи с чем снижается скорость проведения по нервному волокну с развитием пареза. Демиелинизирующий вариант характерен для классического синдрома Гийена–Барре.

Основным клиническим проявлением заболевания является нарастающий в течение нескольких дней или недель (в среднем 7–15 дней) относительно симметричный вялый тетрапарез: слабость в руках и ногах с низким мышечным тонусом и снижением/выпадением сухожильных рефлексов, нарушением глубокой чувствительности. Вначале чаще вовлекаются проксимальные отделы ног, что проявляется затруднением при подъеме по лестнице или вставании со стула, лишь через несколько часов или дней вовлекаются руки — «восходящий паралич». Развиваются мышечная гипотония и гипотрофии (в позднем периоде).

Заболевание может быстро (в течение нескольких часов) привести к параличу дыхательных мышц. Вегетативные нарушения в остром периоде возникают более чем в половине случаев заболевания и нередко являются причиной летального исхода; наблюдаются нарушение потоотделения, парез кишечника, повышение или падение АД, ортостатическая гипотензия, тахикардия или брадикардия, суправентрикулярные, вентрикулярные аритмии, остановка сердца [14]. Часто возникает болевой синдром в конечностях, позвоночнике. Боль может выступать как первым симптомом, так и наблюдаться в позднем периоде заболевания.

Значительно реже наблюдается аксональный вариант поражения, протекающий тяжелее, при ко-

тором развивается дегенерация осевых цилиндров аксонов валлеровского типа, как правило, с развитием грубого пареза или паралича. При аксональном варианте аутоиммунной атаки подвергаются в первую очередь антигены аксонов периферических нервов, а в крови часто обнаруживается высокий титр GM1-антител [13].

Помимо типичных форм GBS встречаются атипичные формы заболевания. Одним из них является синдром Миллера–Фишера, который проявляется офтальмоплегией с вовлечением наружных, реже внутренних мышц глаза, моторной атаксией — нарушением походки и атаксией мышц туловища. Встречается в 5% случаев синдрома Гийена–Барре.

Сенсорная форма GBS проявляется только расстройствами чувствительности и выпадением сухожильных рефлексов, часто с болевым синдромом. Острая моторно-сенсорная аксональная полинейропатия характеризуется преимущественно двигательными и минимальными чувствительными расстройствами. Острая пандизавтономия — это изолированная вегетативная дисфункция без других симптомов GBS. Фаринго-цервико-брахиальный вариант GBS проявляется бульбарным синдромом, слабостью мышц шеи; снижение сухожильных рефлексов и нарушение чувствительности выявляется, как правило, только на верхних конечностях [14]. GBS с поражением черепно-мозговых нервов чаще проявляется парезом мышц глазного яблока или лицевого нерва.

Основным методом диагностики, подтверждающим диагноз GBS, является ЭНМГ, которая позволяет выявить периферический характер поражения, а также дифференцировать демиелинизирующий и аксональный варианты заболевания. При демиелинизирующем варианте заболевание характеризуется снижением амплитуды M-ответа на фоне признаков демиелинизации нервных волокон — снижения скорости проведения по двигательным волокнам более чем на 10% от нормальной, удлинения дистальной латенции, частичных блоков проведения. При аксональном варианте снижение амплитуды M-ответа выявляется на фоне нормальной скорости проведения по двигательным волокнам (либо снижения скорости, но не более чем на 10%), нормальной величины дистальной латенции и F-ответа [15]. Кроме ЭНМГ, диагностическое значение имеет исследование спинномозговой жидкости: начиная со 2-й нед. выявляется белково-клеточная диссоциация при нормальном или слегка повышенном цитозе (не более 50 кл./мкл)

[13, 16]. Понимание аутоиммунной природы дало импульс к применению специфической терапии при GBS — плазмафереза и иммунотерапии. Результаты мультицентровых исследований показали, что иммунотерапия препаратами иммуноглобулинов класса G эффективна для лечения GBS [9].

Данные об особенностях течения COVID-19 показывают широкую распространенность неврологической симптоматики: более 30% пациентов имеют головокружения, головные боли, нарушения чувствительности запахов и миалгии [8]. В период пандемии инфекции COVID-19 в литературе появились сообщения о пациентах с GBS. В апреле 2020 г. в журнале *Lancet* был описан первый случай синдрома Гийена–Барре, ассоциированного с COVID-19, у 61-летней женщины, которая обратилась к врачу с жалобами на нарастающую слабость в ногах и руках. Через 8 дней у нее повысилась температура, по КТ легких была выявлена пневмония, а при ПЦР-диагностике — обнаружена РНК SARS-CoV-2 [17]. Имеются также описания вариантов GBS с поражением глазодвигательной иннервации — синдром Миллера–Фишера, ассоциированный с COVID-19 [5, 18].

GBS, ассоциированный с COVID-19, не имеет каких-либо характерных клинических особенностей по сравнению с GBS другой этиологии [19]. Согласно современным представлениям, патогенез GBS обусловлен перекрестным реагированием активированных воспалением иммунных клеток с компонентами периферических нервов по механизму молекулярной мимикрии [20]. Иммунный ответ может быть направлен на антигены миелина или другие аксональные антигены периферических нервов, что приводит к развитию демиелинизирующей или аксональной формы GBS [21]. Вероятно, при SARS-CoV-2-индуцированном GBS имеет место такой же патогенез, учитывая сроки развития данного состояния (обычно после 10-го дня от начала COVID-19) и отсутствие РНК возбудителя в ликворе пациентов [22]. Быстрое развитие заболевания в случае нашего пациента, совпадающее с началом репликации вируса, вероятно, свидетельствует о его преморбидных особенностях и наличии скрытой аутосенсibilизации, при которой инфицирование SARS-CoV-2 явилось триггером, запустившим симптомную фазу заболевания.

### Ограничения

Ограничением данного клинического случая является отсутствие ПЦР-подтверждения инфици-

рования SARS-CoV-2. К недостатку обследования нашего пациента также можно отнести отсутствие тестов на антитела к ганглиозидам и исследования ликвора на РНК SARS-CoV-2.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В приведенном клиническом наблюдении имел место синдром Гийена–Барре, развившийся в результате инфицирования вирусом COVID-19. Это подтверждается как клиническими данными, характерными для GBS, так и лабораторно-инструментальными (белково-клеточная диссоциация в ликворе, ЭНМГ-признаки аксонально-демиелинизирующего поражения) исследованиями. COVID-19 был подтвержден рентгенологически (полисегментарная пневмония) и клинико-лабораторно (положительные IgG и IgM к S-белку SARS-CoV-2, лимфопения, повышение СРБ, коагулопатия, развитие тромбозомболических осложнений). Соотношение IgG/IgM позволило сделать вывод, что развитие неврологических осложнений практически совпало с инфицированием и началом репликации вируса, что, возможно, свидетельствует о наличии у пациента преморбидных особенностей, обусловивших быстрое развитие воспалительной демиелинизации.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** Ширшова Е.В., Кнауб В.В. — ведение пациента, написание рукописи; Баклаушев В.П. — общая концепция статьи, редактирование рукописи. Авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Author contribution.** Shirshova E.V., Knaub V.V. — patient management, manuscript writing; Baklaushhev V.P. — general concept, manuscript editing. The authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Работа выполнена на средства государственного задания по науке ФГБУ ФНКЦ ФМБА России.

**Funding source.** The study was funded by the Federal Research Clinical Center of Specialized Medical

Care and Medical Technologies of the Federal Medical Biological Agency of Russia.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанного с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Информированное согласие.** От пациента получено добровольное информированное согласие на публикацию анонимизированных сведений о его заболевании, результатов обследования и лечения.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Vestergaard LS, Nielsen J, Richter L et al.; ECDC Public Health Emergency Team for COVID-19, Krause TG, Mølbak K. Excess all-cause mortality during the COVID-19 pandemic in Europe — preliminary pooled estimates from the EuroMOMO network, March to April 2020. *Euro Surveill.* 2020;25(26):2001214. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.26.2001214
2. Baklaushev VP, Kulemzin SV, Gorchakov AA, et al. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(1):7–20. (In Russ). doi: 10.17816/clinpract26339
3. Zabozaev FG, Kravchenko EV, Gallyamova AR, Letunovskiy NN. Pulmonary pathology of the new coronavirus disease (Covid-19). The preliminary analysis of post-mortem findings. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):21–37. doi: 10.17816/clinpract34849
4. Klypa TV, Bychinin MV, Mandel IA, et al. Clinical characteristics of patients admitted to an ICU with COVID-19, predictors of the severe disease. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2):6–20. doi: 10.17816/clinpract34182
5. Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushev VP. The nervous system damage in COVID-19. *Journal of Clinical Practice.* 2020;11(2). doi: 10.17816/clinpract34851
6. Камчатов П.П., Евзельман М.А., Чугунов А.В. Поражение периферической нервной системы при коронавирусной инфекции COVID-19 // ПМЖ. 2021. № 5. С. 30–31. [Kamchatov PR, Evzelman MA, Chugunov AV. Lesion of the peripheral nervous system in coronavirus infection COVID-19. *RMJ.* 2021;(5):30–31. (In Russ).]
7. Cantuti-Castelvetri L, Ojha R, Pedro LD, et al. Neuro-pilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity. *Science.* 2020;370(6518):56–86. doi: 10.1126/science.abd2985
8. Fragiell M, Miró Ò, Llorens P, et al. Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barré in Covid-19. *Ann Neurol.* 2020. doi: 10.1002/ana.25987
9. Rinaldi S. Coronavirus Disease 2019 and the risk of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 2021;89(4):846. doi: 10.1002/ana.26011
10. Hasan I, Saif-Ur-Rahman KM, Hayat S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: a systematic review and individual participant data metaanalysis. *J Peripher Nerv Syst.* 2020;25:335–343.
11. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2574–2576. doi: 10.1056/NEJMc2009191
12. Keddie S, Pakpoor J, Mouselle C, et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19

and Guillain-Barré syndrome. *Brain*. 2020;awaa433. doi: 10.1093/brain/awaa433

13. Leonhard SE, Mandarakas MR, Gondim FA, et al. Diagnosis and management of Guillain-Barre syndrome in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(11):671–683. doi: 10.1038/s41582-019-0250-9

14. Левин О.С. Полинейропатии. Москва: Мед. информ. агентство, 2011. С. 49–97. [Levin OS. Polyneuropathy. Moscow: Med. inform. Agency; 2011. P. 49-97. (In Russ).]

15. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Пирадов М.А., и др. Электрофизиологические критерии прогноза при синдроме Гийена–Барре // Нервно-мышечные болезни. 2012. № 3. С. 33. [Grishina DA, Suponeva NA, Piradov MA, et al. Electrophysiological prognosis criteria for Guillain-Barre syndrome. *Neuromuscular Diseases*. 2012;(3):33. (In Russ).]

16. Пирадов М.А., Супонева Н.А. Синдром Гийена–Барре: диагностика и лечение. Москва: Мед. информ. агентство, 2011. С. 10–37. [Piradov MA, Suponeva NA. Guillain-Barre syndrome: diagnosis and treatment. Moscow: Med. inform. agency, 2011. P. 10–37. (In Russ).]

17. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol*. 2020;19(5):383–384. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30109-5

18. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. Miller-Fisher syndrome and polyneuritis Cranialis in COVID-19. *Neurology*. 2020;10.1212/WNL.0000000000009619. doi: 10.1212/WNL.0000000000009619

19. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, et al. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020;62(4):485–491. doi: 10.1002/mus.27024

20. Malek E, Salameh J. Guillain-Barre syndrome. *Semin Neurol*. 2019;39:589–595. doi: 10.1055/s-0039-1693005

21. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet*. 2016;388(10045):717–727. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00339-1

22. Caress JB, Castoro RJ, Simmons Z, et al. COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome: the early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020;62(4):485–491. doi: 10.1002/mus.27024

## ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

**Ширшова Елена Вениаминовна**, д.м.н.;  
адрес: Российская Федерация, 115682, Москва,  
Ореховый бульвар, д. 28;  
e-mail: shirshova.ev@fnkc-fmba.ru; eLibrary SPIN: 7491-0434;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-5424>

Соавторы:

**Кнауб Владимир Владимирович**;  
e-mail: knaub.vladimir.v@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1688-3923>

**Баклашев Владимир Павлович**, д.м.н.;  
e-mail: serpoff@gmail.com; eLibrary SPIN: 3968-2971;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>

## AUTHORS INFO

The author responsible for the correspondence:

**Elena V. Shirshova**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
address: 28, Orekhovy blvd, Moscow, 115682, Russia;  
e-mail: shirshova.ev@fnkc-fmba.ru;  
eLibrary SPIN: 7491-0434;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3557-5424>

Co-authors:

**Vladimir V. Knaub**;  
e-mail: knaub.vladimir.v@gmail.com;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1688-3923>

**Vladimir P. Baklaushev**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
e-mail: serpoff@gmail.com; eLibrary SPIN: 3968-2971;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1039-4245>