

ISSN 2413-4864

Acta medica Eurasica

Медицинский вестник Евразии

№ 3 2021

Научный журнал

Основан в июле 2015 г.

Учредитель:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»

Главный редактор

Голенков Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Заместитель главного редактора

Диомидова Валентина Николаевна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Члены редакционной коллегии

Алексеева Ольга Поликарповна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Атдурев Вагиф Ахмедович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Нижний Новгород)

Балькова Лариса Александровна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Саранск)

Волков Владимир Егорович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Гилязева Виктория Викторовна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Гунин Андрей Германович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Денисова Тамара Геннадьевна, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Долгов Игорь Юрьевич, доктор медицинских наук (Россия, Чебоксары)

Енкоян Константин Борисович, доктор биологических наук, профессор (Армения, Ереван)

Иванова Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Карзакова Луиза Михайловна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Козлов Вадим Авернирович, доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Лазебник Леонид Борисович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Мартьянов Анатолий Иванович, действительный член (академик) РАН, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Московский Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Мухамеджанова Любовь Рустемовна, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Казань)

Николаев Николай Станиславович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Павлова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Паштаев Николай Петрович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Пыков Михаил Иванович, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Москва)

Родионов Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Сапожников Сергей Павлович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Чебоксары)

Сергеев Валерий Николаевич, доктор медицинских наук (Россия, Москва)

Стручко Глеб Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор (Россия, Чебоксары)

Тарасова Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Сургут)

Трухан Дмитрий Иванович, доктор медицинских наук, доцент (Россия, Омск)

Фазылов Акрам Акмалович, доктор медицинских наук, профессор (Узбекистан, Ташкент)

Фанарджян Рубен Викторович, доктор медицинских наук, профессор (Армения, Ереван)

Ответственный секретарь

Н.И. Завгородняя

Адрес редакции: 428015, Чебоксары, Московский пр., 15,
тел. (8352) 45-20-96, 58-33-63 (доб. 2030)
e-mail: vestnik210@mail.ru
<http://acta-medica-eurasica.ru>

БЫСТРОЕ ОБРАЗОВАНИЕ АМИЛОИДА И ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ ПРИ COVID-19 (краткий обзор литературы)

Ключевые слова: COVID-19, амилоид, гемокоагуляция, фактор XII, тромбоз, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Течение COVID-19 у больных нередко осложняется гиперкоагуляцией и тромбозами магистральных сосудов. Как оказалось, вакцинирование против COVID-19 препаратом ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) у ряда пациентов также вызвало тромбоцитопению и тромбообразование в нетипичных (церебральный венозный синус, воротная, чревная, печеночная вены) и типичных (глубокие вены бедра и голени, тромбозы легочной артерии, острые артериальные тромбозы) местах. А использование мРНК вакцины (Moderna и Pfizer) иногда сопровождалось тромбоцитопенией и кровотечением, но без образования тромбов. Это обстоятельство послужило поводом для поиска механизмов тромбообразования при использовании ранее никогда не применявшихся вакцин, разработанных против COVID-19.

Цель публикации – информирование врачебной общественности о механизмах тромбообразования при COVID-19; обсуждение возможных патогенетических путей быстрого образования амилоида и амилоидогенной стимуляции системы коагуляционного гемостаза.

В единственном завершеном на настоящий момент исследовании представлены сведения о запуске спайк-белком капсида вируса COVID-19 быстрого формирования амилоида с образованием плотных крупных фибриновых сгустков в цельной крови как здоровых людей, так и у находившихся в остром периоде заболевания COVID-19. Авторы, обнаружив факт прямого влияния спайк-белка на формирование тромбов, тем не менее не исследовали возможные патогенетические пути запуска тромбообразования спайк-белком. Поскольку авторы прямо указали на роль быстрого образования амилоида в запуске коагуляции, механизм которого неизвестен практикующим специалистам, имеет смысл обсудить вопросы быстрого образования амилоида в сосудистом русле и роли амилоида как фактора запуска коагуляционного гемостаза. Обсуждаемая публикация подтверждается ранее проведенными исследованиями других авторов о влиянии β -амилоида и АА-амилоида на процессы образования тромбов при болезни Альцгеймера и системных амилоидозах. На основании изученных литературных источников нами высказано предположение, что у какой-то части больных, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, в последующем может развиться системный амилоидоз.

Введение. COVID-19 часто сопровождается клинически значимыми тромбозами, в том числе тромбозом легочной артерии, частота которой в 3,4 раза выше у больных COVID-19, чем у пациентов с заболеваниями, тяжесть которых аналогична [25]. По этой причине тема активно обсуждается в ряде научных статей [4–6]. Из данных этих статей следует, что основной причиной тромботических осложнений при COVID-19 являются диссеминированное внутрисосудистое свертывание, тромботическая микроангиопатия и гепарин-индуцированная тромбоцитопения. В большинстве случаев наблюдается удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, что является свидетельством снижения активности фактора Хагемана (FXII).

Ситуация с тромбозами усугубилась тем, что вакцинирование против COVID-19 препаратом ChAdOx1 nCoV-19 – векторная вакцина, основанная на аденовирусе шимпанзе вида E, взаимодействующий с рецептором CAR – химерным рецептором антигена (AstraZeneca) – у ряда пациентов (в общей сложности 242 зарегистрированных случая [22]) вызвало тромбоцитопению и тромбообразование в нетипичных (церебральный венозный синус, воротная, чревная, печеночная вены) и типичных (глубокие вены бедра и голени, тромбоз легочной артерии, острые артериальные тромбозы) местах. Использование мРНК вакцины (Moderna и Pfizer) иногда сопровождалось тромбоцитопенией и кровотечением, но без образования тромбов. Почти у каждого пациента был обнаружен высокий уровень антител к тромбоцитарному фактору 4 (PF4) [9]. Это обстоятельство послужило поводом для поиска механизмов тромбообразования при использовании ранее никогда не применявшихся вакцин, разработанных против COVID-19. В единственном завершённом на настоящий момент исследовании представлены сведения о запуске спайк-белком капсида вируса COVID-19 быстрого формирования амилоида с образованием плотных крупных фибриновых сгустков в цельной крови как здоровых, так и перенесших заболевание COVID-19 людей.

Вновь обнаруживаемые факты при изучении патогенеза этой инфекции выявляют ранее неизвестные молекулярные механизмы повреждения и поощряют к экстренному осмыслению и обсуждению новой информации.

Цель публикации – информирование врачебной общественности о механизмах тромбообразования при COVID-19; обсуждение возможных патогенетических путей быстрого образования амилоида и амилоидогенной стимуляционной системы коагуляционного гемостаза.

Амилоид как контактная поверхность в процессе образования тромба. В пока единственной работе обнаружена, на наш взгляд, сенсационная связь взаимодействия спайк-белка капсида вируса COVID-19 на процесс одновременного образования тромбов и амилоида в цельной крови здоровых и перенесших COVID-19 людей [16]. Донорами цельной крови были выбраны предварительно обследованные относительно здоровые добровольцы без вредных привычек и заболеваний вен – трое мужчин и восемь женщин, средний возраст $43,4 \pm 11,7$ года. Трое доноров – 1 мужчина, 2 женщины, средний возраст $71,0 \pm 14,1$ года – сдали кровь в остром периоде COVID-19 при поступлении в стационар в состоянии средней и тяжелой степени течения болезни. Все образцы крови после добавления антикоагулянта были подвергнуты удалению эритроцитов путем центрифугирования. После этого в образцы вносили тромбин, а в часть образцов – еще и очищенный препарат спайк-белка. После этих манипуляций наблюдали образование фибриновых сгустков на стекле и в проточной микрофлюидной камере. Процесс образования тромбов контролировали визуально с помощью световой и флуоресцентной микроскопии в присутствии флуоресцентного маркера амилоида тиофлавина Т. Кроме того, образовавшиеся сгустки были исследованы с помощью электронной микроскопии, протеомного анализа, масс-спектрометрии. В донорской крови здоровых людей после внесения в нее спайк-белка и в крови больных COVID-19 без добавления спайк-белка авторы во всех случаях наблюдали быстрое образование крупных плотных фибриновых сгустков, содержащих большое количество амилоидные фибриллы, далеко выходящих за пределы сгустка. Амилоидная природа фибрилл была доказана наблюдением зеленого свечения тиофлавина Т,

характерной для амилоида электронно-микроскопической морфологией фибрилл, а также методами масс-спектрометрии и протеомного анализа аминокислотного состава фибрилл. Авторы утверждают, что инициатором тромбообразования в их эксперименте являлся амилоид, выполняющий роль поверхности контакта.

Что в этом необычного и сенсационного? Амилоидогенез *a priori* считается медленным процессом фибриллообразования в тканях из белков предшественников, постепенно (годы) приводящим к значительному нарушению функции органов, в которых идет процесс накопления амилоида, и последующей гибели организма вследствие органной недостаточности. Между тем еще в XIX в. было обнаружено быстрое, в течение одного часа, образование амилоида при введении кремниевой кислоты в кровотоки крысы [12]. В качестве примера быстрого образования амилоидной конформации можно привести WW домены белка FBP28 мышей. Этот домен, содержащий от 40 до 45 аминокислотных остатков, подвергается очень быстрой конформационной перестройке в амилоидную конформацию, судя по представленным в публикации графикам рассеяния света – процесс образования трехцепочечного антипараллельного листа завершается примерно за 50 мин. Скорость образования амилоидной конформации зависела от ионной силы среды и концентрации WW домена [14]. У человека в настоящее время идентифицировано 98 WW доменов, несколько различающихся входящими в их состав аминокислотами, но в них всегда присутствуют два триптофана (буквенный код W), расположенных друг от друга на расстоянии 20–22 аминокислотных остатка [28]. В некоторых сигнальных белках WW домен может повторяться до 4 раз и все эти белки могут быть потенциально амилоидогенными. Поскольку перестановки аминокислот в искусственно синтезируемых WW доменах меняют кинетику формирования амилоидной укладки, вплоть до исчезновения способности образовывать β -лист [14], видимо, не все из 98 известных вариантов WW доменов могут быть амилоидогенными, но от большинства из них этого следует ожидать. Поэтому имеющая классификация из более 30 известных в настоящее время амилоидогенных белков [27], очевидно, пополнится новыми белками.

Почему амилоид может оказывать существенное влияние на тромбообразование? В крови одновременно может присутствовать очень большое число протофиламентов амилоида [21], которые в подходящих условиях (изменение ионной силы среды, например, [3]) могут агрегировать в амилоидные фибриллы как линейно, так и экспоненциально – без лаг-периода [13]. Ускорение процесса амилоидогенеза в крови может быть связано с тем, что фибриллы могут представлять собой каталитическую поверхность для образования новых амилоидных фибрилл из протофибрилл [21].

Почему спайк-белок может вызвать амилоидообразование? Спайк-белок SARS-CoV S1-CTD состоит из однослойного пятицепочечного β -листа, а это – амилоидная конформация [19]. Поскольку белки-прекурсоры амилоида должны пройти конформационную перестройку амилоидной последовательности из состояния α -спирали в β -лист – процесс, запускаемый как изменением ионного микроокружения, так и в результате матричного взаимодействия с амилоидным β -листом – спайк-белок вируса SARS-CoV может сыграть роль матрицы. Еще один возможный механизм – свободный спайк-белок может выполнить роль затравки для быстрой агрегации протофиламентов амилоида в фибриллы амилоида, как это описано выше.

Каким образом амилоид может участвовать в активации свертывания крови? Кроме того, что амилоид может выполнять роль поверхности контакта, он еще и взаимодействует с Факторами XII и XIII плазмы. Роль связывания с β -амилоидом Фактора XIIa в тромботическом поражении сосудов головного мозга при болезни Альцгеймера показана в ряде работ [10, 30]. Тяжесть тромботического поражения сосудов при болезни Альцгеймера зависит в том числе от структурных перестроек гена белка-предшественника β -амилоида [8]. Установлено, что Фактор XII активируется неправильно свернутыми белковыми агрегатами, образованными денатурацией или поверхностной адсорбцией, что, в частности, активирует калликреин-кининовую систему без индуцирования коагуляции. По этой причине именно Фактор XII, а не Фактор XI, активируется с образованием калликреина в крови больных с системным амилоидозом [21]. Взаимодействие β -амилоида с фибриногеном и фактором XII было подтверждено позднее [7].

Тромбоциты, по-видимому, могут накапливать β -амилоид. В частности, такое явление наблюдается при болезни Альцгеймера [20]. По этой причине амилоид может обнаруживаться в тромбах у больных с амилоидозами, но даже если такое исследование будет проведено, исследователь скорее предположит, что в тромб попал свободный амилоид из плазмы крови, но не содержащийся в тромбоцитах, и не сделает предположение, что амилоид принимал непосредственное участие в образовании тромба.

Прямой поиск в PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) по ключевым словам «amyloid blood coagulation» выдал 330 ссылок, большая часть из которых оказалась не связанной с поисковым запросом. Тем не менее ряд публикаций оказался очень интересным. Так было установлено, что Фактор XIIIa, кроме того, что взаимодействует с тромбоцитами, тромбоцитарными белками и фибрином, ковалентно сшивает амилоидный олигомер A β 40 в димеры [17], а это есть процесс образования амилоидных протофиламентов.

Амилоид в фибриновых тромбах был обнаружен в том числе при коагулопатиях у больных сахарным диабетом второго типа [18, 23]. Амилоидную конформацию может принимать и фибрин [7], напоминаем, что фибриноген α является амилоидогенным белком [26]. Аналогично β -амилоиду с фибрином связывается AA-амилоид. При этом фибрин ускоряет процесс амилоидообразования из белка предшественника [24]. Как и β -амилоид, AA-амилоид связывается с фактором XIIIa и фибрином [11]. Показано, что у больных с AA-амилоидозом склонность к венозным тромбозам коррелирует с концентрацией AA-амилоида в сыворотке крови [15].

Таким образом, и β -амилоид, и AA-амилоид, взаимодействуя с Фактором XII, являются контактными активаторами системы коагуляционного гемостаза. Возвращаясь к основной теме обзора – связи амилоидогенеза с тромбозами при COVID-19, следует отметить, что такие белки острой фазы воспаления, как С-реактивный белок, ферритин, сывороточный амилоид А и прокальцитонин, были выявлены как чувствительные маркеры острой фазы COVID-19 [29]. Ранее одним из авторов этой публикации был сделан совместный вывод о том, что рутинные клинические лабораторные исследования (цитология и биохимия) не отражают тяжести течения COVID-19 и требуется поиск ряда более информативных и предиктивных маркеров [1]. Поскольку тяжесть заболевания COVID-19, по-видимому, связана с присутствием в крови не столько самих вирусных тел, сколько свободных спайк-белков, отделяемых путем протеолиза

после проникновения вируса в клетку [19], а косвенным, но чувствительным маркером накопления в плазме спайк-белков является амилоид, необходимо внедрение в лабораторную практику эффективных методик количественного обнаружения или спайк-белков непосредственно, и/или амилоида. Также из анализа публикации L.M. Grobbelaar et al. (2021) следует печальный вывод – для многих переболевших COVID-19, особенно в тяжелой форме, по-видимому, еще ничего не кончилось. Поскольку амилоид, однажды образовавшись, имеет тенденцию к самообразованию и накоплению и редко подвергается амилоидоклазии, а как реализуется этот процесс, мы не знаем, то в ближайшие пять лет следует ожидать значительного увеличения числа случаев системного амилоидоза в группе лиц, переболевших COVID-19, в то время как качественного мониторинга амилоидной проблемы как системы государственного контроля не существует [2].

Проведенный анализ литературы позволяет сделать еще одно предположение. Все-таки тромбозы при COVID-19 наблюдаются не у всех больных. В группах больных с тяжелым течением COVID-19 либо умерших от этой патологии различные венозные и артериальные тромбозы встречались с частотой от 20 до 30% [4–6]. Поскольку при образовании тромбов при COVID-19 наблюдается тромбоцитопения и это оказалось похожим на гепарин индуцированную тромбоцитопению, но ею не является [4–6], допустимо предположить, что у всех этих людей или значительной части их был врожденный дефицит активности протеина С – фактора свертывания крови, регулирующего фибринолиз. Дефицит активности протеина С является основной причиной венозных тромбозов с последующим развитием тромбозов. Дефицит активности протеина С, как возможный фактор патогенеза тромбозов при COVID-19, пока не стал объектом внимания исследователей.

Выводы. Проведенный анализ литературных данных позволяет сделать предположение, что течение COVID-19 сопровождается быстрым амилоидогенезом, который может привести в будущем к развитию системного амилоидоза у некоторой части выживших больных.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Исмаилов Д.Д., Исаев Т.А., Шустов С.Б., Свёклина Т.С., Козлов В.А. Сравнительный анализ лабораторных данных пациентов, страдающих пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, и бактериальной пневмонией // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2020. № 4(72). С. 53–59.
2. Козлов В.А., Сапожников С.П., Голенков А.В. Эпидемиология амилоидоза (преобладание этиологического мышления) // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2021. Т. 65, № 2. С. 94–108. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.94-108.
3. Козлов В.А., Сапожников С.П., Шептухина А.И., Голенков А.В. Сравнительный анализ различных моделей амилоидоза // Вестник Российской академии медицинских наук. 2015. Т. 70, № 1. С. 5–11. DOI: 10.15690/vramn.v70i1.1225.
4. Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линьковас Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51, № 4. С. 51–63. DOI: 10.31857/S0301179820040037.
5. Лобастов К.В., Счастливец И.В., Порембская О.Я., Дженина О.В., Барганджия А.Б., Цалпин С.Н. COVID-19-ассоциированная коагулопатия: обзор современных рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике // Амбулаторная хирургия. 2020. № 3–4. С. 36–51. DOI: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51.
6. Явелов И.С., Драпкина О.М. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антиромботической терапии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020. Т. 19, № 3. С. 310–318. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2571.
7. Ahn H.J., Chen Z.L., Zamolodchikov D., Norris E.H., Strickland S. Interactions of β -amyloid peptide with fibrinogen and coagulation factor XII may contribute to Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Hematol.*, 2017, vol. 24, no. 5, pp. 427–431. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000368.

8. *Cajamarca S.A., Norris E.H., van der Weerd L., Strickland S., Ahn H.J.* Cerebral amyloid angiopathy-linked β -amyloid mutations promote cerebral fibrin deposits via increased binding affinity for fibrinogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020, vol. 117, no. 25, pp. 14482–14492. DOI: 10.1073/pnas.1921-327117.

9. *Cines D.B., Bussel J.B.* SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 384, no. 23, pp. 2254–2256. DOI: 10.1056/NEJMe2106315.

10. *Cortes-Canteli M., Zamolodchikov D., Ahn H.J., Strickland S., Norris E.H.* Fibrinogen and altered hemostasis in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2012, vol. 32, no. 3, pp. 599–608. DOI: 10.3233/JAD-2012-120820.

11. *De Jager M., Boot M.V., Bol J.G., Brevé J.J., Jongenelen C.A., Drukarch B., Wilhelmus M.M.* The blood clotting Factor XIIIa forms unique complexes with amyloid-beta ($A\beta$) and colocalizes with deposited $A\beta$ in cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2016, vol. 42, no. 3, pp. 255–272. DOI: 10.1111/nan.12244.

12. *Domagk G.* Untersuchungen über die Bedeutung des retikuloendothelial Systems für die Entstehung d. Amyloids. *Virchows Archiv. B. CCLIII.*, 1924, vol. 253, pp. 594–638.

13. *Dovidchenko N.V., Finkelstein A.V., Galzitskaya O.V.* How to determine the size of folding nuclei of protofibrils from the concentration dependence of the rate and lag-time of aggregation. I. Modeling the amyloid protofibril formation. *J. Phys. Chem. B*, 2014, vol. 118, no. 5, pp. 1189–1197. DOI: 10.1021/jp4083294.

14. *Ferguson N., Berriman J., Petrovich M., Sharpe T.D., Finch J.T., Fersht A.R.* Rapid amyloid fiber formation from the fast-folding WW domain FBP28. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100, no. 17, pp. 9814–9819. DOI: 10.1073/pnas.1333907100.

15. *Fernández J.A., Deguchi H., Elias D.J., Griffin J.H.* Serum amyloid A4 is a procoagulant apolipoprotein that it is elevated in venous thrombosis patients. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2019, vol. 4, no. 2, pp. 217–223. DOI: 10.1002/rth2.12291.

16. *Grobbelaar L.M., Venter C., Vlok M., Ngoepe M., Laubscher G.J., Lourens P.J., Steenkamp J., Kell D.B., Pretorius E.* SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19. *medRxiv* 2021.03.05.21252960; DOI: 10.1101/2021.03.05.21252960.

17. *Hur W.S., Mazinani N., Lu X.J.D., Yefet L.S., Byrnes J.R., Ho L., Yeon J.H., Filipenko S., Wolberg A.S., Jefferies W.A., Kastrup C.J.* Coagulation factor XIIIa cross-links amyloid β into dimers and oligomers and to blood proteins. *J. Biol. Chem.*, 2019, vol. 294, no. 2, pp. 390–396. DOI: 10.1074/jbc.RA118.005352.

18. *Kitamura Y., Usami R., Ichihara S., Kida H., Satoh M., Tomimoto H., Murata M., Oikawa S.* Plasma protein profiling for potential biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurol. Res.*, 2017, vol. 39, no. 3, pp. 231–238. DOI: 10.1080/01616412.2017.1281195.

19. *Li F.* Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev. Virol.*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 237–261. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.

20. *Li Q.X., Whyte S., Tanner J.E., Evin G., Beyreuther K., Masters C.L.* Secretion of Alzheimer's disease Abeta amyloid peptide by activated human platelets. *Lab Invest.*, 1998, vol. 78, no. 4, pp. 461–469. PMID: 9564890.

21. *Maas C., Govers-Riemslog J.W., Bouma B., Schiks B., Hazenberg B.P., Lokhorst H.M., Hammarström P., ten Cate H., de Groot P.G., Bouma B.N., Gebbink M.F.* Misfolded proteins activate factor XII in humans, leading to kallikrein formation without initiating coagulation. *J. Clin. Invest.*, 2008, vol. 118, no. 9, pp. 3208–3218. DOI: 10.1172/JCI35424.

22. *Mahase E.* Covid-19: UK offers under 40s alternative to AstraZeneca vaccine to boost confidence. *BMJ*. 2021. no 373:n1185. DOI: 10.1136/bmj.n1185.

23. *Noguchi M., Sato T., Nagai K., Utagawa I., Suzuki I., Arito M., Iizuka N., Suematsu N., Okamoto K., Kato T., Yamaguchi N., Kurokawa M.S.* Roles of serum fibrinogen a chain-derived peptides in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*, 2014, vol. 29, no. 8, pp. 808–818. DOI: 10.1002/gps.4047.

24. *Page M.J., Thomson G.J.A., Nunes J.M., Engelbrecht A.M., Nell T.A., de Villiers W.J.S., de Beer M.C., Engelbrecht L., Kell D.B., Pretorius E.* Serum amyloid A binds to fibrin(ogen), promoting fibrin amyloid formation. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, p. 3102. DOI: 10.1038/s41598-019-39056-x.

25. *Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F., Jeanpierre E., Rauch A., Labreuche J., Susen S.* Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.*, 2020, vol. 142, no. 2, pp. 184–186. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.

26. *Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermarck P.* Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid.*, 2014, vol. 21, no. 4, pp. 221–224. DOI: 10.3109/13506129.2014.964858.

27. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S.I., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 209–213. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.

28. Sudol M., McDonald C.B., Farooq A. Molecular insights into the WW domain of the Golabi-Ito-Hall syndrome protein PQBP1. *FEBS Lett.*, 2012, vol. 586, no. 17, pp. 2795–2799. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.041.

29. Tjendra Y., Al Mana A.F., Espejo A.P., Akgun Y., Millan N.C., Gomez-Fernandez C., Cray C. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2020, vol. 144, no. 12, pp. 1465–1474. DOI: 10.5858/arpa.2020-0471-SA. PMID: 32818235.

30. Zamolodchikov D., Renné T., Strickland S. The Alzheimer's disease peptide β -amyloid promotes thrombin generation through activation of coagulation factor XII. *J. Thromb. Haemost.*, 2016, vol. 14, no. 5, pp. 995–1007. DOI: 10.1111/jth.13209.

КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕНИРОВИЧ – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

САПОЖНИКОВ СЕРГЕЙ ПАВЛОВИЧ – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (adaptagon@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0967-7192>).

Vadim A. KOZLOV, Sergey P. SAPOZHNIKOV

RAPID AMYLOID FORMATION AND THROMBI FORMATION IN COVID-19 (A brief literature review)

Key words: COVID-19, amyloid, clotting, factor XII, thrombosis, disseminated intravascular coagulation syndrome.

The course of COVID-19 in patients is often complicated by hypercoagulation and thrombosis of the great vessels. Vaccination against COVID-19 with ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) in a number of patients turned out to cause thrombocytopenia and thrombi formation in atypical (cerebral venous sinus, portal, abdominal, and hepatic veins) and typical (deep femoral and sural veins, pulmonary artery thromboembolism, acute arterial thrombosis) places. And the use of mRNA vaccines (Moderna and Pfizer) was sometimes accompanied by thrombocytopenia and hemorrhage, but without thrombi formation. This circumstance gave rise to the search for mechanisms of thrombi formation when using previously never-used vaccines developed against COVID-19.

The purpose of the paper is to inform the medical community about the mechanisms of thrombi formation in COVID-19; to discuss possible pathogenetic ways of rapid amyloid formation and amyloidogenic stimulation of the coagulation hemostasis system.

The only study completed to date provides information on the launch of rapid amyloid formation with the formation of dense large fibrin clots in the whole blood of both healthy people and those who were in the acute period of COVID-19 disease by the spike protein of the COVID-19 virus capsid. The authors, having discovered the fact of the direct influence of spike protein on the formation of blood clots, nevertheless did not investigate possible pathogenetic ways of triggering thrombi formation by the spike protein. Since the authors directly pointed out the role of rapid amyloid formation in triggering coagulation, the mechanism of which is unknown to practitioners, it makes sense to discuss the issues of rapid amyloid formation in the vascular bed and the role of amyloid as a factor in triggering coagulation hemostasis. The publication under discussion is confirmed by previous studies of other authors on the influence of β -amyloid and AA-amyloid on the formation of blood clots in Alzheimer's disease and systemic amyloidosis. Based on the literature sources studied, we suggested that some of the patients who recovered from COVID-19 in its severe form may subsequently develop systemic amyloidosis.

References

1. Ismailov D.D., Isaev T.A., Shustov S.B., Sveklina T.S., Kozlov V.A. *Sravnitel'nyi analiz laboratornykh dannykh patsientov, stradayushchikh pnevmoniei, vyzvannoi SARS-COV-2, i bakterial'noi pnevmonie* [Comparative analysis of laboratory data of patients suffering from pneumonia caused by SARS-COV-2 and bacterial pneumonia]. *Vestnik Rossiiskoi VoЕННО-meditsinskoi akademii*, 2020, no. 4(72), pp. 53–59.
2. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Golenkov A.V. *Epidemiologiya amiloidoza (preobladanie etiologicheskogo myshleniya)* [Epidemiology of amyloidosis (predominance of etiological thinking)] *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya*, 2021, vol. 65, no. 2, pp. 94–108. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.02.94-108.
3. Kozlov V.A., Sapozhnikov S.P., Sheptukhina A.I., Golenkov A.V. *Sravnitel'nyi analiz razlichnykh modelei amiloidoza* [Comparative analysis of various models of amyloidosis] *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2015. T. 70. № 1. pp. 5–11. DOI: 10.15690/vramn.v70i1.1225
4. Kuznik B.I., Khavinson V.Kh., Lin'kovac N.S. *COVID-19: vliyaniye na im-munitet, sistemu gemostaza i vozmozhnyye puti korrektsii* [COVID-19: impact on the immune system, hemostasis system and possible ways of correction]. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*, 2020, vol. 51, no. 4, pp. 51–63. DOI: 10.31857/S0301179820040037
5. Lobastov K.V., Schastlivtsev I.V., Poremskaya O.Ya., Dzenina O.V., Bargandzhiya A.B., Tsaplin S.N. *COVID-19-assotsirovannaya koagulopatiya: ob-zor sovremennykh rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike* [COVID-19-associated coagulopathy: an overview of current recommendations for diagnosis, treatment and prevention]. *Ambulatornaya khirurgiya*, 2020, no. 3–4, pp. 36–51. DOI: <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2020-3-4-36-51>.
6. Yavelov I.S., Drapkina O.M. *COVID-19: sostoyaniye sistemy gemostaza i osobennosti antitromboticheskoi terapii* [COVID-19: the state of the hemostasis system and features of antithrombotic therapy]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2020, vol. 19, no. 3, pp. 310–318. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2571.
7. Ahn H.J., Chen Z.L., Zamolodchikov D., Norris E.H., Strickland S. Interactions of β -amyloid peptide with fibrinogen and coagulation factor XII may contribute to Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Hematol.*, 2017, vol. 24, no. 5, pp. 427–431. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000368.
8. Cajamarca S.A., Norris E.H., van der Weerd L., Strickland S., Ahn H.J. Cerebral amyloid angiopathy-linked β -amyloid mutations promote cerebral fibrin deposits via increased binding affinity for fibrinogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2020, vol. 117, no. 25, pp. 14482–14492. DOI: 10.1073/pnas.1921327117.
9. Cines D.B., Bussel J.B. SARS-CoV-2 Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia. *N. Engl. J. Med.*, 2021, vol. 384, no. 23, pp. 2254–2256. DOI: 10.1056/NEJMe2106315.
10. Cortes-Canteli M., Zamolodchikov D., Ahn H.J., Strickland S., Norris E.H. Fibrinogen and altered hemostasis in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2012, vol. 32, no. 3, pp. 599–608. DOI: 10.3233/JAD-2012-120820.
11. De Jager M., Boot M.V., Bol J.G., Brevé J.J., Jongenelen C.A., Drukarch B., Wilhelmus M.M. The blood clotting Factor XIIIa forms unique complexes with amyloid-beta ($A\beta$) and colocalizes with deposited $A\beta$ in cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 2016, vol. 42, no. 3, pp. 255–272. DOI: 10.1111/nan.12244.
12. Domagk G. Untersuchungen über die Bedeutung des retikuloendothelial Systems für die Entstehung d. Amyloids. *Virchows Archiv. B. CCLIII.*, 1924, vol. 253, pp. 594–638.
13. Dovidchenko N.V., Finkelstein A.V., Galzitskaya O.V. How to determine the size of folding nuclei of protofibrils from the concentration dependence of the rate and lag-time of aggregation. I. Modeling the amyloid protofibril formation. *J. Phys. Chem. B*, 2014, vol. 118, no. 5, pp. 1189–1197. DOI: 10.1021/jp4083294.
14. Ferguson N., Berriman J., Petrovich M., Sharpe T.D., Finch J.T., Fersht A.R. Rapid amyloid fiber formation from the fast-folding WW domain FBP28. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, vol. 100, no. 17, pp. 9814–9819. DOI: 10.1073/pnas.1333907100.
15. Fernández J.A., Deguchi H., Elias D.J., Griffin J.H. Serum amyloid A4 is a procoagulant apolipoprotein that it is elevated in venous thrombosis patients. *Res. Pract. Thromb. Haemost.*, 2019, vol. 4, no. 2, pp. 217–223. DOI: 10.1002/rth2.12291.
16. Grobbelaar L.M., Venter C., Vlok M., Ngoepe M., Laubscher G.J., Lourens P.J., Steenkamp J., Kell D.B., Pretorius E. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: Implications for microclot formation in COVID-19. *medRxiv* 2021.03.05.21252960; DOI: 10.1101/2021.03.05.21252960.
17. Hur W.S., Mazinani N., Lu X.J.D., Yefet L.S., Byrnes J.R., Ho L., Yeon J.H., Filipenko S., Wolberg A.S., Jefferies W.A., Kastrop C.J. Coagulation factor XIIIa cross-links amyloid β into dimers and oligomers and to blood proteins. *J. Biol. Chem.*, 2019, vol. 294, no. 2, pp. 390–396. DOI: 10.1074/jbc.RA118.005352.

18. Kitamura Y., Usami R., Ichihara S., Kida H., Satoh M., Tomimoto H., Murata M., Oikawa S. Plasma protein profiling for potential biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *Neurol. Res.*, 2017, vol. 39, no. 3, pp. 231–238. DOI: 10.1080/01616412.2017.1281195.
19. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev. Virol.*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 237–261. DOI: 10.1146/annurev-virology-110615-042301.
20. Li Q.X., Whyte S., Tanner J.E., Evin G., Beyreuther K., Masters C.L. Secretion of Alzheimer's disease Abeta amyloid peptide by activated human platelets. *Lab Invest.*, 1998, vol. 78, no. 4, pp. 461–469. PMID: 9564890.
21. Maas C., Govers-Riemslog J.W., Bouma B., Schiks B., Hazenberg B.P., Lokhorst H.M., Hammarström P., ten Cate H., de Groot P.G., Bouma B.N., Gebbink M.F. Misfolded proteins activate factor XII in humans, leading to kallikrein formation without initiating coagulation. *J. Clin. Invest.*, 2008, vol. 118, no. 9, pp. 3208–3218. DOI: 10.1172/JCI35424.
22. Mahase E. Covid-19: UK offers under 40s alternative to AstraZeneca vaccine to boost confidence. *BMJ*. 2021. no 373:n1185. DOI: 10.1136/bmj.n1185.
23. Noguchi M., Sato T., Nagai K., Utagawa I., Suzuki I., Arito M., Iizuka N., Suematsu N., Okamoto K., Kato T., Yamaguchi N., Kurokawa M.S. Roles of serum fibrinogen α chain-derived peptides in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.*, 2014, vol. 29, no. 8, pp. 808–818. DOI: 10.1002/gps.4047.
24. Page M.J., Thomson G.J.A., Nunes J.M., Engelbrecht A.M., Nell T.A., de Villiers W.J.S., de Beer M.C., Engelbrecht L., Kell D.B., Pretorius E. Serum amyloid A binds to fibrin(ogen), promoting fibrin amyloid formation. *Sci. Rep.*, 2019, vol. 9, no. 1, p. 3102. DOI: 10.1038/s41598-019-39056-x.
25. Poissy J., Goutay J., Caplan M., Parmentier E., Duburcq T., Lassalle F., Jeanpierre E., Rauch A., Labreuche J., Susen S. Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation.*, 2020, vol. 142, no. 2, pp. 184–186. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
26. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid.*, 2014, vol. 21, no. 4, pp. 221–224. DOI: 10.3109/13506129.2014.964858
27. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S.I., Merlini G., Saraiva M.J., Westermark P. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.*, 2016, vol. 23, no. 4, pp. 209–213. DOI: 10.1080/13506129.2016.1257986.
28. Sudol M., McDonald C.B., Farooq A. Molecular insights into the WW domain of the Golabi-Ito-Hall syndrome protein PQBP1. *FEBS Lett.*, 2012, vol. 586, no. 17, pp. 2795–2799. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.03.041.
29. Tjendra Y., Al Mana A.F., Espejo A.P., Akgun Y., Millan N.C., Gomez-Fernandez C., Cray C. Predicting Disease Severity and Outcome in COVID-19 Patients: A Review of Multiple Biomarkers. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2020, vol. 144, no. 12, pp. 1465–1474. DOI: 10.5858/arpa.2020-0471-SA. PMID: 32818235.
30. Zamolodchikov D., Renné T., Strickland S. The Alzheimer's disease peptide β -amyloid promotes thrombin generation through activation of coagulation factor XII. *J. Thromb. Haemost.*, 2016, vol. 14, no. 5, pp. 995–1007. DOI: 10.1111/jth.13209.

VADIM A. KOZLOV – Doctor of Biological Sciences, Candidate of Medical Sciences, Professor of the Department of medical biology with course of Microbiology and Virology, Chuvash state University, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

SERGEY P. SAPOZHNIKOV – Doctor of Medical Sciences, Head of Department of Medical Biology with course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (adaptagon@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0967-7192>).

Формат цитирования: Козлов В.А., Сапожников С.П. Быстрое образование амилоида и тромбообразование при COVID-19 (краткий обзор литературы) [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 3. – С. 1–9. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/3/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-1-9.

**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

Ключевые слова: тяжелая артериальная гипертензия, многокомпонентная рациональная антигипертензивная терапия, разгрузочная лечебная гимнастика.

Цель исследования – оптимизация комплексного лечения больных с тяжелой степенью артериальной гипертензии, путем применения многокомпонентной рациональной антигипертензивной фармакотерапии с последующим применением разгрузочной лечебной гимнастики.

Произведено обследование 32 мужчин с тяжелой степенью артериальной гипертензии. Исходно проведены клиничко-инструментальное и лабораторное исследования, регистрация артериального давления и суточное его мониторирование. Определяли среднесуточное систолическое (ССАДсист.) и среднесуточное диастолическое (ССАДдиаст.) артериальное давление. Всем больным подбирали многокомпонентную рациональную антигипертензивную фармакотерапию соответственно клиническим рекомендациям по лечению артериальной гипертензии. Не менее чем через 3 месяца после подбора фармакотерапии больные были разделены на две группы, сопоставимые по полу, возрасту, тяжести состояния, особенностям течения болезни и приема медикаментозной терапии. Больным 1-й группы (основной) на фоне фармакотерапии назначали разгрузочную лечебную гимнастику по запатентованной методике. 2-я группа больных продолжала принимать фармакотерапию, и её использовали как контрольную. Средний возраст больных в 1-й и 2-й группах составил 46,3±6,8 и 43,6±7,2 года, соответственно. Больным 1-й группы назначали разгрузочную лечебную гимнастику и через 3 месяца в обеих группах сравнивали ССАДсист. и ССАДдиаст. Исходно в обеих группах отмечалось достоверное повышение ССАДсист. и ССАДдиаст. по сравнению с нормой. Эти показатели в обеих группах различались недостоверно. Через 3 месяца после фармакотерапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение ССАДсист. и ССАДдиаст., но эти показатели оставались повышенными и не достигали целевого уровня. Затем в 1-й группе в комплексное лечение включали разгрузочную лечебную гимнастику. Больные 2-й группы продолжали принимать фармакотерапию. Через 3 месяца после включения разгрузочной лечебной гимнастики в 1-й группе отмечалось достоверное снижение ССАД (сист. и диаст.) не только по сравнению с исходными данными, но и с данными через 3 месяца после фармакотерапии. Во 2-й группе эти показатели по сравнению с трехмесячными данными изменялись недостоверно. Через 6 месяцев ССАДсист. и ССАДдиаст. в 1-й группе были достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями во 2-й группе, что доказывает достоверную клиническую эффективность разгрузочной лечебной гимнастики у больных 1-й группы. Полученные результаты подтверждают, что у больных с тяжелой артериальной гипертензией на клеточно-тканевом и микроциркуляторном уровне имеются такие виды нарушения, которые не устраняются только медикаментозной терапией. Для их полноценной коррекции наряду с многокомпонентной фармакотерапией необходимо включать разгрузочную лечебную гимнастику.

Для оптимизации лечения тяжелой артериальной гипертензии на фоне приема многокомпонентной антигипертензивной фармакотерапии рекомендуется включение в лечебный комплекс разгрузочной лечебной гимнастики.

Введение. Артериальная гипертензия (АГ) является актуальной проблемой в мире, в том числе и в Российской Федерации. Ученые медики в России и за рубежом уделяют пристальное внимание вопросам этиологии, патофизиологии, патогенеза, диагностики, лечения и прогноза АГ [1, 2, 4–10, 14, 18–29].

Распространенность АГ среди взрослого населения составляет от 30% до 60% и выше у лиц старше 60 лет [12, 13]. По значимости и распространенности

во всем мире АГ занимает одно из первых мест, а также существенно влияет на сердечно-сосудистые осложнения (ССО) и часто приводит к высокой смертности [3]. В последние годы учеными достигнуты значительные успехи в области фармакотерапии (ФТ) больных с АГ. ФТ дает хороший эффект и достигается целевой уровень АД, особенно у больных мягкой и умеренной АГ. По мере роста степени АГ (тяжелая АГ – третья степень АГ) эффективность ФТ снижается, и для достижения целевого уровня АД приходится использовать комбинацию всех основных групп антигипертензивных препаратов. Однако в клинической практике встречаются больные с тяжелой АГ, у которых, несмотря на прием антигипертензивных препаратов, не удается снизить АД до оптимального уровня. По современным классификациям к тяжелой АГ относится стойкое повышение САД ≥ 180 и/или ДАД ≥ 110 мм рт. ст. У данной категории больных перспективы медикаментозной коррекции АД значительно ограничиваются. Известно, что АГ является системным заболеванием и на уровне периферического кровообращения (ПК) происходят функционально-структурные нарушения с последующим ограничением резервного кровотока, ростом периферического сосудистого сопротивления (ПСС) и увеличением тяжести состояния больных. Лекарственные препараты улучшают ПК в покое до нормальных значений. Однако резервный кровоток (РК) полноценно не восстанавливается.

Главным фактором восстановления резерва сердечно-сосудистой системы (ССС) является правильный подбор двигательного режима для пациента. Во всех клинических рекомендациях по немедикаментозному лечению АГ огромное значение уделяется физической активности (ФА) больных. Низкая ФА – четвертый по значимости фактор риска смертности в мире. Увеличение ФА у взрослых может привести к увеличению ожидаемой продолжительности жизни. Антигипертензивная ФТ в сочетании с физическими упражнениями широко изучена у больных с мягкой и умеренной АГ первой и второй степеней, у которых толерантность к физической нагрузке (ТКФН) сохраняется. Однако у больных с тяжелой степенью АГ ТКФН существенно снижена из-за ограничения резерва ССС [11].

При нагрузочных движениях происходит стимуляция симпато-адреналовой (САС) и ренин-ангиотензиновой системы (РАС), повышаются ЧСС и АД. Наоборот, при разгрузочных движениях происходят подавление САС и РАС, нормализация ЧСС и снижение АД, увеличение кровоснабжения за счет включения и восстановления резервных капилляров – ангионеогенеза [15]. Применение методики с использованием разгрузочной лечебной гимнастики (РЛГ) может быть перспективным у больных с тяжелой степенью АГ.

Цель исследования – оптимизация комплексного лечения больных с тяжелой степенью артериальной гипертензии путем использования многокомпонентной рациональной антигипертензивной фармакотерапии с последующим применением разгрузочной лечебной гимнастики.

Материал и методы. Наблюдали 32 мужчин с тяжелой степенью АГ, которым на фоне стандартных клинических исследований проводилось суточное мониторирование АД с определением среднесуточного систолического АД (ССАДсист.) и среднесуточного диастолического АД (ССАДдиаст.) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Всем больным подбирали рациональную ФТ, в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению АГ [16–18]. Рациональная ФТ включала многокомпонентную антигипертензивную терапию, включающую ингибиторы АПФ, бета-блокаторы, антагонисты кальция, блокаторы

рецепторов ангиотензина II, мочегонные препараты и др. Подбор дозы многокомпонентной антигипертензивной терапии проводился под контролем клинического состояния, АД, ЧСС и субъективных ощущений больных.

После того, как больные в течение 3 месяцев принимали ФТ, они были разделены на две группы: в 1-й группе (основной, средний возраст $46,3 \pm 6,8$ года) дополнительно к ФТ назначалась РЛГ; во 2-й группе (контроль, средний возраст $43,6 \pm 7,2$ года) продолжался приём ФТ. Группу нормы составили 16 практически здоровых лиц, средний возраст $42,8 \pm 5,3$ года. Каждому испытуемому назначалась РЛГ с учётом его показателей, и все больные занимались гимнастикой ежедневно. Все упражнения выполнялись без силовых напряжений [12, 24].

Проводилась компьютерная обработка полученных результатов с помощью программы «Статистика».

Результаты и их обсуждение. Результаты наблюдений исследований, проведенных после лечения, свидетельствовали об улучшении субъективного состояния больных. Объективные данные, представленные в табл. 1, свидетельствовали о том, что исходно у больных в обеих группах отмечалось достоверно повышенное ССАДсист. ($P < 0,001$) и ССАДдиаст. ($P < 0,001$).

Таблица 1

Показатели АД, ЧСС у здоровых и больных с тяжелой АГ 1-й и 2-й групп ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые (норма) $n = 16$	Больные с тяжелой АГ		Достоверность различий показателей 1-й и 2-й групп
		1-я группа $n = 16$	2-я группа $n = 16$	
ССАДсист., мм рт.ст.	$122,0 \pm 1,4$	$221,2 \pm 3,8^*$	$218,4 \pm 4,1^*$	Нд
ССАДдиаст., мм рт.ст.	$81,1 \pm 1,1$	$117,8 \pm 2,8^*$	$118,3 \pm 2,7^*$	Нд
ЧСС, уд./мин.	$68,4 \pm 2,1$	$63,4 \pm 1,4$	$65,3 \pm 1,6$	Нд

Примечание. * – $P < 0,001$ достоверность различий показателей 1-й и 2-й групп по сравнению с нормой; Нд – недостоверно.

Как следует из табл. 1, на исходном этапе у больных 1-й и 2-й групп отмечалось достоверное повышение ССАДсист. ($221,2 \pm 3,8$ мм рт. ст. и $218,4 \pm 4,1$ мм рт. ст.) и ССАДдиаст. ($117,8 \pm 2,8$ мм рт. ст. и $118,3 \pm 2,7$) по сравнению с таковыми в группе здоровых ССАДсист. ($122,0 \pm 1,4$ мм рт. ст., $P < 0,001$; $P < 0,001$, соответственно) и ССАДдиаст. ($81,1 \pm 1,1$ мм рт. ст., $P < 0,001$; $P < 0,001$, соответственно).

Динамика полученных показателей свидетельствовала о том, что на фоне многокомпонентной антигипертензивной фармакотерапии через 3 месяца отмечалось снижение ССАДсист. в 1-й группе ($P < 0,001$) и во 2-й группе ($P < 0,001$) (табл. 2). Положительная динамика наблюдалась и в отношении ССАДдиаст. в 1-й группе ($P < 0,001$) и во 2-й группе ($P < 0,001$).

Хотя в обеих группах после 3 месяцев ФТ отмечалось достоверное снижение ССАД, эти показатели оставались повышенными и не достигали целевого уровня. Через 3 месяца антигипертензивной ФТ больным 1-й группы в комплексное лечение включили РЛГ. Больные 2-й группы продолжали принимать многокомпонентную антигипертензивную фармакотерапию.

Результаты наблюдения показали, что через 6 месяцев наблюдения и через 3 месяца после включения РЛГ отмечалось достоверное снижение ССАДсист. не только по сравнению с исходными данными ($P < 0,001$), но и с данными через

3 месяца после ФТ ($P < 0,001$), а также снижение ССАДсист. через 3 месяца после добавления РЛГ ($P < 0,001$) (табл. 2).

Во 2-й группе показатели ССАДсист. и ССАДдиаст. через 6 месяцев наблюдения имели тенденцию к снижению по сравнению с результатами трехмесячного наблюдения, различие недостоверное. Однако через 6 месяцев ССАДсист. и ССАДдиаст. в 1-й группе были достоверно ниже по сравнению с аналогичными показателями во 2-й группе, что доказывает достоверную клиническую эффективность РЛГ у больных 1-й группы.

Таблица 2

Динамика изменения показателей АД у больных с тяжелой АГ 1-й и 2-й групп через 3 и 6 месяцев после лечения ($M \pm m$)

Показатели	Исходные данные		Через 3 месяца фармакотерапии		Через 6 месяцев фармакотерапии + 3 месяца РЛГ	
	1-я группа	2-я групп	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
ССАДсист., мм рт.ст.	221,2±3,8	218,4±4,1	174,9±4,3*	171,7±4,0*	152,8±3,8*xx	165,8±2,6*
ССАДдиаст., мм рт.ст.	117,8±2,8	118,3±2,7	97,4±2,7*	93,9±2,1*	85,5±2,2*xx	92,3±2,1*
Достоверность различий ССАДсист. в 1-й группе по сравнению с аналогами во 2-й группе в течение 3 и 6 месяцев лечения			Нд		< 0,01	
Достоверность различий ССАДдиаст. в 1-й группы по сравнению с аналогами во 2-й группы в течение 3 и 6 месяцев лечения			Нд		< 0,05	

Примечание. * – $P < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с исходным состоянием; xx – $P < 0,01$ – достоверность различий показателей через 3 и 6 месяцев лечения; Нд – недостоверно.

Только 20% капиллярной сети человеческого тела задействовано в покое, а остальные 80% капилляров находятся в состоянии резерва, и они включаются в работу при физической активности, особенно в режиме разгрузочных движений. Это означает, что насосная функция сердца обеспечивает работу только 20% капилляров. Известно, что основу резерва сердечно-сосудистой системы составляет капиллярная сеть. Поэтому для полноценного восстановления и сохранения резерва ССС, наряду с поддерживающей медикаментозной терапией больных АГ, перспективным является включение РЛГ [12, 24].

Таким образом, можно полагать, что поскольку при тяжелой АГ для устранения клеточно-тканевых и микроциркуляторных нарушений недостаточно фармакотерапии, в дополнение к многокомпонентной ФТ следует включать РЛГ, о чём свидетельствует положительная динамика показателей у больных 1-й (основной) группы после включения РЛГ.

Вывод. Для оптимизации лечения тяжелой АГ на фоне приема многокомпонентной антигипертензивной фармакотерапии перспективно включение в лечебный комплекс разгрузочной лечебной гимнастики – РЛГ.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Литература

1. *Аронов Д.М.* История развития кардиореабилитации в России // Кардиология. 2018. Т. 58, № 11S. С. 14–21. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2604>.
2. *Аронов Д.М., Козлова Л.В., Бубнова М.Г.* Современное состояние и проблемы кардиореабилитации в России // CardioСоматика. 2017. Т. 8, № 3. С. 5–9. DOI: 10.26442/2221-7185_8.3.5-9.
3. *Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др.* Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ// Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 4. С. 4–14. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14>.
4. *Бубнова М.Г., Аронов Д.М.* Кардиореабилитация: этапы, принципы и международная классификация функционирования (МКФ) // Профилактическая медицина. 2020. Т. 23, № 5. С. 40–49. DOI: 10.17116/profmed20202305140.
5. *Дмитриев В.К., Радзиевский С.А., Фисенко Л.А., Лебедева О.Д.* Церебрально-вегетативные соотношения у больных гипертонической болезнью ранних стадий в процессе рефлексотерапии // Кардиология. 1990. № 1. С. 35–38.
6. *Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В.* Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25(3). С. 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
7. *Концевая А.В., Романенко Т.С., Выгодин В.А., Фитилев С.Б.* Фармакоэпидемиология и эффективность антигипертензивной терапии в реальной практике специализированного кардиологического учреждения // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015. Т. 11, № 1. С. 8–17. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-18-17.
8. *Кульчицкая Д.Б., Колбахова С.Н.* Немедикаментозные методы лечения больных с артериальной гипертензией // Вестник восстановительной медицины. 2020. № 3(97). С. 65–68.
9. *Мирошников А.Б., Смоленский А.В., Форменов А.Д.* Новые возможности физической реабилитации атлетов силовых видов спорта с эссенциальной гипертензией: рандомизированное контролируемое исследование // Вестник восстановительной медицины. 2020. № 3(97). С. 76–82.
10. *Мишина И.Е., Сарана А.М., Михайловская Т.В., Иванова Г.Е.* Принципы назначения аэробных физических тренировок при проведении амбулаторной кардиореабилитации // Вестник восстановительной медицины. 2020. № 3(97). С. 83–95.
11. *Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В. и др.* Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. результаты исследования ЭССЕ-РФ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13(6). С. 4–11. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>.
12. *Никифорова Т.И., Лебедева О.Д., Рыков С.В., Белов А.С.* Современные комплексные технологии реабилитации и профилактики у больных артериальной гипертензией // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2013. Т. 90, № 6. С. 52–58.
13. *Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Масленникова Г.Я.* Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология: национальное руководство / под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 173–195.
14. *Рыков С.В., Лебедева О.Д., Львова Н.В., Тупицына Ю.Ю.* Немедикаментозные методы в лечении больных ишемической болезнью сердца // Справочник врача общей практики. 2014. № 4. С. 9–15.
15. Способ профилактики, лечения и регрессии гипертонической болезни, атеросклероза, ишемической болезни сердца, недостаточности кровообращения: пат. 2245700 Российская Федерация: (51) МПК А61Н 1/00 / А.А. Ачилов. № 2002123235/14; заявл. 29.08.02; опубл. 10.02.05. Бюл. № 4.
16. Способ разгрузки работы сердца, увеличение кровотока, восстановление и сохранение резервной и общей обменной поверхности капилляров в различных областях организма на уровне регионарной гемодинамики: евразийский пат. 004621 / А.А. Ачилов. № 200300343; заявл. 30.12.02; опубл. 24.06.04.
17. *Чазова И.Е., Аксенова А.В., Ощепкова Е.В.* Особенности течения артериальной гипертензии у мужчин и женщин (по данным национального регистра артериальной гипертензии) // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 1. С. 4–12. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000021>.
18. *Чазова И.Е., Жернакова Ю.В.* Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. 2019. Т. 16(1). С. 6–31. DOI: 10.26442/20750-82X.2019.1.190179.
19. *Cataldi M., di Geronimo O., Trio R., Scotti A., Memoli A., Capone D., Guida B.* Utilization of antihypertensive drugs in obesity-related hypertension: a retrospective observational study in a cohort of patients from Southern Italy. *BMC PharmacolToxicol.*, 2016, vol. 17, p. 9. DOI: 10.1186/s40360-016-0055-z.
20. *Di Daniele N.* Therapeutic approaches of uncomplicated arterial hypertension in patients with COPD. *PulmPharmacolTher.*, 2015, vol. 5, pp. 1–7. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.09.004.
21. *Jordan J.* Pathophysiology of hypertension :what are our current concepts? *Internist*, 2015, vol. 56, pp. 219–223. DOI: 10.1007/s00108-014-3572-0.

22. Kario K., Thijs L., Staessen J.A. Blood Pressure Measurement and Treatment Decisions. *Circulation Research*, 2019, vol. 124(7), pp. 990–1008. DOI: 10.1161/circresaha.118.313219.
23. Kobayashi K., Sato K., Hatori N., Miyakawa M. A questionnaire survey of general practitioners in Japan's Kanagawa Prefecture for the Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension 2014. *ClinExpHypertens.*, 2017, vol. 39(8), pp. 705–710. DOI: 10.1080/10641963.2017.1313852.
24. Radzievsky S.A., Lebedeva O.D., Fisenko L.A., Majska S.A. Function of myocardial contraction and relaxation in essential hypertension in dynamics of acupuncture therapy. *American Journal of Chinese Medicine*, 1989, vol. 17, no. 3-4, pp. 111–117.
25. Ramalingam L., Menicdiwela K., LeMieux M. et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *BiochimBiophysActaMol Basis Dis.*, 2017, vol. 186363(5), pp. 1106–1114. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.07.019.
26. Singh K.D., Karmic S.S. Angiotensin II receptors: structure-function and drug discovery. GPCRs. Academic Press, 2020, pp. 415–427. DOI: 10.1016/B978-0-12-816228-6.00020-9.
27. Tocci G., Cicero A.F., Salvetti M., Musumeci M.B., Ferrucci A., Borghi C., Volpe M. Attitudes and preferences for the clinical management of hypertension and hypertension-related cerebrovascular disease in the general practice: results of the Italian hypertension and brain survey. *ClinHypertens.*, 2017, vol. 23, p. 10. DOI: 10.1186/s40885-017-0066-0.
28. Wermelt J.A., Schunkert H. Management der arteriellen Hypertonie [Management of arterial hypertension]. *Herz*, 2017, vol. 42(5), pp. 515–526. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4574-1>.
29. Xia N., Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol.*, 2017, vol. 174(20), pp. 3425–3442. DOI: 10.1111/bph.13650.

ЛЕБЕДЕВА ОЛЬГА ДАНИАЛОВНА – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии Минздрава России, Россия, Москва (lebedeva-od@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4435-2273>).

АЧИЛОВ АБДУАХАТ АБДУРАХМАНОВИЧ – доктор медицинских наук, руководитель отделения амбулаторной лазерной медицины, Государственный научный центр лазерной медицины имени О.К. Скобелкина ФМБА России, Россия, Москва (achilovaa@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7220-246X>).

Olga D. LEBEDEVA, Abduahat A. ACHILOV

USE OF NON-DRUG METHODS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Key words: severe arterial hypertension, multicomponent rational antihypertensive therapy, unloading therapeutic gymnastics.

The aim of the study is to optimize the comprehensive treatment of patients with severe arterial hypertension, through the use of multicomponent rational antihypertensive pharmacotherapy, followed by the use of unloading therapeutic exercises.

32 men with severe arterial hypertension were examined. Initially, a clinical, instrumental and laboratory examination, registration of blood pressure and its 24-hour monitoring were carried out. The average daily systolic (ADBP_{syst.}) and average daily diastolic (ADBP_{diast.}) blood pressure were determined. A multicomponent rational antihypertensive pharmacotherapy, according to the clinical recommendations for the treatment of arterial hypertension was selected for all the patients. In at least 3 months after the selection of pharmacotherapy, the patients were divided into two groups, comparable in gender, age, severity of the condition, features of the disease course and medicamentous therapy. Patients of the 1st group (active treatment group) against the background of pharmacotherapy were prescribed unloading therapeutic exercises according to a patented technique. The 2nd group of patients continued to take pharmacotherapy and it was used as a baseline group. The average age in the 1st and 2nd groups was 46,3±6,8 and 43,6±7,2 years, respectively. Patients of the 1st group were prescribed unloading therapeutic exercises and in 3 months in both groups the ADBP_{syst.} and ADBP_{diast.} were compared. Initially, there was a significant increase in ADBP_{syst.} and ADBP_{diast.} compared to the normal range in both groups. These indicators in both groups differed insignificantly. In 3 months after pharmacotherapy, there was a significant decrease in AD_{syst.} and AD_{diast.} in both groups, but these indicators remained elevated and did not reach the target level. Then, in the 1st group, unloading therapeutic exercises were included in the comprehensive treatment. Patients of the 2nd group continued to receive pharmacotherapy.

In 3 months after including unloading therapeutic exercises in the 1st group, there was a significant decrease in ADBP (syst. and diast.) not only in comparison with the initial data, but also with the data in 3 months after pharmacotherapy. In the 2nd group, these indicators did not change significantly compared to the three-month data. In 6 months, ADBPsyst. and ADBPdiast. in the 1st group were significantly lower compared to similar indicators in the 2nd group, which proves significant clinical effectiveness of unloading therapeutic exercises in patients of the 1st group. The results obtained confirm that patients with severe arterial hypertension have such types of disorders at the cellular-tissue and microcirculatory level that are not eliminated only by drug therapy. For their high-grade correction, along with multicomponent pharmacotherapy, it is necessary to include unloading therapeutic exercises. To optimize the treatment of severe arterial hypertension against the background of receiving multicomponent antihypertensive pharmacotherapy, it is recommended to include unloading therapeutic exercises in the therapeutic complex.

References

1. Aronov D.M. *Istoriya razvitiya kardioreabilitatsii v Rossii* [History of cardiorehabilitation development in Russia]. *Kardiologiya*, 2018, vol. 58, no. 11S, pp. 14–21. DOI: 10.18087/cardio.2604.
2. Aronov D.M., Kozlova L.V., Bubnova M.G. *Sovremennoe sostoyanie i problemy kardioreabilitatsii v Rossii* [The current state and problems of cardiorehabilitation in Russia]. *CardioSomatika*, 2017, vol. 8, no. 3, pp. 5–9. DOI: 10.26442/2221-7185_8.3.5-9.
3. Boitsov S.A., Balanova Yu.A., Sha'nova S.A., Deev A.D. i dr. *Arterial'naya gipertoniya sredi lits 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovaniya ESSE* [Arterial hypertension among people aged 25-64 years: prevalence, awareness, treatment and control. Based on the materials of the research ESSAY]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2014, vol. 4, pp. 4–14. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14.
4. Bubnova M.G., Aronov D.M. *Kardioreabilitatsiya: etapy, printsipy i mezhdunarodnaya klassifikatsiya funktsionirovaniya (MKF)* [Cardiorehabilitation: stages, principles and international classification of functioning (ICF)]. *Profilakticheskaya meditsina*, 2020, vol. 23, no. 5, pp. 40–49. DOI: 10.17116/profmed20202305140.
5. Dmitriev V.K., Radzievskii S.A., Fisenko L.A., Lebedeva O.D. *Tserebral'no-vegetativnyye sootnosheniya u bol'nykh gipertonicheskoi bolezn'yu rannikh stadii v protsesse refleksoterapii* [Cerebral-vegetative relations in patients with early-stage hypertension in the process of reflexotherapy]. *Kardiologiya*, 1990, no. 1, pp. 35–38.
6. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. *Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2020* [Arterial hypertension in adults. Clinical Recommendations 2020]. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*, 2020, vol. 25, no. 3, pp. 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
7. Kontsevaya A.V., Romanenko T.S., Vygodin V.A., Fitilev S.B. *Farmakoepidemiologiya i effektivnost' antigipertenzivnoi terapii v real'noi praktike spetsializirovan-nogo kardiologicheskogo uchrezhdeniya* [Pharmacoepidemiology and effectiveness of antihypertensive therapy in the real practice of a specialized cardiological institution]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2015, vol. 11, no. 1, pp. 8–17. DOI: 10.20996/1819-6446-2015-11-18-17.
8. Kul'chitskaya D.B., Kolbakhova S.N. *Nemedikamentoznye metody lecheniya bol'nykh s arterial'noi gipertenziei* [Non-drug methods of treatment of patients with arterial hypertension]. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*, 2020, no. 3(97), pp. 65–68.
9. Miroshnikov A.B., Smolenskii A.V., Formenov A.D. *Novye vozmozhnosti fizicheskoi reabilitatsii atletov silovykh vidov sporta s essentsial'noi gipertenziei: randomi-zirovannoe kontroliruemoe issledovanie* [New opportunities for physical rehabilitation of athletes of power sports with essential hypertension: a randomized controlled trial]. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*, 2020, no. 3(97), pp. 76–82.
10. Mishina I.E., Sarana A.M., Mikhailovskaya T.V., Ivanova G.E. *Printsipy naznacheniya aerobnykh fizicheskikh trenirovok pri provedenii ambulatornoi kardioreabilitatsii* [Principles of the appointment of aerobic physical training during outpatient cardiorehabilitation]. *Vestnik vosstanovitel'noi meditsiny*, 2020, no. 3(97), pp. 83–95.
11. Muromtseva G.A., Kontsevaya A.V., Konstantinov V.V., Artamonova G.V. i dr. *Rasprostranennost' faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy v rossiiskoi populyatsii v 2012–2013 gg. rezul'taty issledovaniya ESSE-RF* [Prevalence of risk factors for non-communicable diseases in the Russian population in 2012–2013. results of the ESSAY-RF study]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2014, vol. 13, no. 6, pp. 4–11. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
12. Nikiforova T.I., Lebedeva O.D., Rykov S.V., Belov A.S. *Sovremennyye kompleksnyye tekhnologii reabilitatsii i profilaktiki u bol'nykh arterial'noi gipertenziei* [Modern complex technologies of rehabilitation and prevention in patients with arterial hypertension]. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury*, 2013, vol. 90, no. 6, pp. 52–58.
13. Shlyakhto E.V., ed., Oganov R.G., Sha'nova S.A., Maslennikova G.Ya. *Epidemiologiya i profilaktika serdechno-sosudistykh zabolevaniy. Kardiologiya: natsional'noe rukovodstvo. 2-e izd., pererab. I dop.* [Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. Cardiology: a national guide. 2nd ed.]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2019, pp. 173–195.

14. Rykov S.V., Lebedeva O.D., L'vova N.V., Tupitsyna Yu.Yu. *Nemedikamentoznye metody v lechenii bol'nykh ishemicheskoi bolezni'yu serdtsa* [Non-drug methods in the treatment of patients with coronary heart disease]. *Spravochnik vracha obshchei praktiki*, 2014, no. 4, pp. 9–15.
15. Achilov A.A. *Sposob profilaktiki, lecheniya i regressii gipertonicheskoi bolezni, ateroskleroza, ishemicheskoi bolezni serdtsa, nedostatochnosti krovoobrashcheniya* [The method of prevention, treatment and regression of hypertension, atherosclerosis, coronary heart disease, circulatory insufficiency]. Patent RF, no. 2245700, 2005.
16. Achilov A.A. *Sposob razgruzki raboty serdtsa, uvelichenie krovotoka, vosstanovlenie i sohranenie rezervnoi i obshchei obmennoi poverkhnosti kapillyarov v razlichnykh oblastiakh organizma na urovne regionalnoi gemodinamiki* [The method of unloading the work of the heart, increasing blood flow, restoring and storing the reserve and total exchange surface of capillaries in various areas of the body at the level of regional hemodynamics: Eurasian pat. 004621]. Patent № 200300343, 2004.
17. Chazova I.E., Aksenova A.V., Oshchepkova E.V. *Osobennosti techeniya arterial'noi gi-pertonii u muzhchin i zhenshchin (po dannym natsional'nogo registra arterial'noi gipertonii)* [Features of the course of arterial hypertension in men and women (according to the national register of arterial hypertension)]. *Terapevticheskiy arkhiv*, 2019, vol. 91, no. 1, pp. 4–12. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000021.
18. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. *Klinicheskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii* [Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension]. *Sistemnye gipertenzii*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 6–31. DOI: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
19. Cataldi M., di Geronimo O., Trio R., Scotti A., Memoli A., Capone D., Guida B. Utilization of antihypertensive drugs in obesity-related hypertension: a retrospective observational study in a cohort of patients from Southern Italy. *BMC PharmacolToxicol.*, 2016, vol. 17, p. 9. DOI: 10.1186/s40360-016-0055-z.
20. Di Daniele N. Therapeutic approaches of uncomplicated arterial hypertension in patients with COPD. *PulmPharmacolTher.*, 2015, vol. 5, pp. 1–7. DOI: 10.1016/j.pupt.2015.09.004.
21. Jordan J. Pathophysiology of hypertension :what are our current concepts? *Internist*, 2015, vol. 56, pp. 219–223. DOI: 10.1007/s00108-014-3572-0.
22. Kario K., Thijs L., Staessen J.A. Blood Pressure Measurement and Treatment Decisions. *Circulation Research*, 2019, vol. 124(7), pp. 990–1008. DOI: 10.1161/circresaha.118.313219.
23. Kobayashi K., Sato K., Hatori N., Miyakawa M. A questionnaire survey of general practitioners in Japan's Kanagawa Prefecture for the Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension 2014. *ClinExpHypertens.*, 2017, vol. 39(8), pp. 705–710. DOI: 10.1080/10641963.2017.1313852.
24. Radzievsky S.A., Lebedeva O.D., Fisenko L.A., Majskaia S.A. Function of myocardial contraction and relaxation in essential hypertension in dynamics of acupuncture therapy. *American Journal of Chinese Medicine*, 1989, vol. 17, no. 3-4, pp. 111–117.
25. Ramalingam L., Menicidwela K., LeMieux M. et al. The renin angiotensin system, oxidative stress and mitochondrial function in obesity and insulin resistance. *BiochimBiophysActaMol Basis Dis.*, 2017, vol. 186363(5), pp. 1106–1114. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.07.019.
26. Singh K.D., Karmic S.S. Angiotensin II receptors: structure-function and drug discovery. *GPCRs. AcademicPress*, 2020, pp. 415–427. DOI: 10.1016/B978-0-12-816228-6.00020-9.
27. Tocci G., Cicero A.F., Salvetti M., Musumeci M.B., Ferrucci A., Borghi C., Volpe M. Attitudes and preferences for the clinical management of hypertension and hypertension-related cerebrovascular disease in the general practice: results of the Italian hypertension and brain survey. *ClinHypertens.*, 2017, vol. 23, p. 10. DOI: 10.1186/s40885-017-0066-0.
28. Wermelt J.A., Schunkert H. Management der arteriellen Hypertonie [Management of arterial hypertension]. *Herz*, 2017, vol. 42(5), pp. 515–526. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00059-017-4574-1>.
30. Xia N., Li H. The role of perivascular adipose tissue in obesity-induced vascular dysfunction. *Br J Pharmacol.*, 2017, vol. 174(20), pp. 3425–3442. DOI: 10.1111/bph.13650.

OLGA D. LEBEDEVA – Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Department of Physiotherapy and Reflexotherapy, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow (lebedeva-od@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4435-2273>).

ABDUAHAT A. ACHILOV – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Outpatient Laser Medicine, O.K. Skobelkin State Medical Center of the FMBA of Russia, Moscow (achilovaa@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7220-246X>).

Формат цитирования: Лебедева О.Д., Ачилов А.А. Использование немедикаментозных методов в лечении больных артериальной гипертензией [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 3. – С. 10–17. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/3/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-10-17.

О.Ю. КОСТРОВА, И.С. СТОМЕНСКАЯ, Н.Ю. ТИМОФЕЕВА,
Н.А. БУРЯЧЕНКО, М.З. ДОБРОХОТОВ, Г.Ю. СТРУЧКО, А.В. КАЗАКОВ

ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У РЕАНИМАЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ

Ключевые слова: тромбозластография, коагулограмма, реанимация, диагностика, внешний гемостаз, внутренний гемостаз, анализатор, травма, гипокоагуляция, гиперкоагуляция.

Анализовались результаты тромбозластографии и стандартной коагулограммы у 35 пациентов в возрасте от 18 до 86 лет, находящихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии. Большинство больных (34%) было госпитализировано в отделение с множественными сочетанными травмами. Остальные пациенты доставлены в медицинское учреждение с разными диагнозами (мочекаменная болезнь, цирроз печени, поражения поджелудочной железы различного характера, отравления, язвенная болезнь, сепсис). Сопоставлены данные коагулограммы и тромбозластографии на разных этапах лечения. У больных с развитием травматического шока показатели коагулограммы были изменены в разной степени в зависимости от стадии шока. При первой стадии шока в анализе отмечены только увеличение растворимых фибрин-мономерных комплексов почти в 2 раза и незначительное повышение фибриногена в динамике. У больной с 3-й стадией травматического шока показатели коагулограммы были в пределах нормы, но по данным тромбозластографии (тесты EXTEM и FIBTEM) отмечалась гипокоагуляция за счет тромбоцитарного звена. В динамике оценивалась только коагулограмма, отмечалась гипокоагуляция в показателях внутреннего и внешнего путей гемостаза: удлинение активированного парциального тромбoplastинового времени, снижение протромбинового индекса и увеличение международного нормализованного отношения, увеличение фибриногена А и растворимых фибрин-мономерных комплексов. В группе пациентов с закрытой черепно-мозговой травмой мужского пола повышение растворимых фибрин-мономерных комплексов в коагулограмме всегда сочеталось с изменениями теста FIBTEM при проведении тромбозластографии. У большинства пациентов не отмечается изменения классических тестов коагулограммы сразу после полученной травмы. При этом тромбозластография позволяет в более ранние сроки восполнить этот недостаток, что говорит о высокой чувствительности метода.

Гемостаз – это поликомпонентная система, которая сохраняет жидкое состояние плазмы крови и останавливает кровотечения при ранениях, травмах и других состояниях и заболеваниях, сопровождающихся возникновением кровоизлияний; также эта система растворяет образовавшиеся тромбы, выполнившие свою функцию [9, 16]. Всем пациентам, оказавшимся в отделении реанимации и интенсивной терапии, необходим постоянный контроль за этой системой. Такие больные находятся в зоне высокого риска, связанного с нарушением свертываемости крови.

Любые травмы, особенно черепно-мозговые, часто сопровождаются развитием коагулопатии, которая может проявляться признаками гипо- и гиперкоагуляции и механизмы которой до сих пор плохо изучены [1]. В последние годы такие нарушения системы гемостаза получили название ЧМТ-ассоциированной коагулопатии. Возможно, что в ее развитии принимают участие тканевой тромбопластин и протеин С. При этом вносит свой вклад развитие системного воспалительного

ответа и тромбоцитопатии [1]. Назначение в этих случаях только коагулограммы считается на сегодняшний день недостаточным, так как этот анализ имеет ограниченную диагностическую ценность и не позволяет провести комплексную оценку гемостаза [7].

В настоящее время эффективным и дополнительным методом диагностики нарушений системы гемостаза является тромбоэластография (ТЭГ). Этот метод позволяет оценить изменения во всех звеньях свертывания крови, физические свойства сгустка и активность процессов фибринолиза в течение нескольких минут, практически у постели больного [4–6, 10]. Данный анализ позволяет оперативно провести дифференциальную диагностику причины кровотечения для проведения ранней целенаправленной терапии коагулопатии трансфузионными средами и гемостатическими препаратами.

Цель исследования – проанализировать и сравнить результаты тромбоэластографического исследования и коагулограммы у реанимационных больных.

Материалы и методы. Материалом исследования явились 35 заключений тромбоэластографического исследования и стандартной коагулограммы. Венозная кровь на анализы бралась у пациентов, находившихся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии БУ «Больница скорой медицинской помощи» Минздрава Чувашии. У 34% больных были выявлены множественные сочетанные травмы. Остальные пациенты госпитализированы в медицинское учреждение со следующими диагнозами: поражение поджелудочной железы различного характера (25%); сепсис (14,2%), моче- и желчекаменная болезнь (11,4%); язвенная болезнь (6%), цирроз печени (5,7%) и отравления (3%).

Анализ тромбоэластографии выполнялся с помощью анализатора крови ROTEM delta (Tem Innovations GmbH, Германия), который оценивает физические свойства сгустка. Кровь больных, взятая из локтевой вены, помещалась в специальные одноразовые микрокуветы с добавлением различных активаторов коагуляционных реакций. Определялись следующие показатели тромбоэластометрии (рисунок):

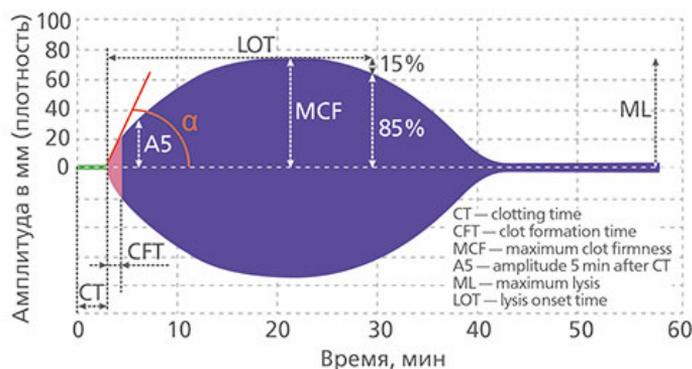
1. *CT* (clotting time) – время свертывания крови: время от добавления стартового реагента до начала формирования сгустка, выражается в секундах. Удлинение данного показателя говорит о дефиците факторов свертывания крови или избытке в организме гепарина. Укорочение указывает на гиперкоагуляцию [8].

2. *CFT* (clot formation time) – время формирования сгустка, выражается в секундах. Удлинение показателя связано с тромбоцитопатиями и/или тромбоцитопениями, с нарушением полимеризации фибрина или дефицитом фибриногена. Укорочение свидетельствует о гиперкоагуляции [11].

3. Угол альфа (α) – угол, построенный по касательной в тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка, выражается в градусах. Отображает скорость роста фибриновой сети и ее структурообразование. Угол альфа отражает динамику образования сгустка и зависит от двух компонентов (тромбоцитов и фибриногена). Не стоит выделять угол альфа как показатель уровня фибриногена. Фибриноген оценивается по амплитудам (A5, A10, MCF теста FIBTEM) [10].

4. *MCF* (maximum clot firmness) – максимальная плотность сгустка, является самой большой вертикальной амплитудой графика. Отображает прочность сгустка. Уменьшение плотности сгустка указывает на снижение количества тромбоцитов или их функции, снижение уровня фибриногена, нарушение полимеризации фибрина.

5. A_5 , A_{10} – плотность сгустка, полученная через 5 и 10 мин. На этот показатель оказывают влияние тромбоциты, фибриноген (концентрация и способность полимеризоваться), фактор XIII. Клиническое значение аналогично MCF.



Параметры тромбэластограммы ROTEM

Исследование крови в тромбэластографии проводилось по следующим стандартизированным тестам: EXTEM, INTEM, FIBTEM (таблица). EXTEM – тест для выявления нарушений во внешнем механизме системы гемостаза. Тест INTEM применяется для исследования внутреннего механизма коагуляции. Тест FIBTEM изолированно оценивает вклад фибриногена в образование сгустка, а также используется в паре с EXTEM для уточнения причины снижения плотности сгустка (дефицит фибриногена или вклада тромбоцитов) [10]. Данные тесты позволяют дифференцировать локальное кровотечение от коагулопатического, определиться с тактикой целенаправленной коррекции коагулопатии (трансфузия свежезамороженной плазмы, криопреципитата, тромбоконцентрата, введение концентратов факторов свертывания, антифибринолитических препаратов) (таблица).

Референсные значения тромбэластограммы ROTEM

Тест	Параметр					
	CT, с	CFT, с	угол α , °	A5, мм	A10, мм	MCF, мм
EXTEM	38–79	34–159	63–83	34–55	43–65	50–72
INTEM	100–240	30–110	70–83	38–57	44–67	50–71
FIBTEM	–	–	–	8–17	9–23	10–25

Определение показателей коагулограммы проводилось по стандартной методике. Выявлялись следующие параметры:

1. АПТВ – норма составляет 23,0–34,7 с, показатель измерения времени свертывания при активации внутреннего механизма свертывания коагуляционного гемостаза [9].

2. МНО – норма 0,81–1,25. Представляет собой отношение протромбинового времени пациента к протромбиновому времени в норме, скорректированное с помощью Международного индекса чувствительности. Показатель измерения времени свертывания при активации внешнего механизма свертывания коагуляционного гемостаза.

3. Содержание фибриногена А (в норме 1,6–3,6 г/л).

4. Концентрация РФМК – показатель активации свертывания (в норме < 4 мг %).

Результаты исследования и их обсуждение. Больные с сочетанными травмами, полученными в результате дорожно-транспортных происшествий, в тяжелом состоянии были экстренно госпитализированы в реанимацию в период с октября 2018 г. по январь 2019 г.

Средний возраст пациентов составил $45,2 \pm 6,05$ года. У 75% больных ($n = 9$) диагностирована закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ), у двух женщин – открытая черепно-мозговая травма (ОЧМТ) и у еще одной больной – закрытый перелом ребер без смещения и тупая травма живота.

В 25% случаев травмы сопровождались развитием травматического шока I–III степени. Во время сбора анамнеза было выявлено, что у 5 пациентов старше 60 лет имелись разные сопутствующие заболевания.

Почти всем пациентам проводились хирургические операции (трепанация черепа, репозиция костных отломков, дренирование плевральной полости и др.). У 6 из них кровь на анализы была взята в день хирургического вмешательства. У 5 человек анализ выполнен на следующий день после операций. Один пациент с закрытой черепно-мозговой травмой лечился консервативно.

При сопоставлении данных коагулограммы и тромбоэластографии на разных этапах лечения нами выявлены отличия в гемостазиологических тестах у одних и тех же пациентов. Так, в группе больных с развитием травматического шока показатели коагулограммы были изменены в разной степени в зависимости от стадии шока. При первой стадии шока в анализе отмечены только увеличение РФМК в 2 раза и незначительное повышение фибриногена в динамике. По данным тромбоэластографии изменены незначительно показатели тестов INTEM, EXTEM и FIBTEM в сторону гипокоагуляции. У больной с III степенью травматического шока показатели коагулограммы были в пределах нормы, но по данным ТЭГ (тесты EXTEM и FIBTEM) отмечалась гипокоагуляция. Это подтверждается и формой кривой тромбоэластограммы (Extem A5 30 мм (35–55) FIBTEM A5 12 мм (8–17)). Разница между изменениями в этих двух тестах позволяет предположить влияние тромбоцитарного звена на снижение активности коагуляции. В динамике оценивалась только коагулограмма, отмечались гипокоагуляция в показателях внутреннего и внешнего механизмов гемостаза (удлинение АЧТВ, снижение ПТИ и увеличение МНО), увеличение фибриногена А и РФМК.

При обработке показателей коагулограммы и тромбоэластографии обнаружено, что только у одной женщины 18 лет с закрытой черепно-мозговой травмой (ЗЧМТ) не наблюдались изменения в системе гемостаза. Скорее всего это связано с компенсаторными возможностями молодого организма. У женщины 63 лет с ЗЧМТ диагностирована сопутствующая тромбоцитопения (уровень тромбоцитов составлял 17×10^9 /л) на фоне выраженных изменений показателей ТЭГ. Наибольшие изменения выявлены в тесте EXTEM: повышение CFT в 10 раз и уменьшение угла α в 3 раза; A5 – в 4,4 раза; A10 – в 3,6 раза и MCF – в 2,5 раза.

В тесте FIBTEM также наблюдалось снижение A5 на 38%, A10 на 25% и MCF на 30%. При этом уровень фибриногена был в пределах нормы (3,11 г/л).

В группе пациентов с ЗЧМТ мужского пола повышение РФМК в коагулограмме всегда сочеталось с изменениями теста FIBTEM при проведении ТЭГ.

Однако изменения тестов INTEM и EXTEM по типу гипокоагуляции выявлялись у ряда больных на фоне нормальных значений показателей АЧТВ, ПТИ и МНО в коагулограмме.

Из данных литературы известно, что у травмированных пациентов чаще выявляется гиперкоагуляция [3], переходящая в гипокоагуляцию [12]. У наблюдаемых нами больных в большинстве случаев, наоборот, наблюдалась гипокоагуляция. Гиперкоагуляция на момент исследования по данным ТЭГ выявлена только у двух пациентов, которые скончались в результате полученных травм. При этом показатели коагулограмм у этих же травмированных оказались в пределах нормы. В динамике показатели коагулограммы у этих больных изменились в сторону гипокоагуляции с развитием выраженного ДВС-синдрома (увеличение РФМК более чем в 3 раза).

Таким образом, патогенез нарушений гемостаза у пациентов с множественными травмами имеет сложный механизм. Помимо геморрагических осложнений, связанных с травмой, у большинства пациентов выраженное влияние на свертывающую систему оказывают и ее тяжесть, и проводимые оперативные хирургические и гемотрансфузиологические манипуляции. У пожилых больных необходимо принимать во внимание наличие сопутствующих заболеваний и их влияние на коагуляцию [13]. Современная коагулограмма дает возможность оценить содержание отдельных компонентов системы гемостаза и не показывает связь между свертывающими и противосвертывающими процессами. У многих пациентов не отмечается изменения классических тестов коагулограммы сразу после полученной травмы [2, 14]. При этом ротационная тромбоэластография позволяет в более ранние сроки восполнить этот недостаток, что говорит о высокой чувствительности метода, особенно на фоне травм легкой степени тяжести [15]. Иногда даже по форме кривой ТЭГ можно сделать заключение о состоянии гемостаза пациента, что позволяет своевременно назначить адекватное лечение. В условиях реанимации ранняя целенаправленная коррекция коагулопатии под контролем тромбоэластографии может помочь добиться сохранения жизни больного и улучшить прогноз его состояния.

Литература

1. Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Полулан А.А., Ошоров А.В., Потапов А.А. Нарушение системы гемостаза у пациентов в остром периоде изолированной черепно-мозговой травмы (обзор) // *Общая реаниматология*. 2018. Т. 14, № 5. С. 85–95. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-85-95>.
2. Баранич А.И., Сычев А.А., Савин И.А., Полулан А.А., Ошоров А.В., Потапов А.А. Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой травмы // *Общая реаниматология*. 2020. Т. 16, № 1. С. 27–34. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-1-27-34>.
3. Гриневич Т.Н. Ротационная тромбоэластометрия rotetm как новый перспективный метод оценки системы гемостаза у пациентов травматологического профиля // *Новости хирургии*. 2010. № 2, Т. 18. С. 115–122.
4. Ефремова О.В., Мамаев А.Н., Елыкомов В.А., Белозеров Д.Е. Кровоточивость и особенности показателей тромбоэластографии у больных хроническим миелолейкозом // *Профилактическая и клиническая медицина*. 2015. № 4(57). С. 82–86.
5. Кажанов И.В., Афончиков В.С., Колчанов Е.А., Микитюк С.И., Шаламов Д.В., Жирнова Н.А., Самохвалов И.М. Опыт применения тромбоэластограммы у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой таза // *Политравма*. 2020. № 3. С. 65–76.
6. Кольцова Е.М., Баландина А.Н., Серегина Е.А., Полетаев А.В., Вуймо Т.А., Пантелева М.А., Атауллаханов Ф.И. Аспекты методологии лабораторных исследований гемостаза в детской гематологии-онкологии и общие подходы в патологии гемостаза при лейкозах // *Российский*

журнал детской гематологии и онкологии. 2018. № 3, т. 5. С. 74–88. DOI: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-3-74-88>.

7. *Леонов Н.П., Караськов А.М., Литасова Е.Е., Струнин О.В., Кармадонова Н.А., Аков Г.Д., Вышегородцева Л.И.* Сравнительная характеристика каолин-активированной тромбоэластографии у здоровых новорожденных и новорожденных с врожденными пороками сердца // Клиническая лабораторная диагностика. 2016. № 2(61). С. 87–90. DOI: [10.18821/OS69-2084-2016-61-2-87-90](https://doi.org/10.18821/OS69-2084-2016-61-2-87-90).

8. *Момот А.П., Тараненко И.А., Цыпкина Л.П.* Состояние тромботической готовности – возможности современной диагностики и перспективы // Медицинский алфавит. 2013. № 1. С. 20–23.

9. *Пономаренко Е.А., Игнатова А.А., Федорова Д.В., Жарков П.А., Пантелеев М.А.* Функциональная активность тромбоцитов: физиология и методы лабораторной диагностики // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2019. Т. 18, № 3. С. 112–119. DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-3-112-119>.

10. *Стоменская И.С., Кострова О.Ю., Стручко Г.Ю., Тимофеева Н.Ю.* Тромбоэластометрия – метод лабораторной диагностики нарушений системы гемостаза // Медицинский альманах. 2017. № 2(47). С. 96–98.

11. *Ройтман Е.В.* «Проблема гемостаза» в лабораторной диагностике // Лаборатория ЛПУ. 2016. № 8. С. 29–36.

12. *Jianning Zhang, Rongcai Jiang, Li Liu, Timothy Watkins, Fangyi Zhang, Jing-fei Dong.* Traumatic Brain Injury-Associated Coagulopathy. *J Neurotrauma*, 2012, vol. 29(17), pp. 2597–2605. DOI: [10.1089/neu.2012.2348](https://doi.org/10.1089/neu.2012.2348).

13. *Caspers M., Schäfer N., Fröhlich M., Bauerfeind U., Bouillon B., Mutschler M., Maegele M.* How do external factors contribute to the hypocoagulable state in trauma-induced coagulopathy? – In vitro analysis of the lethal triad in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.*, 2018, vol. 26(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13049-018-0536-8>.

14. *Gonzalez E., Moore E.E., Moore H.B.* Management of Trauma Induced Coagulopathy with Thrombelastography. *Crit Care Clin.*, 2017, vol. 33(1), pp. 119–134. DOI: [10.1016/j.ccc.2016.09.002](https://doi.org/10.1016/j.ccc.2016.09.002).

15. *Herbert J.P., Guillotte A.R., Hammer R.D., Litofsky N.S.* Coagulopathy in the Setting of Mild Traumatic Brain Injury: Truths and Consequences. *Brain Sci.*, 2017, vol. 7(7). DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci7070092>

16. *Shaydakov M.E., Blebea J.* Thromboelastography (TEG). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019, 20 p.

КОСТРОВА ОЛЬГА ЮРЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

СТОМЕНСКАЯ ИРИНА СТАНИСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

ТИМОФЕЕВА НАТАЛЬЯ ЮРЬЕВНА – ассистент кафедры инструментальной диагностики с курсом фтизиатрии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (bla11blabla@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

БУРЯЧЕНКО НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА – врач-трансфузиолог, Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова, Россия, Москва (buryachenko-nata@mail.ru; ORCID: [0000-0002-7858-7994](https://orcid.org/0000-0002-7858-7994)).

ДОБРОХОТОВ МИХАИЛ ЗИНОРОВИЧ – заведующий отделением гравитационной хирургии крови и гипербарической оксигенации, Больница скорой медицинской помощи, Россия, Чебоксары (dobro_cheb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6817-5841>).

СТРУЧКО ГЛЕБ ЮРЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

КАЗАКОВ АЛЕКСАНДР ВАЛЕРИАНОВИЧ – врач – анестезиолог-реаниматолог, Больница скорой медицинской помощи, Россия, Чебоксары (sashadorian02@gmail.com).

Olga Yu. KOSTROVA, Irina S. STOMENSKAYA, Natalia Yu. TIMOFEEVA,
Natalya A. BURYACHENKO, Mikhail Z. DOBROHOTOV,
Gleb Yu. STRUCHKO, Alexander V. KAZAKOV

THROMBOELASTOGRAPHY IN ASSESSING THE HEMOSTATIC SYSTEM IN INTENSIVE CARE PATIENTS

Key words: thromboelastography, coagulogram, resuscitation, diagnostics, external hemostasis, internal hemostasis, analyzer, trauma, hypocoagulation, hypercoagulation.

The results of thromboelastography and standard coagulogram were analyzed in 35 patients aged from 18 to 86 who were treated in the resuscitation and intensive care unit. The majority of patients (34%) were hospitalized in the department with multisystem and concomitant injuries. The remaining patients were taken to the medical institution with different diagnoses (urolithiasis, liver cirrhosis, pancreatic lesion of various types, poisoning, peptic ulcer, sepsis). The data of coagulogram and thromboelastography at different stages of treatment were compared. In patients with the development of traumatic shock, the coagulogram parameters were changed to varying degrees depending on the stage of shock. At the first stage of shock, only an increase in soluble fibrin-monomer complexes by almost 2 times and a slight increase in fibrinogen dynamics were noted in the analysis. In a patient with stage 3 traumatic shock, the coagulogram parameters were within the normal range, but according to thromboelastography (EXTEM and FIBTEM tests), hypocoagulation due to the platelet link was noted. Only the coagulogram was evaluated in dynamics, hypocoagulation was noted in the indicators of internal and external hemostasis pathways: lengthening of the activated partial thromboplastin time, a decrease in the prothrombin index and an increase in the international normalized ratio, an increase in fibrinogen A and soluble fibrin-monomer complexes. In the group of male patients with closed craniocerebral trauma, an increase in soluble fibrin-monomer complexes in the coagulogram was always combined with changes in the FIBTEM test during thromboelastography. In most patients, no changes in the classical coagulogram tests immediately after the injury are noted. At this, thromboelastography makes it possible to make up for this deficiency at an earlier time, which indicates a high sensitivity of the method.

References

1. Baranich A.I., Sychev A.A., Savin I.A., Polupan A.A., Oshorov A.V., Potapov A.A. *Naru-sheniya sistemy gemostaza u patsientov v ostrom periode izolirovannoi cherepno-mozgovoï travmy (obzor)* [Hemostasis Disturbances in Patients in the Acute Period of Isolated Traumatic Brain Injury (Review)]. *Obshchaya reanimatologiya*, 2018, vol. 14, no. 5, pp. 85–95. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-85-95>.
2. Baranich A.I., Sychev A.A., Savin I.A., Polupan A.A., Oshorov A.V., Potapov A.A. *Koagulopatiya, assotsirovannaya s ostrym periodom cherepno-mozgovoï travmy* [Coagulopathy in the Acute Phase of Traumatic Brain Injury]. *Obshchaya reanimatologiya*, 2020, vol. 16(1), pp. 27–34. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2020-1-27-34>.
3. Grinevich T.N. *Rotatsionnaya tromboelastometriya rotem kak novyi perspektivnyi metod otsenki sistemy gemostaza u patsientov travmatologicheskogo profilya* [Rotational thromboelastometry as a new promising method to assess the coagulation system in trauma patients]. *Novosti khirurgii*, 2010, no. 2, vol. 18, pp. 115–122.
4. Efremova O.V., Mamaev A.N., Elykomov V.A., Belozherov D.E. *Krovotochivost' i osobennosti pokazatelei tromboelastografii u bol'nykh khronicheskim mieloleukozom* [Bleeding and features of tromboelastography indices in patients with chronic myeloleukemia]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*, 2015, no. 4(57), pp. 82–86.
5. Kazhanov I.V., Afonchikov V.S., Kolchanov E.A., Mikityuk S.I., Shalamov D.V., Zhirnova N.A., Samokhvalov I.M. *Opyt primeneniya tromboelastogrammy u postradavshikh s tyazheloi sochetannoi travmoi taza* [Experience of thromboelastogram application in patients with severe combined pelvic trauma]. *Politravma*, 2020, no. 3, pp. 65–76.
6. Kol'tsova E.M., Balandina A.N., Seregina E.A., Poletaev A.V., Vuimo T.A., Panteleeva M.A., Ataulkhanov F.I. *Aspekty metodologii laboratornykh issledovaniï gemostaza v detsko gematologii-onkologii i obshchie podkhody v patologii gemostaza pri leukozakh* [Aspects of the methodology of laboratory studies of hemostasis in pediatric hematology-oncology and general approaches in the pathology of hemostasis in leukemia]. *Rossiiskii zhurnal detskoï gematologii i onkologii*, 2018, no. 3, vol. 5, pp. 74–88. DOI: <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2018-5-3-74-88>.
7. Leonov N.P., Karas'kov A.M., Litasova E.E., Strunin O.V., Karmadonova N.A., Akopov G.D., Vyshegorodtseva L.I. *Sravnitel'naya kharakteristika kaolin-aktivirovannoi tromboelastografii u zdorovykh*

novorozhdennykh i novorozhdennykh s vrozhdannymi porokami serdtsa [Comparative characterisation of kaolin-activated thromboelastography in healthy neonates and neonates with congenital heart disease]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2016, no. 2(61), pp. 87–90. DOI: 10.18821/OS69-2084-2016-61-2-87-90.

8. Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyvkina L.P. *Sostoyanie tromboticheskoi gotovnosti – vozmozhnosti sovremennoi diagnostiki i perspektivy* [The state of thrombotic readiness – current diagnostic possibilities and perspectives]. *Meditsinskii alfavit*, 2013, no. 1, pp. 20–23.

9. Ponomarenko E.A., Ignatova A.A., Fedorova D.V., Zharkov P.A., Panteleev M.A. *Funktsional'naya aktivnost' trombocitov: fiziologiya i metody laboratornoi diagnostiki* [Platelet functional activity: physiology and laboratory diagnostic methods]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*, 2019, vol. 18, no. 3, pp. 112–119. DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2019-18-3-112-119>.

10. Stomenskaya I.S., Kostrova O.Yu., Struchko G.Yu., Timofeeva N.Yu. *Tromboelastometriya – metod laboratornoi diagnostiki narushenii sistemy gemostaza* [Thromboelastometry is a laboratory diagnosis method of hemostatic system disorders]. *Meditsinskii al'manakh*, 2017, no. 2(47), pp. 96–98.

11. Roitman E.V. «Problema gemostaza» v laboratornoi diagnostike [“The problem of haemostasis” in laboratory diagnosis]. *Laboratoriya LPU*, 2016, no. 8, pp. 29–36.

12. Jianning Zhang, Rongcai Jiang, Li Liu, Timothy Watkins, Fangyi Zhang, Jing-fei Dong. Traumatic Brain Injury-Associated Coagulopathy. *J Neurotrauma*, 2012, vol. 29(17), pp. 2597–2605. DOI: 10.1089/neu.2012.2348.

13. Caspers M., Schäfer N., Fröhlich M., Bauerfeind U., Bouillon B., Mutschler M., Maegele M. How do external factors contribute to the hypocoagulative state in trauma-induced coagulopathy? – In vitro analysis of the lethal triad in trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.*, 2018, vol. 26(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s13049-018-0536-8>.

14. Gonzalez E., Moore E.E., Moore H.B. Management of Trauma Induced Coagulopathy with Thrombelastography. *Crit Care Clin.*, 2017, vol. 33(1), pp. 119–134. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.09.002.

15. Herbert J.P., Guillotte A.R., Hammer R.D., Litofsky N.S. Coagulopathy in the Setting of Mild Traumatic Brain Injury: Truths and Consequences. *Brain Sci.*, 2017, vol. 7(7). DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci7070092>

16. Shaydakov M.E., Blebea J. *Thromboelastography (TEG)*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019, 20 p.

OLGA Yu. KOSTROVA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Head of Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (evkbiz@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7057-9834>).

IRINA S. STOMENSKAYA – Candidate of Medical Sciences, Assistant Professor, Department of the Instrumental Diagnostics with a Course of Phthiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (irina.stomenskaja@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7332-4477>).

NATALIA Yu. TIMOFEEVA – Assistant Lecturer, Department of Instrumental Diagnostics Department with a Course of Phthiology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (bla11bla-bla@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7596-0132>).

NATALYA A. BURYACHENKO – Transfusiologist, City Clinical Hospital № 67 named after L.A. Vorkhobova, Russia Moscow Москва (buryachenko-nata@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7858-7994).

MIKHAIL Z. DOBROKHOTOV – Head of the Department of Gravity Blood Surgery and Hyperbaric Oxygenation, Emergency Hospital, Russia, Cheboksary (dobro_cheb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6817-5841>).

GLEB Yu. STRUCHKO – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Normal and Topographic Anatomy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (glebstr@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0549-5116>).

ALEXANDER V. KAZAKOV – Anesthetist-Resuscitator, Emergency Hospital, Russia, Cheboksary (sashadorian02@gmail.com).

Формат цитирования: Кострова О.Ю., Стоменская И.С., Тимофеева Н.Ю., Бурыченко Н.А., Доброхотов М.З., Стручко Г.Ю., Казаков А.В. Тромбоэластография в оценке системы гемостаза у реанимационных больных [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 3. – С. 18–25. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/3/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-18-25.

М.Е. ЩЕПЕЛЕВ, Т.В. ДЕРИПАСКО, А.А. СИДОРОВА, Е.Г. ДРАНДРОВА,
Е.В. МОСКВИЧЕВ, Т.Ю. ЛЕОНТЬЕВА, Д.А. АФАНАСЬЕВ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ В РУБЦЕ НА МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: беременность в рубце на матке, эктопическая беременность, кесарево сечение, неразвивающаяся беременность.

За последние двадцать пять лет средний возраст женщины на момент рождения первого ребенка во всём мире заметно вырос. Так, в России в настоящее время женщины начинают реализовывать репродуктивную функцию в среднем в 26–35 лет. Это приводит к тому, что акушеры-гинекологи в своей практике всё чаще сталкиваются с беременностью и родами, осложненными рубцом на матке после предыдущего кесарева сечения или миомэктомии. Формирование рубца на матке после любого вмешательства влечет за собой вероятность возникновения отдаленных осложнений, таких как разрыв матки по рубцу и беременность в рубце на матке. Согласно последним клиническим рекомендациям по внематочной беременности беременность в рубце на матке добавлена в анатомическую классификацию эктопических беременностей. В статье описан клинический случай неразвивающейся беременности в рубце на матке после кесарева сечения, показана трудность своевременной диагностики такой беременности, которая зачастую приводит к неправильному ведению пациенток и потере фертильности женщинами детородного возраста. В описанном случае запоздалая диагностика беременности в рубце на матке привела к необходимости проведения органосохраняющей операции – экстирпации матки с маточными трубами.

Введение. За последние 25 лет средний возраст женщин на момент рождения первого ребенка во всём мире заметно вырос [16]. Так, в России в настоящее время женщины начинают реализовывать репродуктивную функцию в среднем в 26–35 лет [2]. Причинами позднего рождения первенца являются преобладание интересов в получении образования, стремление к карьерному росту, финансовые вопросы, изменения взгляда на семью как социальный институт, отсутствие материнской доминанты [13]. Кроме того, с возрастом растет и частота случаев миомы матки, требующих оперативного лечения [14]. Формирование рубца на матке после любого вмешательства также влечет за собой вероятность возникновения отдаленных осложнений, таких как разрыв матки по рубцу и беременность в рубце на матке [8, 18].

Согласно федеральным клиническим рекомендациям «Внематочная (эктопическая) беременность» (2017 г.), утвержденным Российским обществом акушеров-гинекологов и согласованным с Минздравом России, в анатомическую классификацию эктопической беременности включена беременность в рубце на матке после кесарева сечения [5]. Это свидетельствует о том, что ее частота неуклонно растет и составляет на сегодняшний день 1 случай на 1800–2216 беременностей, или 6,1% от всех внематочных беременностей [10]. В Чувашской Республике в 2014 г. пришелся 1 случай на 1800–3000 беременностей [12]. Официальной статистики частоты беременности в рубце

на матке после миомэктомии на сегодняшний день не ведется. В мировой литературе встречаются описания отдельных клинических случаев [17, 19, 20].

Клинический случай. Пациентка А., 29 лет, обратилась 18.08.2019 г. 18:25 в приемное отделение БУ «БСМП» с жалобами на тянущие боли внизу живота, обильные кровянистые выделения из половых путей.

Акушерско-гинекологический анамнез. Со слов пациентки, менархе в 11 лет. До февраля 2019 г. менструальный цикл был регулярным, длительностью 30 дней. Менструации продолжались по 4 дня, безболезненные, объем кровопотери умеренный. Последняя менструация состоялась 23.02.2019 г. (6 месяцев назад). Гинекологические заболевания отрицает. В анамнезе 3 беременности, 2 из которых завершились срочными оперативными родами на сроке гестации 37-38 недель в 2009 и 2016 годах соответственно. Показанием к первому кесареву сечению послужил симфизит. Во втором случае – угроза разрыва матки по рубцу. В 2017 г. – хирургический аборт на сроке 8-9 недель по желанию женщины – кюретаж.

С февраля 2019 г. менструальный цикл стал нерегулярным.

03.03.2019 г. пациентка обратилась к гинекологу по месту жительства с жалобами на головные боли, головокружение, слабость, боли в пояснице, мажущие кровянистые выделения из половых путей в середине менструального цикла. Тест на ХГЧ в моче отрицательный. Пациентке было рекомендовано дообследование в условиях стационара, но от госпитализации она отказалась. 1,5 месяца спустя в апреле женщина обратилась в частную клинику, где ей было произведено УЗИ ОМТ. Заключение от 19.04.2019 г.: «УЗ-признаки выраженных диффузных изменений миометрия, жидкостного образования передней стенки матки (размерами 2,1×1,4×1,6 см), патологии эндометрия, кистозного образования правого яичника (вероятно, киста желтого тела), жидкостного образования шейки матки».

Рекомендовано: консультация акушера-гинеколога cito, кровь на ХГЧ в динамике, УЗИ ОМТ в динамике. К рекомендациям пациентка не прислушалась. С 09.05.2019–23.05.2019 г. наблюдалась метроррагия, повторный тест на ХГЧ в моче отрицательный, со слов пациентки. Следующие 3 месяца наблюдалась аменорея, женщина за медицинской помощью не обращалась.

17.08.2019 г. кровянистые выделения из половых путей возобновились, стали обильными. Вечером 18.08.2019 г. женщина самостоятельно обратилась в приемное отделение БУ «БСМП» с вышеописанными жалобами, где была осмотрена дежурным врачом акушером-гинекологом. Status genitalis: PS: Слизистая влагилица и влагилицная часть шейки матки без воспалительных изменений. Шейка матки не эрозирована, цилиндрическая. Наружный зев приоткрыт. Выделения кровянистые, умеренные. PV: Тело матки в anteflexio, увеличено до 6-7 недель беременности. Рядом с маткой в одном конгломерате с ней в переднем своде определяется округлое образование тестоватой консистенции без четких контуров в диаметре около 5-6 см, болезненное при пальпации. Придатки: справа не увеличены, безболезненны; слева не увеличены, безболезненны. Инфильтратов в малом тазу нет. Протокол УЗИ ОМТ от 18.08.2019 г. (рис. 1): Матка: Размеры 48×40×51 мм. Расположение по средней линии, в anteflexio. В области перешейка полость матки неравномерно расширена до 40 мм. В полости матки на уровне перешейка визуализируется эхопозитивное образование с волнистыми контурами размерами 54×31×55 мм. В структуре эхопозитивного образования визуализируется эхонегативная структура неправильной формы размерами 27×7 мм с эхопозитивным ободком – на момент осмотра структурно больше данных за плодное яйцо неправильной формы с СВД 17 мм КТР,

желточный мешок не визуализируются. Толщина миометрия по передней стенке в области перешейка до 4-6 мм, по правой боковой стенке до 1-2 мм. Визуализация рубца на момент осмотра крайне затруднительна. Заключение: На момент осмотра структурно больше данных за неразвивающуюся беременность в области перешейка на примерном сроке 7 недель с наличием структурных изменений переднего миометрия и прилегающего параметрия (не исключается прорастание).



Рис. 1. УЗИ ОМТ от 18.08.2019 г.
Стрелкой указано эхонегативное включение неправильной формы размерами 27×7 мм с эхопозитивным ободком

Пациентка госпитализирована. Начата гемостатическая, антибактериальная терапия. Утром 19.08.2019 г. по решению консилиума была произведена диагностическая лапаротомия в экстренном порядке. Получено согласие пациентки на возможную гистерэктомию. Анализ крови на ХГЧ от 19.08.2019 г. составил 23 МЕ/л. При интраоперационной ревизии органов малого таза обнаружено: нижняя половина передней стенки матки представлена образованием синюшного цвета до 7 см диаметре с захватом правого ребра (рис. 2). Матка с маточными трубами удалена (рис. 3, 4). Объем кровопотери 1000 мл.

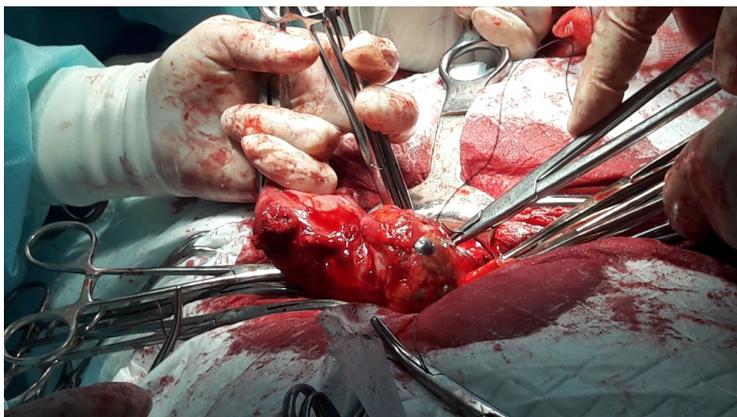


Рис. 2. Нижняя половина передней стенки матки представлена синюшным образованием (интраоперационная картина)

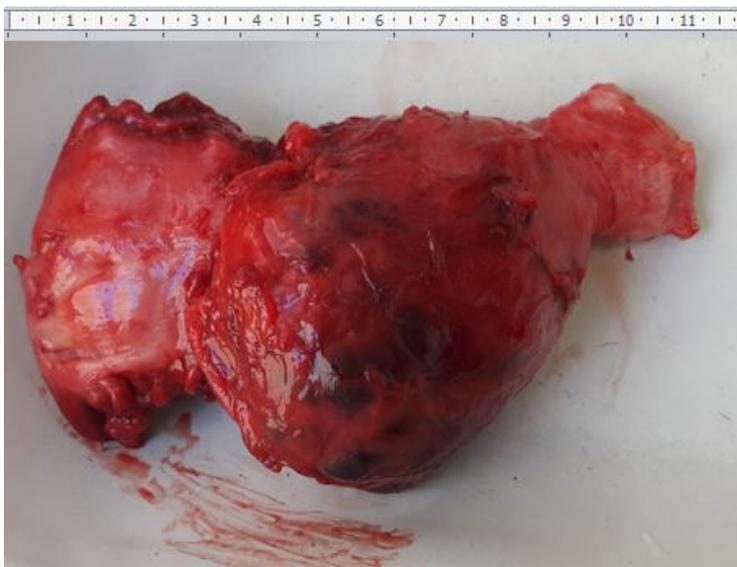


Рис. 3. Макропрепарат: удаленная матка со старым плодместищем в области рубца на нижнем сегменте с полным прорастанием матки с захватом фасции, размерами до 7 см



Рис. 4. Макропрепарат: удаленная матка в разрезе. Множественные полости и имбибированные участки

Было проведено патогистологическое исследование. Макроскопическое описание: вскрытая матка 9×7×6 см, полость несколько расширена, эндометрий рыхлый, бурый. Миометрий в области дна на участке 6×4×4 см пестрый за счет обширных очагово-сливных бурых очагов. Микроскопическое описание: Исследуемый материал

представлен фиброзной гладкомышечной тканью с большим числом эктазированных кровеносных сосудов, очагами периваскулярной лимфогистиоцитарной инфильтрации, очагами колликвационного некроза, хориональными ворсинами с признаками дистрофии и явлениями инволюции. Между пучками гладкомышечных волокон отмечена очаговая инвазия дегенеративно измененных хориональных ворсин. Морфологическая картина более всего соответствует замершей эктопической беременности в послеоперационном маточном рубце (рис. 5).

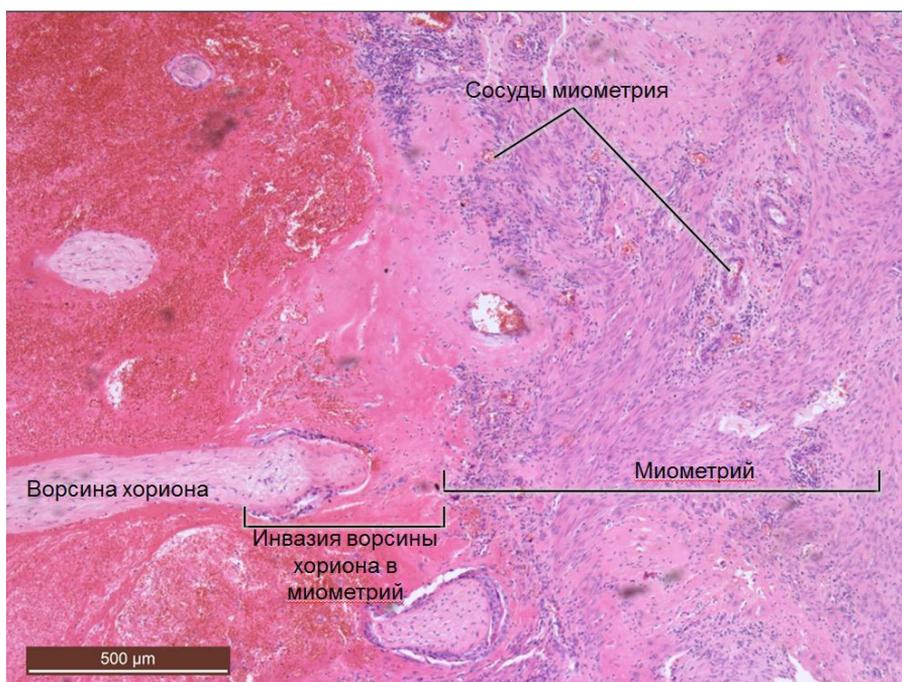


Рис. 5. Очаговая инвазия дегенеративно измененных хориональных ворсин в миометрий. Окраска гематоксилином и эозином. Leica DM 4000. Ув. ×100

Выводы. Представленный случай демонстрирует сложность своевременной диагностики беременности в рубце на матке, когда она сопровождается гибелью эмбриона на ранних сроках гестации. Чувствительность современных качественных тестов на ХГЧ в моче в среднем составляет 25 мМЕ/мл, что не исключает возможности ложноотрицательного результата [15]. Поэтому в случае сомнения качественные тесты всегда необходимо дополнять определением концентрации β -ХГЧ в крови.

Вышеописанный случай также представил сложность для специалистов инструментальной диагностики, так как дифференцировка плодного яйца и структур эмбриона в условиях его гибели и формирования обширной гематомы была довольно затруднительна. Необходимым диагностическим вмешательством в подобном случае является лапароскопия или лапаротомия в зависимости от объема образования, прогнозируемой кровопотери, квалификации хирурга и наличия необходимого оборудования.

В связи с ростом частоты кесарева сечения и других оперативных вмешательств на матке необходимо тщательно проводить прегравидарную подготовку

[3, 11]. Состоятельность рубца должна оцениваться как до, так и во время беременности [4]. При подозрении на несостоятельность рубца рекомендуется выполнять реконструктивные операции [7, 9]. Важным аспектом профилактики подобных осложнений является также наложение многорядного шва на стенку матки при ушивании послеоперационной раны [1, 6].

Литература

1. *Благина Е.И.* Причины формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения и методы профилактики: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 22 с.
2. *Гараева А.С.* Некоторые особенности репродуктивных установок женщин старших возрастных групп Чеченской Республики // Клиническая геронтология. 2016. № 7-8. С. 66–69.
3. *Ившин А.А., Ившина П.В.* Кесарево сечение: парадигма безопасности // Вестник науки и образования. 2017. № 12(36). С. 100–102.
4. *Кесова М.И., Болотова О.В., Кан Н.Е., Орджоникидзе Н.В.* Прогностические критерии оценки состояния рубца на матке после кесарева сечения // Вестник РУДН. Сер. Медицина. 2009. № 5. С. 175–180.
5. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Внематочная (эктопическая) беременность»: утв. Минздравом России и РОАГ от 06.02.2017 г. № 15-4/10/2-729. М., 35 с.
6. Клинические рекомендации (протокол лечения) «Кесарево сечение. Показания, методы обезболивания, хирургическая техника, антибиотикопрофилактика, ведение послеоперационного периода»: утв. Президиумом Российского общества акушеров-гинекологов от 06.05.2014 г. № 15-4/10/2-3190. М., 44 с.
7. *Коган О.М., Войтенко Н.Б., Зосимова Е.А., Мартынова Э.Н., Нерсисян Д.М., Бубникова А.А.* Алгоритм ведения пациенток с несостоятельностью послеоперационного рубца на матке после кесарева сечения // Клиническая практика. 2018. № 3. С. 38–43.
8. *Полянин Д.В., Михельсон А.А., Мелкозерова О.А., Лукьянова К.Д.* Дискуссионные вопросы несостоятельности рубца на матке в эру эпидемии кесарева сечения // Уральский медицинский журнал. 2019. № 5(173). С. 17–23.
9. *Попов А.А., Федоров А.А., Вроцкая В.С., Мананникова Т.Н., Тюрина С.С., Коваль А.А., Чечнева М.А., Логутова Л.С.* Эндоскопические методы диагностики и хирургической коррекции несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017. № 1. С. 54–57.
10. *Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Беглицз Д.А., Митрофанова О.А., Латышев О.С., Колесникова И.О.* Клинический случай эктопической беременности в рубце на матке после операции кесарева сечения // Акушерство, гинекология и репродукция. 2018. № 12(2). С. 69–75. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.069-075.
11. *Сидоров А.Е., Гунин А.Г., Чернышов В.В.* Отдаленные риски кесарева сечения: беременность в рубце на матке. Обзор литературы // Акушерство, гинекология и репродукция. 2017. № 11(4). С. 48–56. DOI: 10.17749/2313-7947.2017.11.4.048-056.
12. *Сидоров А.Е., Сидоров Е.С., Самойлова А.В., Гунин А.Г., Дерипаско Т.В., Чернышов В.В., Прокопьев И.И., Майоров В.С.* Беременность в рубце на матке после кесарева сечения // Здоровоохранение Чувашии. 2014. № 3. С. 49–56.
13. *Сульдьякина Н.В.* Отношение женщин к позднему деторождению и материнству [Электронный ресурс] // Огарёв-Online. 2017. № 5(94). URL: <http://journal.mrsu.ru/arts/otnoshenie-zhenshhin-k-pozdnemu-detorozhdeniyu-i-materinstvu>.
14. *Станоевич И.В.* Дискуссионные аспекты физиологии женской репродуктивной системы: медицинская и демографическая проблемы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2012. № 12(2). С. 73–77.
15. *Теребнева Л.А.* История тестов на беременность и современные способы определения беременности малого срока // Гинекология. 2015. № 17(2). С. 50–54.
16. *Matthews T.J., Hamilton B.E.* First births to older women continue to rise. *NCHS Data Brief*, 2014, vol. 152, pp. 1–8.
17. *Memtsa M., Jurkovic D.* Intramural Pregnancy. In: Tulandi T., ed. *Ectopic Pregnancy*. Springer, Cham., 2015. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-11140-7_16.
18. *Paul P.G., Mannur S., Shintre H., Paul G., Gulati G.* Myomectomy scar pregnancy: a rare complication of myomectomy. *J. Gynecol Surg.*, 2018, vol. 34, pp. 53–57.
19. *Tagore S., Teo S.H., Chua S.Y., Ong C.L., Kwek Y.C.* A retrospective review of uterine scar pregnancies: single centre experience. *Arch Gynecol Obstet.*, 2010, vol. 282, pp. 711–715.
20. *Wong K.S., Tan J., Ang C., Ngu A.* Myomectomy scar ectopic pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*, 2010, vol. 50(1), pp. 93–94. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2009.01121.x.

ЩЕПЕЛЕВ МИХАИЛ ЕВГЕНЬЕВИЧ – кандидат медицинских наук, заведующий гинекологическим отделением № 1, Больница скорой медицинской помощи, Россия, Чебоксары (shch-1962@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2431-9254>).

ДЕРИПАСКО ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА – главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения Чувашской Республики, заведующая акушерским дистанционным консультативным центром – врач – акушер-гинеколог, Президентский перинатальный центр, Россия, Чебоксары (ppc@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6824-9633>).

СИДОРОВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА – ординатор первого года обучения кафедры факультетской и госпитальной терапии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (far.anastasiya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6559-8267>).

ДРАНДРОВА ЕЛЕНА ГЕННАДЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет; врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения № 1, Больница скорой медицинской помощи, Россия, Чебоксары (drandrov@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3341-3373>).

МОСКВИЧЕВ ЕВГЕНИЙ ВАСИЛЬЕВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной и топографической анатомии с оперативной хирургией, Чувашский государственный университет; заведующий патологоанатомическим отделением, Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Чебоксары (moskvichev@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2850-5487>).

ЛЕОНТЬЕВА ТАТЬЯНА ЮРЬЕВНА – врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения № 1, Больница скорой медицинской помощи, Россия, Чебоксары (leo.tani@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2591-2447>).

АФАНАСЬЕВ ДЕНИС АЛЕКСАНДРОВИЧ – врач – акушер-гинеколог гинекологического отделения № 1, Больница скорой медицинской помощи, Россия, Чебоксары (bsmp@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4270-8018>).

Mikhail E. SHCHEPELEV, Tatyana V. DERIPASKO, Anastasiya A. SIDOROVA, Elena G. DRANDROVA, Evgenii V. MOSKVICHEV, Tatyana Yu. LEONTEVA, Denis A. AFANASEV

A CLINICAL CASE OF AN UNDEVELOPED PREGNANCY IN A UTERINE SCAR AFTER A CESAREAN SECTION

Key words: pregnancy in the uterine scar, ectopic pregnancy, cesarean section, undeveloped pregnancy.

Over the past twenty-five years, the average age of a woman giving birth to the first child has grown significantly around the world. So, in Russia, currently, women begin to bring their reproductive function into action on average at the age of 26-35. This leads to the fact that obstetricians and gynecologists in their practice increasingly face with pregnancy and childbirth complicated by a uterine scar after a previous cesarean section or myomectomy. The formation of a uterine scar after any intervention entails the likelihood of long-term complications, such as a rupture of the uterus along the scar and pregnancy in the uterine scar. According to the latest clinical recommendations for ectopic pregnancy, pregnancy in the uterine scar has been added to the anatomical classification of ectopic pregnancies. The article describes a clinical case of an undeveloped pregnancy in the uterine scar after a cesarean section, it shows the difficulty of timely diagnosis of such pregnancy, which often results in improper management of patients and loss of fertility by women of childbearing age. In the described case, late diagnosis of pregnancy in the uterine scar necessitated organ-resecting surgery – extirpation of the uterus with fallopian tubes.

References

1. Blagina E.I. Prichiny formirovaniya nesostoyatel'nogo rubtsa na matke posle kesareva secheniya i metody profilaktiki: avtoref. dis. ... kand. med. nauk [Causes of the formation of an untenable scar on the uterus after cesarean section and methods of prevention. Abstract of Cand. Diss.]. Moscow, 2017, 22 p.
2. Garaeva A.S. Nekotorye osobennosti reproductivnykh ustanovok zhenshchin starshikh vozrastnykh grupp Chechenskoj respubliki [Some features of the reproductive systems of women of older age groups chechen republic]. *Klinicheskaya gerontologiya*, 2016, no. 7-8, pp. 66–69.

3. Ivshin A.A., Ivshina P.V. *Kesarevo sechenie: paradigma bezopasnosti* [Cesarean section: paradigm of security]. *Vestnik nauki i obrazovaniya*, 2017, no. 12(36), pp. 100–102.
4. Kesova M.I., Bolotova O.V., Kan N.E., Ordzhonikidze N.V. *Prognosticheskie kriterii otsenki sostoyaniya rubtsa na matke posle kesareva secheniya* [Prognostic criteria of the cesarean scar status appraisal]. *Vestnik RUDN. Ser. Meditsina*, 2009, no. 5, pp. 175–180.
5. *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) «Vnematochnaya (ektopicheskaya) beremennost'», utverzhdennye Minzdravom Rossii i ROAG ot 6 fevralya 2017 g.* [Clinical guidance (protocol of treatment) "Ectopic pregnancy", approved by Ministry of Healthservice of Russian Federation and Russian Society of Obstetricians-Gynecologists on February 6, 2017], no. 15-4/10/2-729, 35 p.
6. *Klinicheskie rekomendatsii (protokol lecheniya) «Kesarevo sechenie. Pokazaniya, metody obezbolivaniya, khirurgicheskaya tekhnika, antibiotikoprofilaktika, vedenie posleoperatsionnogo perioda» (utv. Prezidentom Rossijskogo obshchestva akusherov-ginekologov) ot 6 maya 2014 g.* [Clinical guidance (protocol of treatment) "Cesarean section. Indications, methods of anesthesia, surgical technique, antibiotic prophylaxis, management of postoperative period" (approved by the President of Russian Society of Obstetricians-Gynecologists on May 6, 2014)], no. 15-4/10/2-3190, 44 p.
7. Kogan O.M., Voitenko N.B., Zosimova E.A., Martynova E.N., Nersesyants D.M., Bubnikov A.A. *Algoritm vedeniya patsientok s nesostoyatel'nost'yu posleoperatsionnogo rubtsa na matke posle kesareva secheniya* [Algorithm for the management of patients with incompetence of postoperative uterine scar after a cesarean section]. *Klinicheskaya praktika*, 2018, no. 3, pp. 38–43.
8. Polyenin D.V., Mikhel'son A.A., Melkozerova O.A., Luk'yanova K.D. *Diskussionnye voprosy nesostoyatel'nosti rubtsa na matke v eru epidemii kesareva secheniya* [Discussion issues of incompetent uterine scar in the era of the caesarian section epidemic]. *Ural'skii meditsinskii zhurnal*, 2019, no. 5(173), pp. 17–23.
9. Popov A.A., Fedorov A.A., Vrotskaya V.S., Manannikova T.N., Tyurina S.S., Koval' A.A., Chechneva M.A., Logutova L.S. *Endoskopicheskie metody diagnostiki i khirurgicheskoi korrektsii nesostoyatel'nogo rubtsa na matke posle kesareva secheniya* [Endoscopic diagnosis and surgical correction of the insolvent uterine scar after cesarean section]. *Akusherstvo i Ginekologiya Sankt-Peterburga*, 2017, no. 1, pp. 54–57.
10. Rybalka A.N., Sulima A.N., Beglitse D.A., Mitrofanova O.A., Latyshev O.S., Kolesnikova I.O. *Klinicheskii sluchai ektopicheskoi beremennosti v rubtse na matke posle operatsii kesareva secheniya* [Ectopic pregnancy in the uterus scar left after cesarean section: a clinical case]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya medicina*, 2018, no. 12(2), pp. 69–75. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.2.069-075.
11. Sidorov A.E., Gunin A.G., Chernyshov V.V. *Otdalennye riski kesareva secheniya: beremennost' v rubtse na matke. Obzor literatury* [Long-term risks of cesarean delivery: cesarean scar pregnancy. A systematic review]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnaya medicina*, 2017, no. 11(4), pp. 48–56. DOI: 10.17749/2313-7947.2017.11.4.048-056.
12. Sidorov A.E., Sidorov E.S., Samoilova A.V., Gunin A.G., Deripasko T.V., Chernyshov V.V., Prokop'ev I.I., Maiorov V.S. *Beremennost' v rubtse na matke posle kesareva secheniya* [Pregnancy in uterine scar after cesarean section]. *Zdravookhranenie Chuvashii*, 2014, no. 3, pp. 49–56.
13. Sul'dyaikina N.V. *Otnoshenie zhenshchin k pozdnemu detorozhdeniyu i materinstvu* [Later childbearing as a social phenomenon]. *Ogarev-Online*, 2017, no. 5(94). Available at: <http://journal.mrsu.ru/arts/otnoshenie-zhenshchin-k-pozdnemu-detorozhdeniyu-i-materinstvu>.
14. Stanoevich I.V. *Diskussionnye aspekty fiziologii zhenskoi reproduktivnoi sistemy: meditsinskaya i demograficheskaya problemy* [Debatable aspects of the physiology of the female reproductive system: a medical and demographic problem]. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*, 2012, no. 12(2), pp. 73–77.
15. Terebneva L.A. *Istoriya testov na beremennost' i sovremennyye sposoby opredeleniya beremennosti malogo sroka* [Pregnancy tests history and modern methods of determining early pregnancy]. *Ginekologiya*, 2015, no. 17(2), pp. 50–54.
16. Matthews T.J., Hamilton B.E. First births to older women continue to rise. *NCHS Data Brief*, 2014, vol. 152, pp. 1–8.
17. Memtsa M., Jurkovic D. Intramural Pregnancy. In: Tulandi T., eds. *Ectopic Pregnancy*. Springer, Cham., 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-11140-7>.
18. Paul P.G., Mannur S., Shintre H., Paul G., Gulati G. Myomectomy scar pregnancy: a rare complication of myomectomy. *J. Gynecol Surg.*, 2018, vol. 34, pp. 53–57.
19. Tagore S., Teo S.H., Chua S.Y., Ong C.L., Kwek Y.C. A retrospective review of uterine scar pregnancies: single centre experience. *Arch Gynecol Obstet.*, 2010, vol. 282, pp. 711–715.
20. Wong K.S., Tan J., Ang C., Ngu A. Myomectomy scar ectopic pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.*, 2010, vol. 50(1), pp. 93–94. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2009.01121.x.

MIKHAIL E. SHCHEPELEV – Candidate of Medical Sciences, Head of Gynecology Department no. 1, Emergency Hospital, Russia, Cheboksary (shch-1962@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2431-9254>).

TATYANA V. DERIPASKO – Chief Freelance Specialist in Obstetrics and Gynecology of Health Ministry of Chuvash Republic, Head of Obstetrical Distance Consulting Center – Obstetrician-Gynecologist, President Perinatal Center, Russia, Cheboksary ppc@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6824-9633>).

ANASTASIYA A. SIDOROVA – Resident of the 1st year of Faculty and Hospital Therapy Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (far.anastasiya@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6559-8267>).

ELENA G. DRANDROVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Normal and Topographic Anatomy with Operative Surgery, Chuvash State University; Obstetrician-Gynecologist of Gynecology Department no. 1, Emergency Hospital, Russia, Cheboksary (drandrov@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3341-3373>).

EVGENII V. MOSKVICHEV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Normal and Topographic Anatomy with Operative Surgery, Chuvash State University; Head of Pathology Department, Republic Clinical Oncologic Dispensary, Russia, Cheboksary (moskvichev@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2850-5487>).

TATYANA Yu. LEONTEVA – Obstetrician-Gynecologist of Gynecology Department no. 1, Emergency Hospital, Russia, Cheboksary (leo.tani@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2591-2447>).

DENIS A. AFANASEV – Obstetrician-Gynecologist of Gynecology Department no. 1, Emergency Hospital, Russia, Cheboksary (bsmp@med.cap.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4270-8018>).

Формат цитирования: Щелелев М.Е., Дерипаско Т.В., Сидорова А.А., Драндрова Е.Г., Москвичев Е.В., Леонтьева Т.Ю., Афанасьев Д.А. Клинический случай неразвивающейся беременности в рубце на матке после кесарева сечения [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 3. – С. 26–34. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/3/4>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-26-34.

Т.Г. ДЕНИСОВА, А.И. СЕРГЕЕВА, А.С. ГРИГОРЬЕВА,
Э.Э. РЕЧАПОВА, И.И. СЕРГЕЕВ, Е.А. ДЕНИСОВА**ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ
ОТ МАТЕРЕЙ, БОЛЕВШИХ COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ***Ключевые слова:* COVID-19, SARS-CoV-2, беременность, новорожденные, плод.

Согласно заявлению ВОЗ от 11 марта 2020 г., коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, достигла масштабов пандемии и в настоящее время является всемирной проблемой здравоохранения. Особую группу населения, требующую повышенного внимания, составляют беременные вследствие того, что пневмония занимает третье место в структуре не прямых причин материнской смертности. В зоне повышенного риска инфицирования оказались беременные женщины, иммунная система которых изменена. Беременность является фактором риска развития более тяжелого течения острых респираторных вирусных заболеваний и гриппа. На сегодняшний день вопрос о внутриутробной передаче коронавирусной болезни остается до конца неизученным, что вызывает страх у беременных женщин за будущее поколение. Присоединение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 негативно отражается на беременности, родах и послеродовом периоде, состоянии здоровья новорожденных, особенно у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом. Сама беременность и роды не влияют на течение COVID-19, но присоединение инфекции может осложнять течение гестации, вызывая респираторный дистресс-синдром, преждевременные роды и самопроизвольные выкидыши, врожденные пневмонии и антенатальную гибель новорожденных, рожденных от ковид-положительных матерей. Проведен поиск литературы, опубликованной с 1 декабря 2019 г. по 30 июля 2021 г. в нескольких базах данных, включая PubMed, Web of Science, Google Scholar и базу данных ВОЗ COVID-19, из которых 52 статьи были отобраны для детального рассмотрения. Проведен поиск соответствующей литературы, чтобы разобраться в вопросах передачи инфекции новорожденным от инфицированных матерей и клинических проявлений заболевания у первых. В результате было выявлено, что новорожденные могут заразиться SARS-CoV-2 при тесном контакте с инфицированными пациентами или бессимптомными носителями вируса. Однако на основе данных современной литературы однозначно ответить на поставленные вопросы нельзя, требуется больше фактов для раскрытия проблемы. Практическая значимость работы состоит в том, чтобы результаты исследования были использованы для дальнейшего изучения вопроса о последствиях COVID-19 для здоровья новорожденных детей.

Введение. В конце 2019 г. мировое медицинское сообщество столкнулось с новой инфекцией. Изначально поставленная в один ряд с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) она 31 января 2020 г. была внесена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих, а немного позднее, согласно заявлению ВОЗ от 11 марта 2020 г., достигла масштабов пандемии [10, 16, 17]. Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 в настоящее время является всемирной проблемой здравоохранения. Особую группу населения, требующую повышенного внимания, составляют беременные вследствие того, что пневмония занимает третье место в структуре не прямых причин материнской смертности. В зоне повышенного риска инфицирования оказались беременные женщины, иммунная система которых изменена. Иммуносупрессия

и другие физиологические изменения во время беременности способствуют высокой восприимчивости организма женщины к патогенам, вызывающим ОРВИ и пневмонию, что может потребовать госпитализации в отделение интенсивной терапии и проведения респираторной кислородной поддержки. При этом состояние беременности ограничивает применение некоторых методов инструментальной диагностики и антикоронавирусной терапии [5, 6, 8, 9].

Среди дискуссионных вопросов ведения беременных с COVID-19 наибольшего внимания заслуживают тактика пролонгирования беременности и подходы к родоразрешению. Беременность является фактором риска развития более тяжелого течения острых респираторных вирусных заболеваний и гриппа. Присоединение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 негативно отражается на беременности, родах и послеродовом периоде, состоянии здоровья новорожденных, особенно у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом [1, 3, 4, 7, 15].

Сама беременность и роды не влияют на течение COVID-19, но присоединение инфекции может осложнять течение гестации, вызывая респираторный дистресс-синдром, преждевременные роды и выкидыш, антенатальную гибель [40, 45].

CoV (коронавирусы) – это РНК-вирусы подсемейства Coronavirinae. Подсемейство Coronavirinae состоит из альфа-CoV, бета-CoV, гамма-CoV и дельта-CoV на основе геномной структуры [42]. Новый β-коронавирус под названием коронавируса 2 тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2) быстро распространился с конца декабря 2019 г. и был идентифицирован как возбудитель коронавирусной болезни 2019 г. (COVID-19). О пневмонии COVID-19 впервые сообщили в Ухане (Китай) в декабре 2019 г. Мы изучили соответствующую литературу, чтобы понять клиническое течение болезни и пути передачи у пораженных новорожденных. Целью исследования была оценка клинического течения и прогноза у новорожденных, инфицированных SARS-CoV-2. Исходя из данных современной литературы гипотеза вертикальной передачи SARS-CoV-2, хотя и возможна, остается пока неизученной.

Методы исследования. Мы провели систематический поиск литературы, опубликованной с 1 декабря 2019 г. по 30 июля 2021 г. в нескольких базах данных, включая PubMed, Web of Science, Google Scholar и базу данных ВОЗ COVID-19, используя следующие ключевые слова: («Коронавирус», «новый коронавирус», «COVID-19», «COVID19», «COVID 19», «SARS-CoV2», «2019-nCoV») и («беременность», «беременная», «вертикальная передача», «новорожденный», «дети», «младенцы», «новорожденный», «плацента», «плод», «фетальный»). Никаких ограничений по языку или данным к поиску не было применено. Ссылки на соответствующие статьи искались вручную на предмет соответствующих исследований.

Кроме того, мы проводили поиск исследований, в которых изучались потенциальное влияние COVID-19 на беременность, возможность вертикальной передачи и неонатальные исходы. Интересующие результаты включали клинические проявления COVID-19 у новорожденных, рожденных от матерей с пневмонией COVID-19, а также влияние SARS-CoV-2 на исходы новорожденных и беременности. Систематический поиск дал в общей сложности 9 965 результатов поиска, из которых 895 отдельных записей оставались для проверки после удаления дубликатов. В ходе просмотра названий и аннотаций мы отобрали 52 статьи для детального рассмотрения.

Результаты исследования и их обсуждение

Возможность передачи вируса коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 во время родов и через гематоплацентарный барьер в настоящее время широко обсуждается. Потенциал проникновения вирусов через плацентарный барьер из материнского кровотока представляет собой некоторую теоретическую проблему. В настоящее время появляются исследования по поиску таких инфекций, хотя относительно немногие из них содержат подробные диагностические оценки.

W. Naves do Amaral et al. рассмотрели в общей сложности 959 случаев новорожденных, рожденных от ковид-положительных матерей, ни один из них не имел симптомов заболевания инфекции SARS-CoV-2 при рождении и имел отрицательные результаты на SARS-CoV-2 [33]. Они систематизировали данные по времени сбора мазков из ротоглотки для ОТ-ПЦР, где в исследованиях результаты новорожденных были отрицательные: при рождении ($n = 51$), 72 ч после рождения ($n = 1$), пятый день ($n = 1$), седьмой и девятый дни ($n = 1$) и с четвертого по четырнадцатый день дней ($n = 1$). Помимо мазков из ротоглотки другие образцы для тестирования включали ткань плаценты, плодную оболочку, пупочную ткань, пуповинную кровь, грудное молоко, околоплодные воды, сыворотку, жидкость бронхоальвеолярного лаважа, вагинальные выделения, мазок из подмышек, мазок изо рта, неонатальный желудочный сок, меконий, мочу, образцы ректального мазка, кала и анального мазка. Помимо ОТ-ПЦР также использовались другие тесты, такие как антитела IgM и IgG, цитокины и биохимические тесты крови. Результаты всех различных тестов с использованием множества образцов были отрицательными [33].

Несколько исследований также не обнаружили вирусной РНК в околоплодных водах, пуповинной крови, крови новорожденных или спинномозговой жидкости, меконии и тканях плаценты [13, 21, 23, 24, 26, 28, 31, 34, 39, 41, 43, 44, 47]. У детей, рожденных от инфицированных матерей, не наблюдается стойкого тератогенного эффекта [38]. Антенатальные инфекции, имеющие тяжелые последствия для других вирусных систем, обычно возникают задолго до рождения и обычно вызывают большее беспокойство в первом и втором триместрах. В большинстве исследований мертворождение не могло быть напрямую связано с инфекцией COVID-19 у плода. Другие обнаружили гибель плода в семи случаях с гестационным возрастом от 20 до 37 недель, но образцы плода не выявили вирусной РНК. Одно американское когортное исследование показало, что у инфицированных матерей частота мертворождений в три раза выше, чем у контрольной группы. Некоторые случаи гибели плода могут быть напрямую связаны с последствиями тяжелой материнской инфекции. Большой многонациональный проспективный когортный обзор показал, что неонатальная смерть была связана с недоношенностью, а не с инфекцией [19].

R. Pique-Regi et al. представляют собой теоретический аргумент против вероятности частого трансплацентарного распространения, обнаружив, что на протяжении всей беременности плацента относительно обеднена доменом связывания рецептора ACE2 для SARS-CoV-2 [37]. Кроме того, они обнаружили, что плацента относительно обеднена TMPRSS2, который представляет собой сериновую протеазу, связанную с проникновением в вирусные клетки. J.L. Necht et al. разместили несколько иную точку зрения на последнее [22]. Они обнаружили, что экспрессия ACE2 поляризована в мембранных стромальных областях синцитиотрофобластов, а также в цитотрофобластах

и вневорсинчатых трофобластах. Они также определили, что TMPRSS2 слабо присутствовал в ворсинчатом эндометрии и синцитиотрофобласте. Однако M. Lü et al. обнаружили, что как трофобласты, так и альвеолярные клетки легкого плода имеют очень низкую экспрессию ACE2, но высокие уровни экспрессии были обнаружены во многих других тканях плода [30].

Несмотря на вышесказанное, есть и другие источники, которые вызывают некоторую озабоченность по поводу возможности врожденных инфекций, хотя в целом отчеты противоречивы [14]. M. Zamaniyan et al. обнаружили вирусную РНК в околоплодных водах во время кесарева сечения при беременности сроком 32 недели, у новорожденного которого также была положительная реакция на вирусную РНК, но протекало бессимптомно [46]. Обнаружена вирусная РНК на мембранах плаценты и плацентарной ткани в течение 30 мин после рождения [25, 36]. Вирусная РНК также была обнаружена в одном эпизоде на фетальной стороне плаценты в сочетании с воспалением вещества пуповины [25, 35]. В контексте двух новорожденных с положительными тестами на респираторный SARS-CoV-2 вирус был обнаружен на фетальной стороне плаценты с гибридизацией *in situ* [11]. Однако, несмотря на последнее, у обоих новорожденных не развилось симптоматическое заболевание. Серологические анализы не проводились, и результаты были сделаны для двух из 22 рождений от матерей с COVID-19. В одном отчете о больной девочке на сроке 28 недель беременности, родившейся путем кесарева сечения, с помощью электронной микроскопии были обнаружены признаки вируса в плаценте [32].

Наводящий на размышления факт о возможной внутриутробной передаче инфекции был сообщен J. Sisman et al. [41]. У новорожденного, родившегося через естественные родовые пути на 34-й неделе, на 2-й день развилась лихорадка и респираторное заболевание. Образец из носа дал положительный анализ ОТ-ПЦР через 24 ч жизни. Хотя можно было предположить, что вирус мог быть передан при рождении через зараженное влагалище, гистопатология плаценты наводила на мысль о локализованной инфекции, и были также свидетельства окрашивания мекония. Иммуногистохимия показала присутствие вируса в клетках синцитиотрофобластов, и вирус был обнаружен с помощью электронной микроскопии в тех же клетках. Следовательно, если передача произошла внутриутробно и вызвала симптоматическую инфекцию вскоре после рождения, вирус, скорее всего, передан очень близко к родам через естественные родовые пути.

Неудивительно, что вертикальная передача не обнаруживается у умеренно инфицированных беременных женщин или при очень короткой продолжительности воздействия материнской инфекции на ранней стадии развития плода. Вирус SARS-CoV-2, проникающий через плацентарный барьер, требует подтверждения, особенно у инфицированных матерей с тяжелым течением заболевания.

Интересное исследование было проведено в Италии, они задались вопросом, безопасны ли совместное проживание и грудное вскармливание для новорожденных, рожденных от матерей, инфицированных тяжелым острым респираторным синдромом, вызванным SARS-CoV-2. В этом многоцентровом когортном исследовании 62 новорожденных, рожденных от 61 матери с инфекцией SARS-CoV-2, были размещены в комнатах с соответствующими мерами предосторожности; ни один из новорожденных не дал положительных результатов на SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки при рождении, и 95% из них находились

на грудном вскармливании. Всех новорожденных наблюдали до возраста 3 недель; только у 1 новорожденного была диагностирована инфекция SARS-CoV-2 во время последующего наблюдения [32].

Результаты этого исследования позволяют предположить, что передача SARS-CoV-2 от матери ребенку во время пребывания в одной комнате происходит редко при условии, что приняты адекватные меры предосторожности при контакте кожа к коже и воздушно-капельном контакте.

Неонатальные исходы. M. Mirbeyk et al. рассмотрели тридцать семь исследований, которые включали в общей сложности 302 новорожденных от матерей с COVID-19: из них 210 доношенных и 65 недоношенных. Из новорожденных, рожденных живыми от матерей с COVID-19, пять новорожденных оказались в критическом состоянии [32]. У одного из них диагностировали учащенное сердцебиение с последующим развитием желудочного кровотечения и рефрактерного шока, что привело к летальному исходу. Вторым сложным случаем стал недоношенный новорожденный от матери, у которой была диагностирована тяжелая пневмония COVID-19 [12]. Этот новорожденный показал одышку при поступлении и развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). Данный случай имел потенциал к выздоровлению при правильно проведенном лечении. Третий новорожденный умер из-за синдрома полиорганной недостаточности. Образцы носоглотки этих трех детей были отрицательными на определение ПНК SARS-CoV-2. В четвертом случае у ребенка обнаружена пневмония и была необходимость в интубации при рождении. Через 16 часов после рождения новорожденный дал положительный результат на ПНК SARS-CoV-2 с помощью мазка из горла на нуклеиновую кислоту [18]. Позднее новорожденный был экстубирован и выписан без каких-либо осложнений. Пятым оказался недоношенный ребенок со сроком беременности 31 неделя 2 дня. Этот новорожденный имел оценку по шкале Апгар 3, 4 и 4 на первой, пятой и десятой минуте после родов и нуждался в реанимации [12]. Позднее у него был подтвержден конкретный случай COVID-19, и обнаружилось развитие ДВС-синдрома. Жизненно важные показатели были успешно стабилизированы на 14-й день. Этот новорожденный после родов имел тесный контакт с матерью.

За исключением детей, упомянутых выше, большинство новорожденных родились живыми, имели 5-минутный балл по шкале Апгар 8 и 9. В общей сложности у 219 новорожденных были взяты образцы из носоглотки для тестирования нуклеиновых кислот SARS-CoV-2. Из них 11 дали положительный результат, а два из них были описаны выше [32].

W. Naves do Amaral et al. провели литературный обзор и метаанализ, в котором выявили, что среди новорожденных, рожденных от инфицированных матерей, 187 (17,9%) нуждались в госпитализации ребенка. Всего было 16 (1,5%) случаев неонатальной смерти и внутриутробной смерти плода. Karami et al. сообщили о случае инфицированной беременной женщины, которая родила через естественные родовые пути синюшный плод в третьем триместре. В исследовании Zhu et al. новорожденный, родившийся на сроке 34±5 недель от 30-летней матери с COVID-19, испытал рефрактерный шок, желудочное кровотечение, полиорганную недостаточность и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. Всего было четыре случая гибели плода: один на 17-й неделе и три в третьем триместре беременности. E.M. Lookken et al. сообщили об одном случае мертворождения на сроке 38,7 недели, в котором

качественные ПЦР-тесты ткани плаценты и плода дали отрицательный результат на SARS-CoV-2. Однако у них есть опасения, что задержка между гибелью плода и извлечением образца для ПЦР-анализа могла привести к неточным результатам [29].

В исследовании J. Li et al., биохимическое исследование пуповинной крови при рождении выявило заметное увеличение ферментов миокарда, что свидетельствует о серьезном повреждении миокарда плода [27]. С учетом тяжелой гипоксии нельзя исключать возможность иммунологического поражения. Это могло привести к трудностям в реанимации и в конечном итоге к смерти новорожденного. Гипоксия матери и нестабильное кровообращение, вызванные COVID-19, могут представлять опасность для плода и вызывать внутриутробную гибель плода.

Также W. Naves do Amaral et al. в метаанализе среди семи общих случаев (0,7%) распределили выкидышей по типам: самопроизвольный выкидыш ($n = 1$), угроза выкидыша ($n = 1$), медицинский выкидыш ($n = 4$) и индуцированный выкидыш ($n = 1$).

Среди проанализированных ими различных исследований было 64 (6,1%) случая преждевременных родов, 10 (0,9%) случаев с осложнениями беременности и 28 (2,7%) случаев внутриутробного дистресса плода.

Снижение шевеления плода было зарегистрировано у 19 (1,8%) плодов. В третьем триместре беременности было 5 (0,5%) случаев тяжелой неонатальной асфиксии и 4 (0,3%) случая низкой массы тела при рождении (< 2500 г). Также зарегистрированы аномальное сердцебиение плода, тахикардия плода и отслойка плаценты. Другие исходы включают преждевременный разрыв плодных оболочек ($n = 26$, 2,5%), аномальные амниотические жидкости ($n = 3$, 0,3%) и аномалии пуповины в третий триместр беременности ($n = 6$, 0,6%) [33].

D.U. De Rose et al. заметили закономерность клинических проявлений инфицированных новорожденных. Первыми симптомами могут быть жар, кашель или диарея. Хотя вертикальная передача COVID-19 еще не подтверждена, перинатальная инфекция может вызвать преждевременные роды, респираторный дистресс, тромбоцитопению, сопровождающуюся нарушением функции печени и даже смерть. Например, респираторный дистресс-синдром с поздним началом был описан у нескольких младенцев через 1-3 недели после рождения и/или выписки из больницы [18].

Также в США было проведено ретроспективное когортное исследование, в котором рассматривались 79 матерей, 15 из них были ковид-положительными. Из всех случаев был только один новорожденный с положительным результатом на SARS-CoV-2. Одноплодный доношенный мальчик родился от 28-летней матери, инфицированной SARS-CoV-2 с бессимптомным течением заболевания, в результате экстренного кесарева сечения из-за выпадения пуповины. Ребенку потребовалась реанимация с вентиляцией с положительным давлением и интубацией при рождении. Оценка по шкале Апгар составила 2, 4 и 5 баллов через 1, 5 и 10 мин, соответственно. По критериям очень низких баллов по шкале Апгар и плохого тонуса терапевтическая гипотермия всего тела проводилась в течение 72 ч в изоляторе интенсивной терапии. Ребенок находился на ИВЛ в течение 2 дней. Первый тест на SARS-CoV-2 дал положительный результат на 25-м часе жизни. Повторные тесты на SARS-CoV-2 через 48 ч и 8 дней жизни были отрицательными. Ребенок выписан на 12-е сутки жизни. Последующее наблюдение SARS-CoV-2, иммуноглобулин IgM и антитела IgG были отрицательными на 40-й день жизни.

Только один новорожденный от матери, инфицированной SARS-CoV-2, дал положительный результат на SARS-CoV-2 [20].

Неонатальными симптомами в основном были респираторный дистресс, снижение насыщения и плохое питание. И это согласуется с мнением других исследователей, которые пришли к выводу, что у немногих новорожденных, у которых был положительный результат теста вскоре после рождения, наблюдались одышка, лихорадка, пневмония, респираторный дистресс-синдром и непереносимость пищи, легкое течение заболевания без смертельных исходов.

Выводы. Таким образом, новорожденные могут заразиться SARS-Cov-2 при тесном контакте с инфицированными пациентами или бессимптомными носителями вируса. Заболевание может иметь незаметное начало и быть неспецифическим. У недоношенных детей симптомы могут быть неспецифическими и включать нестабильность температуры тела, желудочно-кишечные симптомы и респираторные проблемы, включая лихорадку, кашель, насморк, тошноту и рвоту, диарею и боль в животе. У ряда младенцев также может развиваться острый респираторный дистресс-синдром. Другие симптомы – вялость и непереносимость пищи.

Новорожденные в настоящее время составляют лишь незначительную часть педиатрического населения, затронутого COVID-19. Таким образом, данные об эпидемиологических и клинических особенностях COVID-19 у новорожденных ограничены, что в настоящее время позволяет предположить, что неонатальный COVID-19 является относительно доброкачественным, несмотря на опасения по поводу возможности вертикальной передачи, которая возможна в третьем триместре, и, как утверждают большинство авторов, инфицирование происходит во время прохождения через родовые пути.

Основным ограничением при изучении материала по вопросу передачи COVID-19 новорожденным от матерей, болевших новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, является отсутствие данных в развивающихся странах, что может быть связано с недостатком диагностических средств в этих странах, несовершенной справочной системой или системой отчетности, а также малое количество исследований в развитых странах. Кроме того, ненадлежащий перинатальный уход приводит к высокому уровню перинатальных нежелательных явлений, которые усугубляются во время пандемии. Поэтому необходимы дальнейшие исследования, чтобы выявить влияние COVID-19 на перинатальные события, и изучение этой проблемы в будущем.

Литература

1. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: метод. рекомендации (версия № 2 от 18.04.2020 г.) / Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов» [Электронный ресурс]. URL: <https://rmapo.ru/uploads/korona/mpk-kv-2.pdf>.

2. Беженарь В.Ф., Айламазян Э.К., Зазерская И.Е. и др. Краткие клинические рекомендации. Тактика ведения беременных, рожениц и родильниц с подозрением или подтвержденной инфекцией COVID-19. МКБ-10: U07.2, U07.1. СПб.: Эко-Вектор, 2020. 47 с. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWDS20201>.

3. Беженарь В.Ф., Зазерская И.Е., Беттихер О.А., Нестеров И.М., Баутин А.Е. Спорные вопросы акушерской тактики при ведении беременности и родоразрешении пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Акушерство и гинекология. 2020. № 5. С. 13–21. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.13-21>.

4. Беттолки С., Верецки А., Иванов Д.О., Кондо У., Крыпов К.Ю., Лиси Ф., Петраглия Ф., Резник В.А., Рухляда Н.Н., Сауни С., Санабриа Д. Обобщенный план работы акушерских стационаров и амбулаторий в условиях пандемии с подозрением или подтвержденным COVID-19 // Акушерство и гинекология. 2020. № 5. С. 34–41. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.34-41>.

5. Внебольничные пневмонии у беременных: дифференциальная диагностика, особенности лечения, акушерская тактика в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19. МКБ-10 (J13–J16 и J18; U07.1, U07.2) / под ред. В.Ф. Беженаря, И.Е. Зазерской. СПб.: ЭкоВектор, 2020. 95 с. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWDS20202>.

6. Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Денисова Ю.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): принципы организации акушерской помощи в условиях пандемии // Акушерство и гинекология. 2020. № 5. С. 22–33. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.22-33>.

7. Припутневич Т.В., Гордеев А.Б., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е. Новый коронавирус SARS-CoV-2 и беременность: обзор литературы // Акушерство и гинекология. 2020. № 5. С. 6–12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.6-12>.

8. Руководство по профилактике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 / Первая академическая клиника Университетской школы медицины провинции Чжэцзян; составлено на основе клинической практики. Available at: https://ria.ru/ips/op/COVID_19_Book.pdf.

9. A message for pregnant women and their families. RANZCOG. Updated Friday 6 August 2021. Available at: <https://ranzcof.edu.au/statements-guidelines/covid-19-statement/information-for-pregnant-women>.

10. Accelerated emergency use authorization (EUA) Summary. SARS-cov-2 ASSAY (Rutgers Clinical Genomics Laboratory). FDA. April 20, 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/136875/download>.

11. Algarroba G.N., Rekawek P., Vahanian S.A., Khullar P., Palaia T., Peltier M.R. et al. Visualization of SARS-CoV-2 virus invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.*, 2020, vol. 223(2), pp. 275–278. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.023.

12. Alzamora M.C., Paredes T., Caceres D., Webb C.M., Valdez L.M., La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol.*, 2020, vol. 37(08), pp. 861–865. DOI: 10.1055/s-0040-1710050.

13. Baud D., Greub G., Favre G., Gengler C., Jaton K., Dubruc E. et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *JAMA*, 2020, vol. 323(21), pp. 2198–2200. DOI: 10.1001/jama.2020.7233.

14. Cimolai N. Conflicting evidence on vertical transmission and maternal SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*, 2020, vol. 192(47), E1547. DOI: 10.1503/cmaj.76892.

15. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Version 8, Published 17 April 2020. Available at: <https://www.rcm.org.uk/media/3892/2020-04-17-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>.

16. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Infection prevention and control/WASH. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control>.

17. Coronavirus disease (COVID-19): Pregnancy and childbirth. WHO, 2020, Sept. 2. Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding>.

18. De Rose D.U., Piersigilli F., Ronchetti M.P. et al. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Ital J Pediatr*, 2020, vol. 46, Article number 56. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0820-x>.

19. Dumitriu D., Emeruwa U.N., Hanft E. et al. Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. *JAMA Pediatr.*, 2021, vol. 175(2), pp. 157–167. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.4298.

20. Farghaly M.A.A., Kupferman F., Castillo F., Kim R.M. Characteristics of Newborns Born to SARS-CoV-2-Positive Mothers: A Retrospective Cohort Study. *Am J Perinatol.*, 2020, vol. 37(13), pp. 1310–1316. DOI: 10.1055/s-0040-1715862.

21. He Z., Fang Y., Zuo Q., Huang X., Lei Y., Ren X. et al. Vertical transmission and kidney damage in newborns from coronavirus disease 2019 infection pregnant mother. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, vol. 57(2), 106260. DOI: 10.1016/j.ijantimicrag.2020.106260.

22. Hecht J.L., Quade B., Deshpande V., Mino-Kenudson M., Ting T.T., Desai N. et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Mod Pathol*, 2020, vol. 33, pp. 2092–2103. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0639-4>.

23. Huijun Chen, Juanjuan Guo et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 2020, vol. 395(10226), pp. 809–815. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).

24. Kalafat E., Yaprak E., Cinar G., Varli B., Ozisik S., Uzun C. et al. Lung ultrasound and computed tomographic findings in pregnant woman with COVID-19. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 2020, vol. 55(6), pp. 835–837. DOI: 10.1002/uog.22034.

25. Kirtsman M., Diambomba Y., Poutanen S.M., Malinowski A.K., Vlachodimitropoulou E., Parks W.T., et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *CMAJ*, 2020, vol. 92(24), pp. E647–E650. DOI: 10.1503/cmaj.200821.

26. Lee D.H., Lee J., Kim E., Woo K., Park H.Y., An J. Emergency cesarean section performed in a patient with confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 – a case report. *Korean J Anesthesiol.*, 2020, vol. 73(4), pp. 347–351. DOI: 10.4097/kja.20116.

27. Li J., Wang Y., Zeng Y., Song T., Pan X., Jia M., He F., Hou L., Li B., He S., et al. Critically ill pregnant patient with COVID-19 and neonatal death within two hours of birth. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2020, vol. 150, pp. 126–128. DOI: 10.1002/ijgo.13189.
28. Liu W., Wang J., Li W., Zhou Z., Liu S., Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Front Med.*, 2020, vol. 14(2), pp. 193–198. DOI: 10.1007/s11684-020-0772-y.
29. Looken-Lokken E.M., Walker C.L., Delaney S., Kachikis A., Kretzer N.M., Erickson A., Resnick R., Vanderhoeven J., Hwang J.K., Barnhart N., et al. Clinical Characteristics of 46 Pregnant Women with a SARS-CoV-2 Infection in Washington State. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.*, 2020. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.031.
30. Lü M., Qiu L., Jia G., Guo R., Leng Q. Single-cell expression profiles of ACE2 and TMPRSS2 reveals potential vertical transmission and fetus of SARS-CoV-2. *Aging.*, 2020, vol. 12(20), pp. 19880–19897. DOI: 10.18632/aging.104015.
31. Lv Y., Gu B., Chen Y., Hu S., Ruan T., Xu G. et al. No intrauterine vertical transmission in pregnancy with COVID-19: a case report. *J Infect Chemother.*, 2020, vol. 26(12), pp. 1313–1315. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.07.015.
32. Mirbeyk M., Saghazadeh A., Rezaeicorresponding N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Arch Gynecol Obstet.*, 2021, vol. 304(1), pp. 5–38. DOI: 10.1007/s00404-021-06049-z.
33. Naves do Amaral W., Leão de Moraes C. Maternal Coronavirus Infections and Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*, 2020, vol. 8(4), p. 511. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare8040511>.
34. Palalioglu R.M., Mahammadaliyeva A., Erbiyik H.I., Muhcu M. COVID-19 in third trimester may not be as scary as you think, it can be innocent: evaluating vertical transmission from a COVID-19 positive asymptomatic pregnant woman with early membrane rupture. *J. Obstet Gynaecol Res.*, 2020, vol. 47(2), pp. 838–842. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.14584>.
35. Patané L., Morotti D., Giunta M.R., Sigismondi C., Piccoli M.G., Frigerio L. et al. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *Am J Obstet Gynecol MFM.*, 2020, vol. 2(3), 100145. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100145.
36. Penfield C.A., Brubaker S.G., Limaye M.A., Lighter J., Ratner A.J., Thomas K.M. et al. Detection of SARS-CoV-2 in placental and fetal membrane samples. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020, vol. 2(3), 100133. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100133.
37. Pique-Regi R., Romero R., Tarca A.L., Luca F., Xu Y., Alazizi A. et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2. *Elife.*, 2020, vol. 9, e58716. DOI: 10.7554/eLife.58716.
38. Ronchi A., Pietrasanta C., Zavattoni M. et al. Evaluation of Rooming-in Practice for Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Italy. *JAMA Pediatr.*, 2021, vol. 175(3), pp. 260–266. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.5086.
39. Rubio Lorente A.M., Pola Guillén M., López Jimenez N., Moreno-Cid Garcia-Suelto M., Rodriguez Rodriguez E., Pascual Pedreño A. Study of amniotic fluid in pregnant women infected with SARS-CoV-2 in first and second trimester: is there evidence of vertical transmission. *J Matern Fetal Neonatal Med.*, 2020. DOI: 10.1080/14767058.2020.1811669.
40. Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses.*, 2020, vol. 12(2), p. 194. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12020194>.
41. Sisman J., Jaleel M., Moreno W., Rajaram V. et al. Intrauterine Transmission of SARS-COV-2 Infection in a Preterm Infant. *Case Reports Pediatr Infect Dis J.*, 2020, vol. 39(9), pp. e265–e267. DOI: 10.1097/INF.0000000000002815.
42. Umakanthan S., Sahu P., Ranade A.V., Bukelo M.M., Rao J.S., Abrahao-Machado L.F., Dahal S., Kumar H., Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgrad Med J.*, 2020, vol. 96(1142), pp. 753–758. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
43. Wang S., Guo L., Chen L., Liu W., Cao Y., Zhang J. et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clin Infect Dis.*, 2020, vol. 71(15), pp. 853–857. DOI: 10.1093/cid/ciaa225.
44. Wang X., Zhou Z., Zhang J., Zhu F., Tang Y., Shen X. A case of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clin Infect Dis.*, 2020, vol. 71(15), pp. 844–846. DOI: 10.1093/cid/ciaa200.
45. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C., Ng P.C., Lam P.W., Ho L.C., To W.W., Lai S.T., Yan W.W., Tan P.Y. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, vol. 191(1), pp. 292–297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>.
46. Zamaniyan M., Ebadi A., Aghajanzadeh S., Rahmani Z., Haghshenas M., Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn.*, 2020, vol. 40(13), pp. 1759–1761 DOI: 10.1002/pd.5713.
47. Zambrano L.I., Fuentes-Barahona I.C., Bejarano-Torres D.A., Bustillo C., Gonzales G., Vallecillo-Chinchilla G. et al. A pregnant woman with COVID-19 in Central America. *Travel Med Infect Dis.*, 2020, vol. 36, 101639. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101639.

ДЕНИСОВА ТАМАРА ГЕННАДЬЕВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (tomadenisova@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0517-2632>).

СЕРГЕЕВА АДЕЛИНА ИВАНОВНА – кандидат медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии и детской хирургии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (sergeyeva@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2973-625X>).

ГРИГОРЬЕВА АЛЕКСАНДРА СЕРГЕЕВНА – студентка III курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (aleksaumka01@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5761-8384>).

РЕЧАПОВА ЭНДЖЕ ЭЛЬМАРОВНА – студентка V курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (endzhe.rechapova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5072-4814>).

СЕРГЕЕВ ИВАН ИГОРЕВИЧ – ассистент кафедры педиатрии и детской хирургии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (sergeyeva@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1921-8774>).

ДЕНИСОВА ЕЛЕНА АЛЕКСЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (gubanova.elena@gmail.com; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5054-3826>).

Tamara G. DENISOVA, Adelina I. SERGEEVA, Alexandra S. GRIGOREVA, Endzhe E. RECHAPOVA, Ivan I. SERGEEV, Elena A. DENISOVA

POSSIBLE HEALTH CONSEQUENCES FOR NEWBORNS FROM MOTHERS WHO SUFFERED COVID-19 DURING PREGNANCY

Key words: COVID-19, SARS-CoV-2, pregnancy, newborns, fetus.

According to the WHO statement dated March 11, 2020, the coronavirus infection SARS-CoV-2 has reached the scale of a pandemic and is currently a world health problem. A special group of the population that requires increased attention is pregnant women due to the fact that pneumonia occupies the third place in the structure of indirect causes of maternal mortality. Pregnant women whose immune system has changed appeared to be at an increased risk of infection. Pregnancy is a risk factor for the development of a more severe course of acute respiratory viral diseases and influenza. To date, the issue of intrauterine transmission of coronavirus disease remains completely unexplored, which causes fear among pregnant women for the future generation. Addition of a new coronavirus infection SARS-CoV-2 has a negative impact on pregnancy, childbirth and the postpartum period, the health of newborns, especially in patients with a burdened obstetric history. Pregnancy itself and childbirth do not affect the course of COVID-19, but the infection addition can complicate the course of gestation, causing respiratory distress syndrome, premature birth and spontaneous miscarriages, congenital pneumonia and antenatal death of newborns born from covid-positive mothers. The literature published from December 1, 2019 to July 30, 2021 was searched in several databases, including PubMed, Web of Science, Google Scholar and the WHO COVID-19 database, of which 52 articles were selected for detailed consideration. The relevant literature was searched to understand the issues of infection transmission to newborns from infected mothers and the clinical manifestations of the disease in the former. As a result, it was found that newborns can become infected with SARS-Cov-2 in close contact with infected patients or asymptomatic virus carriers. However, based on the data of modern literature, it is impossible to unequivocally answer the questions posed, more facts are needed to solve the problem. The practical significance of the work is that the results of the study should be used for further studying the consequences of COVID-19 for the health of newborn children.

References

1. Anesteziologo-reanimatsionnoe obespechenie patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19: metod. Rekomendatsii (versiya № 2 ot 18.04.2020 g.) [Anesthetic and resuscitation support for patients with new coronavirus infection COVID-19: guidelines (version no. 2 dated 04.18.2020)]. Available as: <https://rmapo.ru/uploads/korona/mpk-kv-2.pdf>.

2. Bezhenar' V.F., Ailamazyan E.K., Zazerskaya I.E. et al. *Kratkie klinicheskie rekomendatsii. Taktika vedeniya beremennykh, rozhenits i rodil'nits s podozreniem ili podtverzhdennoi infektsiei COVID-19* [Management of pregnant women, women in labor and postpartum women with suspected or confirmed COVID-19 infection]. MKB-10: U07.2, U07.1. St. Petersburg, EkoVektor Publ., 2020, 47 p. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWDS20201>.

3. Bezhenar' V.F., Zazerskaya I.E., Bettikher O.A., Nesterov I.M., Bautin A.E. *Spornye voprosy akusherskoi taktiki pri vedenii beremennosti i rodorazreshenii patsien-tok s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19* [Controversial issues of obstetric tactics in the management of pregnancy and delivery of patients with the new coronavirus infection COVID-19]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2020, no. 5, pp. 13–21. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.13-21>.

4. Bettokki S., Veretski A., Ivanov D.O., Kondo U., Krylov K.Yu., Lisi F., Petragliya F., Reznik V.A., Rukhlyada N.N., Saini S., Sanabria D. *Obobshchennyi plan raboty akusherskikh statsionarov i ambulatorii v usloviyakh pandemii s podozreniem ili podtverzhdennym COVID-19* [Generalized work plan for obstetric hospitals and outpatient clinics in a pandemic with suspected or confirmed COVID-19]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2020, no. 5, pp. 34–41. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.34-41>.

5. Bezhenar' V.F., Zazerskaya I.E., eds. *Vnebo/nichnye pnevmonii u beremennykh: differentsial'naya diagnostika, osobennosti lecheniya, akusherskaya taktika v usloviyakh pandemii novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19* [Community-acquired pneumonia in pregnant women: differential diagnosis, treatment features, obstetric tactics in a pandemic of the new coronavirus infection COVID-19]. MKB-10 (J13–J16 i J18; U07.1, U07.2). St. Petersburg, EkoVektor Publ. 2020, 95 p. DOI: <https://doi.org/10.17816/JO-WDS20202>.

6. Ignatko I.V., Strizhakov A.N., Timokhina E.V., Denisova Yu.V. *Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): printsipy organizatsii akusherskoi pomoshchi v usloviyakh pandemii* [New coronavirus infection (COVID-19): principles for organizing obstetric care in a pandemic]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2020, no. 5, pp. 22–33. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.22-33>.

7. Priputnevich T.V., Gordeev A.B., Lyubasovskaya L.A., Shabanova N.E. *Novyi koronavirus SARS-CoV-2 i beremennost': obzor literatury* [The new SARS-CoV-2 coronavirus and pregnancy: a literature review]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2020, no. 5, pp. 6–12. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.5.6-12>.

8. *Rukovodstvo po profilaktike i lecheniyu novoi koronavirusnoi infektsii COVID-19* [Guidelines for the prevention and treatment of the novel coronavirus infection, COVID-19]. First Academic Hospital of Zhejiang University School of Medicine; compiled from clinical practice. Available at: https://ria.ru/ips/op/COVID_19_Book.pdf.

9. A message for pregnant women and their families. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZOG), updated Friday 6 August 2021. Available at: <https://ranzocg.edu.au/statements-guidelines/covid-19-statement/information-for-pregnant-women>.

10. Accelerated emergency use authorization (EUA) Summary. SARS-cov-2 ASSAY (Rutgers Clinical Genomics Laboratory). Food and Drug Administration (FDA), Publ. April 20, 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/136875/download>.

11. Algarroba G.N., Rekawek P., Vahanian S.A., Khullar P., Palaia T., Peltier M.R. et al. Visualization of SARS-CoV-2 virus invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.*, 2020, vol. 223(2), pp. 275–278. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.023.

12. Alzamora M.C., Paredes T., Caceres D., Webb C.M., Valdez L.M., La Rosa M. Severe COVID-19 during pregnancy and possible vertical transmission. *Am J Perinatol.*, 2020, vol. 37(08), pp. 861–865. DOI: 10.1055/s-0040-1710050.

13. Baud D., Greub G., Favre G., Gengler C., Jaton K., Dubruc E. et al. Second-trimester miscarriage in a pregnant woman with SARS-CoV-2 infection. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 2020, vol. 323(21), pp. 2198–2200. DOI: 10.1001/jama.2020.7233.

14. Cimolai N. Conflicting evidence on vertical transmission and maternal SARS-CoV-2 infection. *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)*, 2020, vol. 192(47), E1547. DOI: 10.1503/cmaj.76892.

15. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, Version 8, Publ. 17 April 2020. Available at: <https://www.rcm.org.uk/media/3892/2020-04-17-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy.pdf>.

16. Coronavirus disease (COVID-19) technical guidance: Infection prevention and control/WASH. World Health Organization. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/infection-prevention-and-control>.

17. Coronavirus disease (COVID-19): Pregnancy and childbirth. World Health Organization, Sept. 2, 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-on-covid-19-pregnancy-childbirth-and-breastfeeding>.

18. De Rose D.U., Piersigilli F., Ronchetti M.P. et al. Novel Coronavirus disease (COVID-19) in newborns and infants: what we know so far. *Italian Journal of Pediatrics*, 2020, vol. 46, Article number 56. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-020-0820-x>.

19. Dumitriu D., Emeruwa U.N., Hanft E. et al. Outcomes of Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection at a Large Medical Center in New York City. *JAMA Pediatrics*, 2021, vol. 175(2), pp. 157–167. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.4298.
20. Farghaly M.A.A., Kupferman F., Castillo F., Kim R.M. Characteristics of Newborns Born to SARS-CoV-2-Positive Mothers: A Retrospective Cohort Study. *American Journal of Perinatology*, 2020, vol. 37(13), pp. 1310–1316. DOI: 10.1055/s-0040-1715862.
21. He Z., Fang Y., Zuo Q., Huang X., Lei Y., Ren X. et al. Vertical transmission and kidney damage in newborns from coronavirus disease 2019 infection pregnant mother. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020, vol. 57(2), 106260. DOI: 10.1016/j.ijantimicrag.2020.106260.
22. Hecht J.L., Quade B., Deshpande V., Mino-Kenudson M., Ting T.T., Desai N. et al. SARS-CoV-2 can infect the placenta and is not associated with specific placental histopathology: a series of 19 placentas from COVID-19-positive mothers. *Modern Pathology*, 2020, vol. 33, pp. 2092–2103. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-0639-4>.
23. Huijun Chen, Juanjuan Guo et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in nine pregnant women: a retrospective review of medical records. *Lancet*, 2020, vol. 395(10226), pp. 809–815. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30360-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30360-3).
24. Kalafat E., Yaprak E., Cinar G., Varli B., Ozisik S., Uzun C. et al. Lung ultrasound and computed tomographic findings in pregnant woman with COVID-19. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2020, vol. 55(6), pp. 835–837. DOI: 10.1002/uog.22034.
25. Kirtsman M, Diambomba Y, Poutanen SM, Malinowski AK, Vlachodimitropoulou E, Parks WT, et al. Probable congenital SARS-CoV-2 infection in a neonate born to a woman with active SARS-CoV-2 infection. *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)*, 2020, vol. 192(24), pp. E647–E650. DOI: 10.1503/cmaj.200821.
26. Lee D.H., Lee J., Kim E., Woo K., Park H.Y., An J. Emergency cesarean section performed in a patient with confirmed severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 – a case report. *Korean Journal of Anesthesiology*, 2020, vol. 73(4), pp. 347–351. DOI: 10.4097/kja.20116.
27. Li J., Wang Y., Zeng Y., Song T., Pan X., Jia M., He F., Hou L., Li B., He S., et al. Critically ill pregnant patient with COVID-19 and neonatal death within two hours of birth. *International Journal Gynecology and Obstetrics*, 2020, vol. 150, pp. 126–128. DOI: 10.1002/ijgo.13189.
28. Liu W., Wang J., Li W., Zhou Z., Liu S., Rong Z. Clinical characteristics of 19 neonates born to mothers with COVID-19. *Frontiers in Medicine*, 2020, vol. 14(2), pp. 193–198. DOI: 10.1007/s11684-020-0772-y.
29. Looken-Lokken E.M., Walker C.L., Delaney S., Kachikis A., Kretzer N.M., Erickson A., Resnick R., Vanderhoeven J., Hwang J.K., Barnhart N., et al. Clinical Characteristics of 46 Pregnant Women with a SARS-CoV-2 Infection in Washington State. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, MFM, 2020. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.031.
30. Lü M., Qiu L., Jia G., Guo R., Leng Q. Single-cell expression profiles of ACE2 and TMPRSS2 reveals potential vertical transmission and fetus of SARS-CoV-2. *Aging*, 2020, vol. 12(20), pp. 19880–19897. DOI: 10.18632/aging.104015.
31. Lv Y., Gu B., Chen Y., Hu S., Ruan T., Xu G. et al. No intrauterine vertical transmission in pregnancy with COVID-19: a case report. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2020, vol. 26(12), pp. 1313–1315. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.07.015.
32. Mirbeyk M., Saghzadeh A., Rezaeicorresponding N. A systematic review of pregnant women with COVID-19 and their neonates. *Archives Gynecology and Obstetrics*, 2021, vol. 304(1), pp. 5–38. DOI: 10.1007/s00404-021-06049-z.
33. Naves do Amaral W., Leão de Moraes C. Maternal Coronavirus Infections and Neonates Born to Mothers with SARS-CoV-2: A Systematic Review. *Healthcare (Basel)*, 2020, vol. 8(4), p. 511. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare8040511>.
34. Palalioglu R.M., Mahammadaliyeva A., Erbiyik H.I., Muhcu M. COVID-19 in third trimester may not be as scary as you think, it can be innocent: evaluating vertical transmission from a COVID-19 positive asymptomatic pregnant woman with early membrane rupture. *Journal Obstetrics and Gynaecology Research*, 2020, vol. 47(2), pp. 838–842. DOI: <https://doi.org/10.1111/jog.14584>.
35. Patanè L., Morotti D., Giunta M.R., Sigismondi C., Piccoli M.G., Frigerio L. et al. Vertical transmission of COVID-19: SARS-CoV-2 RNA on the fetal side of the placenta in pregnancies with COVID-19 positive mothers and neonates at birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, MFM, 2020, vol. 2(3), 100145. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100145.
36. Penfield C.A., Brubaker S.G., Limaye M.A., Lighter J., Ratner A.J., Thomas K.M. et al. Detection of SARS-CoV-2 in placental and fetal membrane samples. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, MFM, 2020, vol. 2(3), 100133. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100133.
37. Pique-Regi R., Romero R., Tarca A.L., Luca F., Xu Y., Alazizi A. et al. Does the human placenta express the canonical cell entry mediators for SARS-CoV-2. *Elife*, 2020, vol. 9, e58716. DOI: 10.7554/eLife.58716.

38. Ronchi A., Pietrasanta C., Zavattoni M. et al. Evaluation of Rooming-in Practice for Neonates Born to Mothers With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in Italy. *JAMA Pediatrics*, 2021, vol. 175(3), pp. 260–266. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.5086.
39. Rubio Lorente A.M., Pola Guillén M., López Jimenez N., Moreno-Cid Garcia-Suelto M., Rodriguez Rodriguez E., Pascual Pedreño A. Study of amniotic fluid in pregnant women infected with SARS-CoV-2 in first and second trimester: is there evidence of vertical transmission. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2020. DOI: 10.1080/14767058.2020.1811669.
40. Schwartz D.A., Graham A.L. Potential maternal and infant outcomes from Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) infecting pregnant women: Lessons from SARS, MERS, and other human coronavirus infections. *Viruses*, 2020, vol. 12(2), p. 194. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12020194>.
41. Sisman J., Jaleel M., Moreno W., Rajaram V. et al. Intrauterine Transmission of SARS-COV-2 Infection in a Preterm Infant. *Case Reports Pediatric Infectious Diseases Journals*, 2020, vol. 39(9), e265-e267. DOI:10.1097/INF.0000000000002815.
42. Umakanthan S., Sahu P., Ranade A.V., Bukelo M.M., Rao J.S., Abrahao-Machado L.F., Dahal S., Kumar H., Kv D. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate Medical Journal*, 2020, vol. 96(1142), pp. 753–758. DOI: 10.1136/postgradmedj-2020-138234.
43. Wang S., Guo L., Chen L., Liu W., Cao Y., Zhang J. et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, vol. 71(15), pp. 853–857. DOI: 10.1093/cid/ciaa225.
44. Wang X., Zhou Z., Zhang J., Zhu F., Tang Y., Shen X. A case of 2019 novel coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery. *Clinical Infectious Diseases*, 2020, vol. 71(15), pp. 844–846. DOI: 10.1093/cid/ciaa200.
45. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N., Ng W.F., Ng T.K., Shek C.C., Ng P.C., Lam P.W., Ho L.C., To W.W., Lai S.T., Yan W.W., Tan P.Y. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, vol. 191(1), pp. 292–297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.11.019>.
46. Zamaniyan M., Ebadi A., Aghajanzadeh S., Rahmani Z., Haghshenas M., Azizi S. Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection. *Prenat Diagn.*, 2020, vol. 40(13), pp. 1759-1761 DOI: 10.1002/pd.5713.
47. Zambrano L.I., Fuentes-Barahona I.C., Bejarano-Torres D.A., Bustillo C., Gonzales G., Vallecillo-Chinchilla G. et al. A pregnant woman with COVID-19 in Central America. *Travel Medicine and Infectious Disease*, 2020, vol. 36, 101639. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101639.

TAMARA G. DENISOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (tomadenisova@rambler.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0517-2632>).

ADELINA I. SERGEEVA – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (sergeyeva@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2973-625X>).

ALEXANDRA S. GRIGORIEVA – 3rd Year Student of the Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (aleksaumka01@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5761-8384>).

ENJE E. RECHAPOVA – 4th Year Student of the Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (endzhe.rechapova@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5072-4814>).

IVAN I. SERGEEV – Assistant Lecturer, Department of Pediatrics and Pediatric Surgery, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (sergeyeva@list.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1921-8774>).

ELENA A. DENISOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (gubanova.elena@gmail.com; ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5054-3826>).

Формат цитирования: Денисова Т.Г., Сергеева А.И., Григорьева А.С., Реchapова Э.Э., Сергеев И.И., Денисова Е.А. Возможные последствия для здоровья новорожденных от матерей, болевших COVID-19 во время беременности [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 3. – С. 35–47. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/3/5>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-35-47.

**НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ.
СЕГОДНЯШНИЙ ВЗГЛЯД НА ПАНДЕМИЮ**

Ключевые слова: пандемия, COVID-19, заболеваемость коронавирусом, SARS-CoV-2.

На основании обзора литературы авторами описывается современная ситуация распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая является общей проблемой всего мирового сообщества. Инфекция COVID-19, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, стремительно охватила все страны и континенты. К ней чувствительны все слои населения, независимо от пола, возраста, принадлежности к различным социальным группам. Данный вирус создает определенные трудности в выявлении и лечении заболевания. С ним связаны риски развития критических клинических состояний инфицированных людей. Существуют несколько версий относительно возникновения коронавируса. Первая теория – натуральное происхождение вируса. Вторая теория – искусственное возникновение вируса. В настоящее время доказательства как искусственного происхождения коронавируса, так и его естественного возникновения – косвенные, поэтому отвергнуть обе гипотезы пока нельзя. Снижение заболеваемости коронавирусной инфекции можно достигнуть только благодаря вакцинации и соблюдению соответствующих мер безопасности.

Введение. В декабре 2019 г. в Ухане возникла эпидемическая вспышка острого респираторного заболевания COVID-19 [1,2,3,10]. Коронавирусная инфекция (COVID-19) способна привести к развитию респираторного дистресс-синдрома [1]. Инфекция стремительно распространилась по всей территории Китая. Всемирная организация здравоохранения 31 декабря 2019 г. признала вспышку инфекции, а 30 января 2020 г. объявила чрезвычайную медицинскую ситуацию на международном уровне [3, 5, 6, 12] и глобальную пандемию – 11 марта 2020 г. [3, 4, 11, 12, 16, 19, 24]. С начала своего возникновения эпидемическая ситуация по COVID-19 постоянно изменяется. Случаи коронавирусной инфекции зарегистрированы в большинстве стран мира всех континентов.

Цель и задачи исследования – проведение анализа различных версий происхождения и распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также наиболее значимых ее патогенетических особенностей по достоверным источникам информации.

Материалы и методы исследования. Обзор научной литературы о происхождении инфекции COVID-19 и динамике эпидемической ситуации.

Результаты и обсуждение. В 2019 г. в мире возникла инфекция, вызванная новым коронавирусом, – COVID-19. Возбудителем инфекции COVID-19 является SARS-CoV-2. Новый коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус, который предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронавирусом [1, 2, 4, 5, 7, 10, 11]. Природным резервуаром вируса SARS-CoV-2 являются летучие мыши. Дополнительным резервуаром могут служить млекопитающие, поедающие летучих мышей, с дальнейшим распространением среди людей [4, 5]. Основным источником инфекции является инфицированный человек с клиническими проявлениями, а также бессимптомные носители [7, 10, 11, 23]. Заражение вирусом SARS-CoV-2 происходит в основном воздушно-капельным путем от человека к человеку, а также путем репликации

вируса, выделенного из дыхательных путей [18,24]. В ходе анализа исследований, опубликованных за период пандемии, среди всех групп населения отмечается высокая восприимчивость к возбудителю заболевания [3, 5, 8]. Для новой коронавирусной инфекции присуща зависимость от возраста. К группам риска тяжелого течения заболевания и риска летального исхода относятся люди старше 60 лет, пациенты с хроническими болезнями [11]. Летальность при COVID-19 пропорциональна возрасту пациентов. Например, для тех, кто старше 80 лет, риск умереть от нового вируса является более высоким, чем у молодых возрастных групп [4, 6, 7, 10, 11, 13, 14, 22].

Чаще всего болеет взрослое население в возрасте от 30 до 79 лет [7]. Средний возраст инфицированных пациентов варьирует от 49 до 56 лет.

Важно отметить, что восприимчивость к вирусу (SARS-CoV-2), вызывающему COVID-19, у взрослых и детей неодинакова, меньшая – у детей и молодых людей [7, 9, 11, 15, 20]. Ранее специалисты мало регистрировали случаев коронавируса среди детей и подростков. Отмечено, что чаще всего болели дети в возрасте от 6 до 15 лет, средний возраст составил 7 лет [11, 21]. Многие дети не заболели COVID-19 или переносили вирус в легкой форме. В настоящее время, уже в июле 2021 г., эксперты Роспотребнадзора стали чаще фиксировать коронавирус у подростков (по данным Роспотребнадзора).

К людям с повышенным риском заражения относятся люди, близко контактировавшие с инфицированными лицами, и путешественники, возвращающиеся из мест распространения вируса [8, 9].

Глава Роспотребнадзора А. Попова сообщила, что по итогам июня отмечается рост заболеваемости COVID-19 во всех регионах, ситуация остается крайне напряженной. Количество заболевших коронавирусной инфекцией постоянно и неуклонно растет. Всего на 15 июля заразившихся коронавирусом COVID-19: в мире – 188 355 851, в России – 5 882 295, в Чувашии – 28 190 человек (по данным сайта стопкоронавирус.рф). На этот период, по данным сайта ВОЗ, по числу заражений коронавирусом в мире Россия отмечена на 4-м месте. С середины июля (по данным стопкоронавирус.рф.) в Российской Федерации за сутки зафиксированы более 25 тыс. (25 018) новых случаев заражения коронавирусом SARS-CoV-2, всего заражений – 5 958 133. Суточный прирост новых заболеваний в Чувашии составил 61 человек, а всего 28 380 заражений. В мире зафиксировано 472 593 случая заболевания в сутки и всего заразившихся – 189 997 805. В стране и мире наблюдается неуклонный рост заболеваемости в июле (по данным стопкоронавирус.рф.). Третья волна коронавирусной инфекции, вызванная «дельта» штаммом, отличается более высокой смертностью, что говорит о высокой патогенности нового штамма. В августе продолжал сохраняться высокий уровень заболеваемости. Так, 22 августа по Чувашской Республике выявили 77 новых случаев коронавирусной инфекции и в Российской Федерации свыше 20 тыс., а 23 августа в России впервые с конца июня выявили менее 20 тыс. заболевших COVID-19. 30 сентября в России выявлено 23888 новых случаев инфекции и в том числе в Чувашской Республике – 85. На 30 сентября всего в России выявлено 7 511 026 случаев коронавируса в 85 регионах. В мире по состоянию на 30.09.2021 г. зарегистрировано 233 307 890 подтвержденных случаев, прирост за сутки 522 795 случаев (по стране регистрировали почти 7,6 миллиона заражений, спасти не удалось данным стопкоронавирус.рф.). На 3 октября 2021 г. всего с начала эпидемии в почти 210 тысяч человек. Всего в мире выявили 233,5 миллиона

инфицированных, более 4,7 миллиона умерли. Наиболее сложная ситуация складывается в США, Индии, Бразилии и Великобритании. Таким образом, напряженная эпидемическая ситуация сохраняется в стране и мире и связана с недостаточным соблюдением мер личной безопасности населения с наступлением летнего периода. Нарушение правил профилактики спровоцировало рост числа заболевших. Одна часть граждан не носит маски, другая – нарушает правила социальной дистанции.

Рост числа заболевших связан с началом учебного года в школах, колледжах и университетах. С 1 сентября 2021 г. одновременно по всей стране возрастает число социальных контактов.

В настоящее время существуют противоречивые взгляды китайских, российских и европейских ученых на происхождение коронавируса SARS-CoV-2. В январе 2021 г. международная группа экспертов ВОЗ в Китае совместно с китайскими специалистами проводила расследование по выяснению происхождения COVID-19 [9]. Экспертная группа ВОЗ по результатам расследования выдвинула четыре возможные гипотезы попадания коронавируса к человеку: от животного, промежуточного звена, замороженных продуктов, а также из-за утечки в лаборатории [9]. По мнению экспертов, попадание COVID-19 от летучих мышей на рынок морепродуктов «Хуанань» в Ухане связывали наличием промежуточного переносчика. Переносчиками могли быть летучие мыши [9]. У исследователей есть сомнения в искусственном происхождении COVID-19, также специалисты не разделяют теорию, в соответствии с которой причиной коронавирусной инфекции стала лабораторная утечка. Эксперты ВОЗ предполагали, что инфекция появилась раньше декабря 2019 г., когда об этом официально объявили.

Российский вирусолог Александр Чепурнов назвал три основные версии возникновения COVID-19. По его словам, речь идет о естественном появлении вируса, о выведении путем селекции и создании коронавируса с помощью генной инженерии. В то же время исследователь усомнился в том, что современная наука имеет возможности создания такого вируса искусственным путем. Если бы так и произошло, то полученный вирус имел бы очень плохую стойкость.

До сих пор есть основные гипотезы – что это штамм или утечка из лаборатории штамма от каких-то животных. Но все-таки большинство ученых, специалистов считают, что это естественное происхождение [4, 10]. Для окончательного выяснения искусственного или естественного происхождения необходимо проанализировать эпидемию и вирусный геном тысяч природных штаммов от животных и выделенных от людей, – считает доктор биологических наук, заведующий лабораторией бионанотехнологии, микробиологии и вирусологии Новосибирского государственного университета С. Нетесов.

Однако существует противоположное мнение европейских ученых по поводу происхождения вируса. Британский профессор А. Далглиш и норвежский вирусолог Б. Соренсен сообщили о наличии доказательств искусственного происхождения коронавируса. Исследователи считают, что COVID-19 создан в лаборатории Ухане. По их мнению, китайские ученые пытались показать, что вирус возник в результате естественного эволюционирования от летучих мышей. Об этом материале пишет британское издание Daily Mail. Проанализировав эксперименты, которые проводились китайскими и американскими учеными в Ухане между 2002 и 2019 гг., исследователи пришли к выводу, что они разработали в лаборатории инструменты для создания SARS-CoV-2. По словам

А. Далглиша и Б. Соренсена, для улучшения изучения потенциального воздействия коронавируса на человека уханьские специалисты в своих экспериментах пытались сделать вирус естественного происхождения более заразным, чтобы он быстро размножился в клетках человека. По мнению исследователей, китайские ученые взяли основу коронавируса у пещерных летучих мышей и «присоединили» к нему новый «шип», тем самым превратив его в заразный и смертоносный SARS-CoV-2. Об этой манипуляции с вирусом свидетельствует наличие в «шипе» коронавируса ряда четырех положительно заряженных аминокислот, обнаруженных А. Далглиш и Б. Соренсен, что позволяет вирусу плотно цепляться за отрицательно заряженные части тела человеческих клеток. Положительно заряженные аминокислоты отталкиваются друг от друга, поэтому в вирусах природного происхождения редко встречаются даже цепочки из трех. Б. Соренсен предполагает, что четыре аминокислоты в ряд – это крайне маловероятное явление (в эксклюзивном материале британского издания Daily Mail).

Доказано, что вирус SARS-CoV-2 связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) с помощью поверхностного (spire) белка [11], что открывает вирусу путь проникновения в клетки и вызывает воспаление. Исследователи из Германии показали (bioRxiv), что единственной заменой в S-белке вируса RaTG13 – ближайшего родственника SARS-CoV-2, позволяет ему заражать человеческие клетки *in vitro* и органоиды кишечника. Препринт их статьи опубликован на bioRxiv. Коронавирус SARS-CoV-2, скорее всего, происходит от коронавирусов летучих мышей. Главной предпосылкой для пандемического распространения считается способность S-белка SARS-CoV-2 использовать человеческий рецептор ACE2 для проникновения в клетку. Исследователи из научных центров Германии показали, что замена T403R (треонина на аргинин в положении 403) в S-белке вируса RaTG13S обеспечит ему образование связи с ACE2. Вирус RaTG13, изолированный в 2013 г. в провинции Юньнань от летучей мыши *Rhinolophus affinis*, является ближайшим родственником SARS-CoV-2. Его S-белок очень сходен с белком SARS-CoV-2, однако существует значительное отличие в структуре рецепторсвязывающего домена (RBD). По данным компьютерного анализа, если остаток аргинина находится в положении 403, то это повышает стабильность тримерного S-белка и делает прочным его взаимодействие с ACE2. Авторами статьи установлено, что именно этот аргинин у SARS-CoV-2 заменяется на другую аминокислоту. Из 1,7 млн исследованных геномов только в 233 нашли изменение, соответствующее замене на лизин, и еще в 18 – замене на другую аминокислоту или делецию. Лизин и аргинин относятся к положительно заряженным аминокислотам, а треонин – к нейтральным. Для экспериментальной проверки значимости замены исследователи создали псевдовirus на основе вируса везикулярного стоматита, содержащие исходные S-белка SARS-CoV-2 и RaTG13, S-белок RaTG13 с заменой T403R и S-белок SARS-CoV-2 с обратной заменой R403T. При замене T403R в белке коронавируса летучей мыши увеличилась его способность заражать человеческие клетки примерно в 30 раз, тогда как контрольная замена на нейтральный аланин эффекта не имела. Обратная замена R403T в S-белке SARS-CoV-2 намного снизила инфицирование. В опытах с полноразмерным вирусом SARS-CoV-2 были получены аналогичные результаты. также успешно инфицировали кишечные органоиды, полученные из стволовых клеток человека. Также в экспериментах наблюдали успешное инфицирование

кишечных органоидов, полученных из стволовых клеток, псевдовirusами с T403R S-белком летучей мыши. Затем авторы провели эксперименты с клетками, которые оверэкспрессировали рецептор ACE2 летучей мыши. Только псевдовirusы с S-белком SARS-CoV-2 и T403R S-белком RaTG13 вызывали инфицирование этих клеток, а с S-белком RaTG13 дикого типа – почти нет. Это является подтверждением того, что в природе RaTG13 использует альтернативный рецептор. Только в результате расщепления протеазами S-белка SARS-CoV-2 происходит проникновение вируса в клетку и запускается его связывание с ACE2. Действительно, вестерн-блоттинг подтвердил, что белок RaTG13 расщепляется в присутствии ACE2, только если в нем есть замена T403R. Авторы предполагают, что эта замена также может обеспечивать способность нового коронавируса прикрепляться к мембранным белкам интегринам. Благодаря замене в белке возникает последовательность «аргинин–глицин–аспартат», которая распознается интегринами. Интересно, что S-белок вируса атипичной пневмонии SARS-CoV-1 тоже содержит положительный остаток (лизин) в этом положении, как и коронавирус панголина, RBD которого сходен SARS-CoV-2. Таким образом, положительно заряженный остаток аминокислоты в позиции 403 S-белка вируса летучей мыши повышает его заразность для людей. Это открытие может помочь предсказывать зоонозный потенциал коронавирусов животных, отмечают авторы. У многих сарбековирусов летучих мышей, родственных RaTG13, в соответствующем сайте S-белка находится именно положительно заряженная аминокислота. Возможно, она была и у предшественника SARS-CoV-2, лучше приспособленного для заражения человека, чем RaTG13. Ранее указывали на другие аминокислотные замены, которые могут усиливать способность RaTG13 связываться с человеческим рецептором, но такого сильного эффекта до сих пор никто не демонстрировал. По мнению американского ученого и эксперта по коронавирусу и инфекционным заболеваниям П. Хотеза, нужно выявить причины возникновения COVID-19, иначе человечество может столкнуться с COVID-26 и COVID-32. Он отметил необходимость привлечения вирусологов, эпидемиологов и других специалистов к исследованиям «возникновения вспышки» нового коронавируса там, где началась эпидемия.

С момента первой вспышки в Ухане споры о причастности КНР к пандемии общемирового масштаба не утихают. Американские ученые заявили, что могут представить косвенные доказательства утечки вируса из китайской исследовательской лаборатории. Однако власти Китая утверждают, что ошибку совершили в американской военной лаборатории Форт-Дитрих. Глава Уханьской национальной лаборатории биобезопасности, научный сотрудник института подчеркнул, что на данный период нет ни одного доказательства, которое могло бы подтвердить искусственное происхождение вируса или его утечку из лаборатории. По его мнению, институт вирусологии никогда не разрабатывал, не создавал искусственно и не допускал утечку коронавируса из лаборатории.

По мнению директора Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Р. Максютова, в настоящее время на экспертном уровне нет сомнений в природном происхождении коронавируса.

Как сообщает РИА Новости от 9 июля, международная команда ученых биологов и вирусологов заявила об убедительных доказательствах того, что коронавирус SARS-CoV-2 имеет зоонозное происхождение. По мнению более

20 ученых из разных стран, в частности из Австралии, Великобритании и Соединенных штатов, несмотря на отсутствие единого мнения о том, какое животное стало разносчиком инфекции, есть аргументы в пользу естественного происхождения патогена. По их мнению, нет никаких доказательств того, что какие-либо из заражений коронавирусом имели связь с Уханьским институтом вирусологии. Они утверждают, что при этом прослеживаются четкие связи с рынками животных в Ухане. Также ученые считают, что нет доказательств того, что институт вирусологии располагал прародителем SARS-CoV-2 или проводил с ним опыты до начала пандемии. Исследователи заявили об отсутствии каких-либо случаев заболевания людей, которые могли быть связаны с деятельностью Уханьского института вирусологии. После своего появления новый коронавирус многократно самостоятельно мутировал и повысил живучесть. Это наблюдение опровергает утверждение о том, что вирус искусственно создали для заражения людей. На зоонозное происхождение прежних вспышек коронавирусных инфекций указывают авторы данного исследования. В любом случае, если была утечка SARS-CoV-2 из лаборатории, то вирус должен был присутствовать там еще до пандемии, однако никаких доказательств, подтверждающих такое мнение, нет, об этом факте сообщают ученые в своем исследовании. По мнению многих специалистов, все перечисленные аргументы служат доказательством того, что пандемия COVID-19 возникла по естественным причинам.

Ранее Д. Андерсон, вирусолог, проработавшая в лаборатории института вирусологии в Ухане до ноября 2019 г., рассказала, что коронавирус мог появиться природным путем. Несмотря на свою теорию, она все же не отрицает то, что коронавирус распространился из лаборатории.

В ВОЗ допустили вероятность искусственного происхождения коронавируса посредством утечки COVID-19 из лаборатории. Гендиректор Всемирной организации здравоохранения предложил не исключать версию, что коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий болезнь COVID-19, появился в лаборатории китайского города Ухань и распространился из-за утечки.

Большинство ученых и специалистов считают естественным происхождение COVID-19, но утверждать это пока рано. Для точного определения происхождения нового коронавируса может понадобиться год или два, – считает ученый СО РАН С. Нетесов. Для расследования причины его возникновения специалистам необходимо отследить путь попадания вируса из природы к людям и найти похожие на выделенные от человека природные штаммы от животных. Вирусолог С. Нетесов отмечает, что для нынешнего коронавируса нашли один четкий предшественник, у которого гомология больше 96%, а оставшиеся 4% являются загадкой.

Директор Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи, академик РАН А. Гинцбург отметил, что на следующем этапе пандемии произойдет заражение сельскохозяйственных и домашних животных и в связи с этим будут присутствовать очаги этого возбудителя, который при этом будет эволюционировать, и отметил, что инфекция еще не реализовала полностью свой патогенный потенциал. Он подчеркнул, что человечество защитит себя от COVID-19 с помощью вакцин. По его мнению, человечеству надо быть готовым к длительному сосуществованию с возбудителем COVID-19.

Широкое распространение получает индийский штамм коронавируса «Дельта», который обнаружили в Индии в октябре прошлого года. С тех пор его обнаружили более чем в 98 странах, в том числе в России. В стране растет общее количество заражений, об этом сообщили в управлении здравоохранения Англии. Индийский штамм «Дельта» привел к третьей волне пандемии в Европе, он на 50% заразнее британского и в 2 раза – уханьского. По данным ВОЗ, зараженный этим штаммом может передать инфекцию не только двум, а четырем, шестерым и даже восьмерым людям. По словам главного инфекциониста США Э. Фаучи, индийский штамм является более смертоносным по сравнению с другими мутациями. Новый мутированный индийский штамм коронавируса «Дельта плюс», который передается воздушно-капельным путем, способен снижать активность антител у переболевших и вакцинированных. Таким образом, новая мутация коронавируса агрессивнее и тяжелее, быстрее проникает в организм. Для ограждения себя от индийского штамма нужно, чтобы уровень иммунитета был в два раза выше. Порядка 90% новых случаев заражения коронавирусом в России приходится на индийский штамм, сообщил А. Гинсбург. Перед индийским штаммом коронавируса наиболее уязвимы люди в возрасте от 14 до 29 лет, тогда как ранее самой уязвимой группой для него были лица в возрасте 65 лет и старше, это отметил эпидемиолог Роспотребнадзора А. Горелов. В России положение с штаммом коронавируса «Дельта» является тревожным, вирус набирает скорость распространения. Такая ситуация связана с тем, что у прежнего варианта коронавируса репродуктивное число было в среднем около 3, а у варианта «Дельта» – около 5. Поэтому он распространяется быстрее. Когда нет масок, вероятность заразиться выше минимум в два раза. Это главное его отличие от предыдущего варианта, – отмечает доктор биологических наук, член-корреспондент СО РАН С. Нетесов. Вирусолог отметил важность вакцинации в борьбе с COVID-19. Единственный способ остановить пандемию – это вакцинация. По его словам, намного безопаснее привиться, чем заболеть. Необходимо соблюдать масочный режим, так как индийским штаммом коронавируса «Дельта плюс» можно заразиться, даже проходя мимо инфицированного без маски.

На территории Российской Федерации широкое распространение получил вариант «Дельта». В настоящее время выявлены единичные случаи варианта «Гамма», это отметили в Роспотребнадзоре. Оба варианта и «индийский – дельта» и «бразильский – гамма» коронавируса более заразны и могут снижать эффективность антител.

Кроме того, ученые из Национального института вирусологии Индии впервые обнаружили в штате Махараштара вирус Нипах. ВОЗ называет данный вирус одним из самых опасных для человека. Люди могут заразиться им при употреблении фруктов, на поверхности которых есть слюна инфицированного животного.

В Великобритании выявили случаи заражения лямбда-штаммом коронавируса, который ранее был выявлен в Южной Америке, в том числе в Чили, Перу, Эквадоре и Аргентине.

Ученые Вашингтонского университета и лаборатории Vir Biotechnology заявили, что новая версия коронавируса научилась обходить антитела. Мутация, которая произошла в спайковом белке, связанном с шипом коронавируса, получила название «Эпсилон». Как следствие, COVID-19 научился избегать моноклональных антител. Таким же образом, считают ученые, вирус типа «Эпсилон» может обойти и естественные антитела, которые возникают после прямого

заражения коронавирусом. Глава Роспотребнадзора А. Попова заявила, что в России пока не выявлены случаи заражения штаммом коронавируса «Эпсилон» и, по данным ученых из других стран, нет описания значимых рисков этой мутации. Учеными в Соединенных Штатах обнаружен мутировавший штамм коронавируса «йота». Он выявлен преимущественно на территории США, в частности в Нью-Йорке и ряде других штатов, а также в Европе. На территории Российской Федерации он не обнаружен. Всегда имеется угроза появления суперштамма коронавируса, который может появиться в любой стране, чтобы этого избежать, необходимо вести борьбу уже с существующими формами вируса. По мнению специалистов, возникновение новых мутаций зависит от количества заболевших, и с помощью вакцинации можно предотвращать циркуляцию вируса в популяции.

В исследовании, проведенном в Институте химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, принимали участие его сотрудники, которые были привиты препаратом ГамКовидВак (Спутник V), и невакцинированные. Через несколько месяцев ученые проанализировали образцы своей крови. Доноры, участвующие в эксперименте, разделены на четыре группы: к первой группе отнесли переболевших COVID-19, а затем вакцинированных; второй – неболевших и вакцинированных; третьей – переболевших COVID-19, но невакцинированных; четвертой – невакцинированных и неболевших. Самое высокое количество антител к коронавирусу оказалось у доноров, перенесших COVID-19, а затем вакцинированных. Исследователи предположили, что это может быть связано с тем, что после перенесенного заболевания организм человека уже знаком с вирусными белками и иммунная система дает более мощный ответ. На втором месте по количеству антител оказалась группа неболевших, но вакцинированных ученых. Титры их оказались выше, чем у перенесших коронавирус коллег. По мнению исследователей, количество антител, нацеленных на S-белок коронавируса у переболевших, особенно легким течением COVID-19, может снижаться. Повышения титра антител можно добиться только вакцинацией. По мнению врача-эпидемиолога О. Ненастиной, иммунитет к коронавирусу, сформировавшийся в результате болезни и после прививки, разный. Естественно сформированный иммунитет реагирует на COVID-19 быстрее, чем вакцинальный, однако защищает лишь от того варианта вируса, которым организм переболел, иммунитет к коронавирусу после прививки более универсальный, – считает врач-эпидемиолог.

Выводы. Эпидемиологическая ситуация в России и мире остается достаточно критической. В ВОЗ заявили о росте числа новых случаев заражений COVID-19 в мире четыре недели подряд, также растет уровень смертности. Глава ВОЗ Т.А. Гебрейесус заявил об опасной стадии пандемии – начале третьей волны коронавируса. По его словам, это связано с активным распространением дельта-штамма коронавируса. По мнению гендиректора ВОЗ «индийский» вариант коронавируса в два раза заразнее начального варианта. Данный вид коронавируса уже в середине июля обнаружили в 111 странах мира и территориях. Штамм коронавирусной инфекции «дельта» скоро станет доминирующим в мире и быстро распространяется среди молодежи. Также он выразил уверенность в том, что штамм продолжит эволюционировать и мутировать, что приведет к еще большему уровню распространения. По его словам, мутации COVID-19 «требуют постоянной оценки ситуации и тщательной адаптации мер со стороны

здравоохранения». Т.А. Гебрейесус напомнил медикам и ученым о необходимости постоянно наблюдать за эпидемической ситуацией, проводить тесты, профилактику инфекции, изолирование заболевших и их лечение. Также он призвал жителей всех стран соблюдать социальную дистанцию, масочный режим, избегать скопления людей и хорошо проветривать помещения. При этом гендиректор Всемирной организации здравоохранения подчеркнул, что в регионах с высокими показателями вакцинации фиксируется снижение заражений и смертей от инфекции.

Таким образом, снижение заболеваемости коронавирусной инфекции можно достигнуть только благодаря вакцинации и соблюдению мер безопасности. Представитель ВОЗ в России призвала проходить вакцинацию от COVID-19 при любом титре антител. Надежды на завершение эпидемии связаны с формированием коллективного иммунитета, когда у достаточной доли населения сформировалась бы защита от вируса, что не позволит болезни распространяться дальше. Коллективный иммунитет к коронавирусу появится после того, как 60% людей станет невосприимчивым к COVID-19.

Литература

1. Баздырев Е.Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020. Т. 9(2). С. 6–16. DOI: 10.17802/2306-1278-9-16.
2. Владыко А.С. Происхождение инфекций и соматических заболеваний: COVID-19 // Школа науки. 2020. № 2(27). С. 10–13.
3. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией при подозрении на инфицирование новым коронавирусом (нCoV). Временные рекомендации. Дата публикации (25 января 2020 г.). Официальные данные ВОЗ [Электронный ресурс]. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/426206/RUS-Clinical-Management-of-Novel-Co-V_Final_without-watermark.pdf.
4. Коронавирус COVID-2019. Официальные данные ВОЗ [Электронный ресурс]. URL: https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAjw47eFBhA9EiwAy8kzNF_QqWcLGyl2iPT9ldtHIUu8rvddl2ylJa9ULvDsuyNF6yruZyYcxoC4GMQAvD_BwE.
5. Львов Д.К., Альховский С.В., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV // Вопросы вирусологии. 2020. Т. 65(1). С. 6–15. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>.
6. Львов Д.К., Борисевич С.В., Альховский С.В., Бурцева Е.И. Актуальные подходы анализа вирусных геномов в интересах биобезопасности // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2019. Т. 8(2). С. 96–101. DOI: <http://doi.org/10.24411/2305-3496-2019-12012>.
7. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 2. С. 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
8. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клиничко-эпидемиологические аспекты // Архив внутренней медицины. 2020. Т. 10(2). С. 87–93. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>.
9. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 4.0 (27.03.20) [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. URL: https://static3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf.
10. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019 // Безопасность и риск фармакотерапии. 2020. Т. 8(1). С. 3–8. DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>.
11. Старшинова А.А., Кушнарёва У.А., Малкова А.М., Довгалюк И.Ф., Кудлай Д.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей // Вопросы современной педиатрии. 2020. Т. 19(2). С. 123–131. DOI: 10.15690/vsp.v19i2/2105.
12. Филимонкова Н.Н., Байтяков В.В., Темирбулатова А.Р. Дерматологические аспекты новой коронавирусной инфекции [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 3. С. 185–185. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30866>.

13. Шлемская В.В., Хатеев А.В., Просин В.И., Суранова Т.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: краткая характеристика и меры по противодействию ее распространению в Российской Федерации // Медицина катастроф. 2020. № 1. С. 57–61. DOI: <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2020-1-57-61>.
14. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.R. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest.*, 2020, vol. 50(3), e13209. DOI: 10.1111/eci.13209.
15. Bazdyrev E. D. Coronavirus infection is an actual problem of the XXI century. *Complex problems of cardiovascular diseases*, 2020, vol. 9(2), pp. 6–16. DOI: 10.17802/2306-1278-9-16.
16. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. WHO. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
17. Dong J., Mo X., Hu J. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*, 2020. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.
18. Gallegos A. WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus. *Medscape Medical News*. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>.
19. Liu J., Liao X., Qian S. et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis.*, 2020, vol. 26(6), pp. 1320–1323. DOI: 10.3201/eid2606.200239.
20. Sun K., Viboud C. Impact of contact tracing on SARS-CoV-2 transmission. *Lancet Infect Dis.*, 2020, vol. 20(8), pp. 876–877. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30357-1.
21. Tagarro A., Epalza C., Santos M. et al. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.*, 2020, e201346. DOI: 10.1001/iampediatrics.2020/1346.
22. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). *China CDC Weekly*, 2020, vol. 2(8), pp. 113–122. DOI: 10.46234/ccdcw2020.032.
23. Zech F., Schniertshauer D., Jung Ch. et al. Spike mutation T403R allows bat coronavirus RaTG13 to use human ACE2. *bioRxiv*, 2021.05.31.446386. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.05.31.446386>.
24. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.*, 2020, vol. 382(8), pp. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

КУПРИЯНОВ СЕРГЕЙ ВЛАДИЛЕНОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Kuper-SV@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5272-7397>).

СЕМЕНОВА ЮЛИЯ ВЛАДИМИРОВНА – студентка V курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (mart9884@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6794-5645>).

СЕМЕНОВА ЛЮДМИЛА МИХАЙЛОВНА – кандидат биологических наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Semanova-LM@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5029-7023>).

Sergey V. KUPRIYANOV, Yuliya V. SEMENOVA,
Liudmila M. SEMENOVA

A NEW CORONAVIRUS INFECTION. TODAY'S VIEW OF THE PANDEMIC

Key words: pandemic, COVID-19, coronavirus incidence, SARS-CoV-2.

Based on the literature review, the authors describe current situation of the new coronavirus infection COVID-19 spread, which is a common problem for the entire world community. The COVID-19 infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus has rapidly spread to all countries and continents. All segments of the population are sensitive to it, regardless of gender, age, belonging to various social groups. This virus creates certain difficulties in detecting and treating the disease. It is associated with the risks of developing critical clinical conditions of infected people. There are several versions regarding the origin of the coronavirus. The first theory is the natural origin of the virus. The second theory is the artificial origin of the virus. Currently, the evidence for both the artificial origin of the coronavirus and its natural origin is indirect, so it is impossible to reject both hypotheses yet.

Reducing the incidence of coronavirus infection can be achieved only through vaccination and compliance with appropriate safety measures.

References

1. Bazdyrev E.D. *Koronavirusnaya infektsiya – aktual'naya problema XXI veka* [Coronavirus disease: a global problem of the 21st century]. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*, 2020, vol. 9(2), pp. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16>.
2. Vladyko A.S. *Proiskhozhdenie infektsii i somaticheskikh zabolevaniy: COVID-19* [Origin of infections and somatic diseases: COVID-19]. *Shkola nauki*, 2020, no. 2(27), pp. 10–13.
3. *Klinicheskoe rukovodstvo po vedeniyu patsientov s tyazheloi ostroi respiratornoi infektsiei pri podozrenii na infitsirovanie novym koronavirusom (nCoV). Vremennyye rekomendatsii. Data publikatsii (25 yanvarya 2020 g.)*. *Ofitsial'nye dannyye VOZ* [Clinical guidelines for the management of patients with severe acute respiratory infection in suspected infection with novel coronavirus (nCoV). Temporary recommendations (January 25, 2020). Official WHO data]. Available by: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/426206/RUS-Clinical-Management-of-Novel_CoV_Final_without-watermark.pdf.
4. *Koronavirus COVID-2019. Ofitsial'nye dannyye VOZ* [Coronavirus COVID-2019. Official WHO data]. Available at: https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKC-Ajw47eFBhA9EiAw-y8kzNF_QqWcLGyl2iPT9ldtHIUu8rvdld2ylJa9ULvDsuuynF6yruZyYcxoC4GMQAv-D_BwE.
5. L'vov D.K., Al'khovskii S.V., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I. *Etiologiya epidemicheskoi vspyskhi COVID-19 v g. Ukhan' (provintsiya Khubei, Kitaiskaya Narodnaya Respublika), assotsiirovannoi s virusom 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, podrod Sarbecovirus): uroki epidemii SARS-CoV* [Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, Subgenus Sarbecovirus): lessons of SARS-CoV outbreak]. *Voprosy virusologii*, 2020, vol. 65(1), pp. 6–15. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>.
6. L'vov D.K., Borisevich S.V., Al'khovskii S.V., Burtseva E.I. *Aktual'nye podkhody analiza virusnykh genomov v interesakh biobezopasnosti* [Relevant approaches to analysis of viral genomes for biosafety]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2019, vol. 8(2), pp. 96–101. DOI: 10.24411/2305-3496-2019-12012.
7. Malinnikova E.Yu. *Novaya koronavirusnaya infektsiya. Segodnyashnii vzglyad na pandemiyu XXI veka* [New coronavirus infection. Today's look at the pandemic of the XXI century]. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie*, 2020, vol. 9, no. 2, pp. 18–32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-2-18-32.
8. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Chernobrovkina T.Ya., Yankovskaya Ya.D., Burova S.V. *Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): kliniko-epidemiologicheskie aspekty* [New Coronavirus Infection (Covid-19): Clinical and Epidemiological Aspects]. *Arkhiv" vnutrennei meditsiny*, 2020, vol. 10(2), pp. 87–93. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93>.
9. *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Versiya 4.0 (27 marta 2020 g.)* [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Version 4.0 (March 27, 2020)]. Available at: https://static3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attach/000/049/877/original/COVID19_recomend_v4.pdf.
10. Romanov B.K. *Koronavirusnaya infektsiya COVID-2019* [Coronavirus disease COVID-2019]. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*, 2020, vol. 8(1), pp. 3–8. DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8>.
11. Starshinova A.A., Kushnareva U.A., Malkova A.M., Dovgalyuk I.F., Kudlai D.A. *Novaya koronavirusnaya infektsiya: osobennosti klinicheskogo techeniya, vozmozhnosti diagnostiki, lecheniya i profilaktiki infektsii u vzroslykh i detei* [New Coronavirus Infection: Features of Clinical Course, Capabilities of Diagnostics, Treatment and Prevention in Adults and Children]. *Voprosy sovremennoi pediatrii*, 2020, vol. 19(2), pp. 123–131. DOI: <https://doi.org/10.15690/vsp.v19i2.2105>.
12. Filimonkova N.N., Baityakov V.V., Temirbulatova A.R. *Dermatologicheskie aspekty novoi koronavirusnoi infektsii* [Dermatological Aspects of the Novel Coronavirus Infection]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*, 2021, no. 3, pp. 185–185. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30866>.
13. Shlemskaya V.V., Khateev A.V., Prosin V.I., Suranova T.G. *Novaya koronavirusnaya infektsiya COVID-19: kratkaya kharakteristika i mery po protivodeistviyu ee rasprostraneniyu v Rossiiskoi Federatsii* [New Coronavirus Infection COVID-19: Brief Description and Measures to Counter its Spread in Russian Federation]. *Meditsina katastrof*, 2020, no. 1, pp. 57–61. DOI: <https://doi.org/10.33266/2070-1004-2020-1-57-61>.
14. Bassetti M., Vena A., Giacobbe D.R. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: Challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest.*, 2020, vol. 50(3), e13209. DOI: 10.1111/eci.13209.
15. Bazdyrev E. D. Coronavirus infection is an actual problem of the XXI century. *Complex problems of cardiovascular diseases*, 2020, vol. 9(2), pp. 6–16. DOI: 10.17802/2306-1278-9-16.
16. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. WHO. Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.

17. Dong J., Mo X., Hu J. et al. Epidemiological characteristics of 2143 pediatric patients with 2019 coronavirus disease in China. *Pediatrics*, 2020. DOI: 10.1542/peds.2020-0702.
18. Gallegos A. WHO Declares Public Health Emergency for Novel Coronavirus. *Medscape Medical News*. Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/924596>.
19. Liu J., Liao X., Qian S. et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerg Infect Dis.*, 2020, vol. 26(6), pp. 1320–1323. DOI: 10.3201/eid2606.200239.
20. Sun K., Viboud C. Impact of contact tracing on SARS-CoV-2 transmission. *Lancet Infect Dis.*, 2020, vol. 20(8), pp. 876–877. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30357-1.
21. Tagarro A., Epalza C., Santos M. et al. Screening and severity of Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. *JAMA Pediatr.*, 2020, e201346. DOI: 10.1001/iamapeditrics.2020/1346.
22. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). China, 2020[J]. *China CDC Weekly*, 2020, vol. 2(8), pp. 113–122. DOI: 10.46234/ccdcw2020.032.
23. Zech F., Schniertshauer D., Jung Ch. et al. Spike mutation T403R allows bat coronavirus RaTG13 to use human ACE2. *bioRxiv*, 2021.05.31.446386. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.05.31.446386>.
24. Zhu N., Zhang D., Wang W. et al. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.*, 2020, vol. 382(8), pp. 727–733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.

SERGEY V. KUPRIYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Normal and Pathological Physiology, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (KuperSV@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5272-7397>).

YULIYA V. SEMENOVA – 5th year Student of the Medical Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (mart9884@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6794-5645>).

LIUDMILA M. SEMENOVA – Candidate of Biological Sciences, Associate professor Of Normal and Pathologic Physiology Department, Chuvash State University, Russia (Semenova-LM@ya.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5029-7023>).

Формат цитирования: Куприянов С.В., Семенова Ю.В., Семенова Л.М. Новая коронавирусная инфекция. Современный взгляд на пандемию [Электронный ресурс] // *Acta medica Eurasica*. – 2021. – № 3. – С. 48–59. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/3/6>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-48-59.

DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-60-68

УДК 616.008;616-08;616-036.8
ББК 52.7Т.С. ЛУТКОВА, Л.М. КАРЗАКОВА, Н.В. ЖУРАВЛЕВА,
Н.П. АНДРЕЕВА, Н.Д. УХТЕРОВА, Н.А. КОМЕЛЯГИНА,
Э.С. ГАВРИЛОВА, С.И. КУДРЯШОВ**СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ТЕРАПИИ
АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Ключевые слова: аллергические заболевания, биомаркеры аллергии, персонализированная медицина, иммунобиологическая терапия, аллергенспецифическая иммунотерапия.

В настоящее время предпринимаются большие усилия для оптимизации диагностических и терапевтических стандартов в аллергологии. Внедрение биологических препаратов (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дюпилумаб) в клиническую практику увеличивает потребность в биомаркерах аллергических заболеваний, позволяющих адекватно выбирать схему лечения, определять продолжительность терапии дорогостоящими биопрепаратами. В статье обсуждаются возможности использования в клинической практике биомаркеров, разработанных в последние годы благодаря так называемым «омиксным» технологиям. Рассмотрены биомаркеры, используемые для диагностики и лечения бронхиальной астмы, атопического дерматита, аллергического ринита, пищевой аллергии, гиперчувствительности к лекарственным препаратам, а также – для оценки эффективности аллергенспецифической иммунотерапии. Внедрение биомаркеров в клиническую практику позволило провести эндотипирование некоторых аллергических заболеваний, что открывает перспективы новых подходов к классификации данных заболеваний, разработке индивидуальных целевых показателей лечения и показаний для назначения персонализированной терапии. Ожидается, что эндотипирование заболеваний будет переведено в разряд диагностических тестов. Однако требуется преодолеть ряд проблем, прежде чем лечение, основанное на определении эндотипа, будет внедрено в повседневную практику при аллергических заболеваниях и бронхиальной астме. В настоящее время большая часть исследований по эндотипированию заболеваний проводится при тяжелых формах аллергических заболеваний. Безусловно, в ближайшем будущем будут найдены лучшие способы лечения аллергии заболеваний, с терапевтическим подходом, ориентированным на конкретного пациента, с учетом пожеланий пациента, наличия противопоказаний, психологических особенностей больного, ожидаемой приверженности к терапии и возможных побочных эффектов.

Аллергические заболевания представляют собой группу патологических состояний, вызванных повышенной чувствительностью иммунной системы к аллергенам, присутствующим в окружающей среде [11]. Данная группа заболеваний включает пищевую аллергию, бронхиальную астму (БА), атопический дерматит (АД), аллергический ринит (АР), конъюнктивит, хронический риносинусит с полипозом носа или без него [1, 28]. 100-летний опыт лечения аллергических заболеваний способствовал тому, что аллергологи одними из первых среди медицинских специалистов осознали важность персонализированного подхода к лечению заболеваний – новой модели медицины. Использование «омиксных» технологий, основанных на достижениях геномики, метагеномики, протеомики, метаболомики, позволило обнаружить новые биомаркеры аллергических заболеваний [7]. Как правило, биомаркер – это количественный показатель наличия и тяжести заболеваний или реакции данных характеристик заболевания на лечение. Что касается прогнозирования, диагностики или мониторинга заболеваний, биомаркеры приобретают все большее значение в клинической практике, поскольку они обеспечивают объективный и измеримый

способ характеристики заболевания. Однако определить специфические биомаркеры конкретного заболевания весьма сложно, поскольку генетические и регуляторные сети у отдельных пациентов при одном и том же заболевании значительно различаются [8]. В качестве биомаркеров аллергических заболеваний могут выступать показатели, характеризующие различного характера изменения на клеточном, биохимическом или молекулярном уровнях при аллергическом процессе, которые можно измерить в крови, мокроте или выделениях из носа [10]. Биомаркеры используются для диагностики заболеваний, выбора целевой терапии, мониторинга и прогнозирования исхода заболевания. Помимо широко известных биомаркеров, таких как IgE, эозинофилия крови или мокроты, фракционный выдыхаемый оксид азота [26], на роль потенциальных биомаркеров аллергических заболеваний в настоящее время претендуют провоспалительные медиаторы, полиморфные гены, показатели эпителиального барьера и микробиома [20, 33].

Данная работа посвящена рассмотрению возможностей использования в клинической практике идентифицированных к настоящему времени биомаркеров и потенциальных таргетных (целевых) методов лечения аллергии.

Важной проблемой современной медицины продолжает оставаться лечение больных БА. БА – гетерогенное заболевание с различными патогенетическими механизмами, обусловливающими различия в результатах лечения стандартными методами [30]. В 2002 г. был предложен новый термин – «эндотип» – для обозначения молекулярной гетерогенности БА [12]. Преимущество классификации БА по группам эндотипов заключается в том, что комплекс терапевтических препаратов подбирается для каждого эндотипа в зависимости от причинного молекулярного механизма, лежащего в основе патогенеза эндотипа. Известны два эндотипа БА – эндотип 2-го (высокого) типа и не 2-го (или низкого 2-го типа) типа, которые отличаются степенью выраженности активации иммунного ответа типа 2 у пациентов с данными типами заболевания. Парадигма иммунного ответа типа 1 и типа 2 описывает различные иммунные реакции, которые регулируются субпопуляциями CD4⁺ Т-клеток, известных как Т-хелперы 1-го типа (Th1) и Т-хелперы 2-го типа (Th2), соответственно. Th1-клетки секретируют интерлейкин-2 (IL-2), интерферон-γ (IFNγ) и лимфотоксин-α, стимулируют иммунный ответ клеточного, или 1-го, типа, который характеризуется выраженной фагоцитарной активностью [32]. Напротив, Th2-клетки в основном секретируют прототипные цитокины IL-4, IL-5 и IL-13 и стимулируют иммунитет гуморального, или 2-го, типа, который характеризуется высокими титрами антител эозинофилией [37]. Иммунные реакции типа 2 индуцируются паразитарными гельминтами и связаны с атопическими заболеваниями, такими как АД и БА. Иммунный ответ 2-го типа дыхательных путей в основном опосредован эозинофилами, тучными клетками, базофилами, Th2-клетками, врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2) и IgE-продуцирующими В-клетками. Данный тип иммунных реакций реализуется в верхних дыхательных путях при развитии АР, а в нижних дыхательных путях – при развитии БА. Цитокины, связанные с активностью Th2 клеток (IL-4, IL-5 и IL-13) и ILC2 клеток (IL-25, IL-33 и TSLP), запускают каскад событий в дыхательных путях: вызванную антителами IgE гиперчувствительность к аэроаллергенам, активацию эпителиоцитов дыхательных путей, хемоаттракцию эффекторных клеток (тучных клеток, эозинофилов и базофилов) и ремоделирование эпителия и субэпителиального матрикса. Для астмы с высокой степенью тяжести 2-го типа

потенциальными биомаркерами могут быть аллергенспецифический IgE сыворотки крови (sIgE), фракционный выдыхаемый оксид азота (FeNO) и эозинофилы крови (или мокроты). В некоторых специализированных центрах определяется другой маркер – периостин. Кроме того, цитокины 2-го типа (IL-4, IL-5 и IL-13) и врожденные (эпителиальные) цитокины (IL-25, IL-33 и TSLP) также могут быть важными биомаркерами [19].

К настоящему времени разработаны биологические препараты, которые успешно используются в клинической практике для лечения случаев БА, ассоциированных с биомаркерами высокого эндотипа типа 2. Это антитела к IgE (омализумаб), антитела к IL-5 (меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб) и антитела к IL-4/IL-13 (дюпилумаб). Диагноз астмы с низким уровнем 2-го типа устанавливается сложнее. Маркерами данного эндотипа служат увеличение количества нейтрофилов в мокроте или пауцигранулоцитов при нормальных уровнях маркеров 2-го типа и цитокинов, не относящихся к 2-му типу (IL-8 или IL-17). При этом учитывают характерные для астмы с низким уровнем 2-го типа признаки: ожирение, табакокурение, психологические аспекты. Для лечения пациентов с БА 2-го типа с низкой степенью тяжести могут быть использованы антибиотики группы макролидов и немедикаментозное воздействие – бронхиальная термомпластика [3].

Не обойтись при лечении БА без применения базисных противовоспалительных препаратов ступенчатой терапии БА. Ступенчатый подход лечения БА предполагает увеличение объема терапии при отсутствии контроля и/или наличия факторов риска обострений заболевания. Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) на 1-й и 2-й ступенях, а также их комбинации с длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА), начиная с 3-й ступени, являются наиболее эффективными и целесообразными препаратами для достижения контроля с любым фенотипом астмы [2]. И только тогда, когда при полном объеме базисных препаратов и адекватной приверженности к лечению пациента на 4-й ступени не удастся достичь контроля симптомов, БА можно считать тяжелой. В таких случаях возможен и предпочтителен перевод больного на терапию биологическими (таргетными) препаратами, но врач должен быть уверен в том, что пациент в основе своего заболевания имеет Th2 тип воспаления. По данным исследований, проведенных в различных странах, тяжелое течение астмы встречается менее чем у 10% пациентов [21]. Применение системных глюкокортикостероидов (СГКС) в связи с известными многочисленными побочными эффектами, особенно при длительной терапии, крайне нецелесообразно [25]. В то же время назначение препаратов биологической терапии может помочь перевести БА с тяжелым персистирующим течением в среднетяжелую форму [16].

Традиционная терапия АР включает топические кортикостероиды, антигистаминные препараты, стабилизаторы тучных клеток, деконгестанты. Препарат МР29-02 – комбинация назального кортикостероида и антигистаминного средства, является новым местным лекарством, которое доказало свою эффективность в снижении носовой гиперреактивности и носовых медиаторов, таких как вещество Р, у пациентов с АР [15]. Показано, что омализумаб значительно улучшает симптомы у пациентов с неадекватно контролируемой АР [35]. Кроме того, продемонстрировано облегчение назальных симптомов у пациентов с неконтролируемой БА и сопутствующим АР при использовании дюпилумаба, биологического препарата, нацеленного на IL-4Ra и способного блокировать активность как IL-4, так и IL-13 [40].

Биомаркеры могут использоваться в диагностике и прогнозировании результатов лечения при пищевой аллергии. Традиционные клинические подходы к диагностике пищевой аллергии включают семейный анамнез, оценку целостности кожи и реакцию на пероральный прием пищи. В настоящее время изучаются расширенные подходы, фокусирующиеся на генетических факторах риска, аллерген-специфических и неспецифических гуморальных и клеточных биомаркерах. Развитие пищевой аллергии может быть связано с нарушением целостности эпителия и барьерной функции кожи вследствие нарушений на уровне генов, эпигенов и мРНК [34]. Определение связывания антител IgE и IgG4 с линейными или конформационными эпитопами может быть более эффективным для диагностики пищевой аллергии, чем обычные подходы [5]. Растворимый высокоаффинный рецептор IgE (FcεRI) также может выступать в качестве биомаркера для IgE-опосредованных патологических состояний [23]. Кроме того, в качестве новых клеточных биомаркеров были обнаружены клетки Th2A, специфичные к аллергенам и В-клетки памяти [39]. Функциональные тесты, имитирующие воздействие аллергенов *in vitro* или *ex vivo*, такие как тест активации базофилов и тест активации тучных клеток, дают возможность оценить перекрестное связывание IgE, индуцированное аллергеном [13].

Реакции гиперчувствительности к лекарственным препаратам включают реакции, опосредованные специфическими иммунологическими механизмами, и реакции, опосредованные неспецифическим механизмами [22]. Иммуноопосредованные реакции на лекарственные препараты включают реакции по типу гиперчувствительности немедленного типа (опосредованные IgE) и реакции по типу гиперчувствительности замедленного типа (опосредованные Т-клетками). В IgE-опосредованных реакциях лекарственно-индуцированная поляризация Th2-клеток из Th0-клеток способствует продукции В-клетками специфического IgE (sIgE). Последний связывается с рецептором FcεRI на тучных клетках. При последующих контактах с лекарственными препаратами одновременное распознавание препаратов по крайней мере двумя молекулами sIgE инициирует дегрануляцию и высвобождение медиаторов аллергии. Реакции замедленного типа, как правило, характеризуются Th1-ответом сповышенной секрецией IFNγ Th1-клетками и гранулизином NK-клетками [27].

К аллергическим реакциям, не связанным с механизмами адаптивного иммунитета, относится перекрестная непереносимость нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При этом пациенты реагируют на НПВП из разных фармакологических групп, которые обладают ингибирующей активностью в отношении ЦОГ-1 и, следовательно, способностью активировать тучные клетки и другие иммунocyты без участия адаптивного иммунитета. Во время респираторного заболевания введение НПВП обеспечивает сильную активацию 5-липоксигеназы (5LOX) и дальнейшее образование лейкотриена E4 (LTE4). Последний индуцирует высвобождение IL-33 и TSLP и последующую активацию тучных клеток, при этом происходит сужение бронхов в результате прямого воздействия LTC4, простагландина D2 (PGD2) и других продуктов, синтезируемых тучными клетками. PGD2 рекрутирует эффекторные клетки, такие как Th2, ILC2s, базофилы и эозинофилы, в дыхательные пути. При ангионевротическом отеке, связанном с приемом НПВП, повышенный уровень PGD2 может воздействовать на эпидермис кожи [9]. Поскольку основной механизм непереносимости НПВП связан с метаболизмом арахидоновой кислоты, при ее диагностике определяют метаболиты лейкотриенов и простагландинов. Информативным является определение уровня LTE4 в моче [17].

К настоящему времени накоплен самый большой опыт таргетной терапии как у взрослых пациентов, так и у детей препаратом омализумаб, который представлен антителами класса IgG [4]. Омализумаб, являясь рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом, связывает свободно циркулирующий IgE, образуя с ним неактивный комплекс, предотвращая развитие аллергического воспаления. Препарат дозируется индивидуально, в зависимости от массы тела пациента и исходного уровня общего IgE, назначается в виде подкожных инъекций один раз в 2–4 недели. Однако этот метод разработан и может быть применён только при atopическом, IgE-зависимом фенотипе заболевания. В проведенных исследованиях было показано, что у больных БА значительно снижалась частота обострений болезни, ночных симптомов, необходимость применения системных ГКС, а также улучшался спирометрический показатель – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) [3]. Наиболее частыми побочными реакциями, описанными при использовании омализумаба, являются местные реакции, которые, как правило, проходят самостоятельно и не требуют дополнительной терапии. В 0,2% случаев описан риск развития анафилаксии [4]. Опубликованы результаты клинических исследований эффективности и безопасности использования омализумаба при AP, аллергическом кератоконъюнктивите, хроническом риносинусите, назальных полипах, хронической идиопатической крапивнице, пищевой аллергии, АД, аллергическом бронхолегочном аспергиллезе – в случаях коморбидности с БА и при алергенспецифической иммунотерапии (АСИТ) [14]. Показано, что определение числа эозинофилов в крови можно применять для оценки эффективности терапии биологическими препаратами. Так, известно, что чем выше содержание эозинофилов в крови у пациентов, тем выраженнее положительное влияние бенрализумаба, дупилумаба и меполизумаба на течение БА, что проявляется в уменьшении числа тяжелых обострений заболевания. Функция легких значительно увеличилась в подгруппе с высоким содержанием эозинофилов для бенрализумаба, дупилумаба и реслизумаба. Влияние омализумаба на обострения БА не зависело от эозинофилов крови. Ни atopический статус, ни общий IgE не предсказывали величину эффекта бенрализумаба, а пороги сывороточного IgE (в пределах нормативных пределов) не влияли на результат от лечения омализумабом [29].

Ввиду малодоступности биологических препаратов для широкого круга больных, важное значение имеют своевременная диагностика врачами аллергического заболевания и направление на ранних стадиях болезни на консультацию к врачу аллергологу-иммунологу для проведения АСИТ. Данный метод основан на регулярном повторном введении доз лечебного аллергена для восстановления баланса в функционировании иммунной системы. АСИТ – это единственная терапия, которая может изменить естественный ход иммунных реакций на конкретные аллергены, направляя их на десенсибилизацию и, возможно, на формирование иммунологической толерантности. Лечебные аллергены могут вводиться подкожно, наочно, сублингвально в полость рта [18]. Лицензированы средства АСИТ для терапии AP, аллергической БА, инсектной аллергии и АД [36, 38]. Профилактический эффект АСИТ может сохраняться до 7–12 лет. Положительные результаты АСИТ обусловлены изменением соотношения Т-клеток, а именно: под воздействием терапии происходит активация Th1-клеток и Т-регуляторных клеток (Treg) на фоне угнетения функции Th2-клеток, а также снижение синтеза IL-4, специфических IgE-антител и общего IgE. Усиливается продукция противовоспалительного цитокина IL-10

и происходит переключение синтеза антител к аллергену в сторону продукции класса IgG4. Полагают, что IgG4 и другие растворимые факторы ингибируют IgE-опосредованную дегрануляцию тучных клеток и базофилов [31]. Особенно успешным проведение АСИТ оказалось у детей и пациентов молодого возраста, а приверженность и безопасность к терапии оказалась выше при сублингвальной иммунотерапии (СЛИТ) [24]. Естественно, что пациенты с низкой приверженностью к лечению дают более худший результат при проведении АСИТ. Больной также должен адекватно относиться к тому, что после одного курса АСИТ ему еще может потребоваться прием ранее применявшихся противоаллергических препаратов. АСИТ проводится, прежде всего, для снижения рисков утяжеления уже имеющегося заболевания у больного, а самое главное для того, чтобы не сформировались новые аллергические болезни. Именно поэтому инструкции, скрепленные документом информационного согласия на лечение, должны быть краткими и понятными для больных. Определение соотношения IgG4/IgE может быть полезным для оценки эффективности АСИТ [6]. Противоречивые результаты получены при попытках использовать для оценки эффективности АСИТ таких биомаркеров, как уровни цитокинов – IL-4, IL-10, число Treg клеток, тест активации базофилов, эпигенетические маркеры, биомаркеры эпителиального барьера [3].

В настоящее время изучается возможность совместного использования иммунобиологической терапии омализумабом и АСИТ, что в будущем, по-видимому, будет иметь большое значение. Очень сложным и нерешенным вопросом во всем мире пока остается АСИТ пищевыми и лекарственными аллергенами, на стадии разработки за рубежом находится АСИТ при аллергии к эпидермису кошки [3].

Выводы. Аллергические заболевания – это группа сложных и разнородных заболеваний. В настоящее время предпринимаются большие усилия для оптимизации диагностических и терапевтических стандартов в аллергологии. Большое внимание уделяется изучению биомаркеров аллергических заболеваний. Большинство биомаркеров разрабатываются с помощью «омиксных» технологий, некоторые из них уже используются для классификации эндотипов аллергических заболеваний. Внедрение биологических препаратов (омализумаб, меполизумаб, реслизумаб, бенрализумаб, дюпилумаб) в клиническую практику увеличивает потребность в биомаркерах аллергических заболеваний, позволяющих адекватно выбирать схему лечения, определять продолжительность терапии дорогостоящими биопрепаратами. В данной работе мы рассмотрели биомаркеры, используемые для диагностики и лечения БА, АД, АР, пищевой аллергии, гиперчувствительности к лекарственным препаратам и для оценки эффективности АСИТ. Специфические, чувствительные и надежные биомаркеры, эндотипирование аллергических заболеваний имеют решающее значение для выбора правильного лечения для конкретного пациента и назначения персонализированной терапии. Ожидается, что эндотипирование заболеваний будет переведено в разряд диагностических тестов и откроет путь к точной классификации заболеваний и разработке индивидуальных целевых показателей лечения. Однако требуется преодолеть ряд проблем, прежде чем лечение, основанное на определении эндотипа, будет внедрено в повседневную практику при аллергических заболеваниях и БА. В настоящее время большая часть исследований по эндотипированию заболеваний проводится при тяжелых формах аллергических заболеваний. Безусловно, в ближайшем будущем

будут найдены лучшие способы лечения аллергических заболеваний, с терапевтическим подходом, ориентированным на конкретного пациента, с учетом пожеланий пациента, наличия противопоказаний, психологических особенностей больного, ожидаемой приверженности к терапии и возможных побочных эффектов.

Литература / References

1. *Barbarot S., Auziere S., Gadkari A. et al.* Epidemiology of atopic dermatitis in adults: results from an international survey. *Allergy*, 2018, vol. 73(6), pp. 1284–1293.
2. *Bateman E.D., Boushey H.A., Bousquet J. et al.* Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2004, vol. 170, no. 8, pp. 836–844.
3. *Breiteneder H., Peng Y.Q., Agache I. et al.* Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*, 2020, vol. 75(12), pp. 3039–3068.
4. *Busse W.W., Morgan W.J., Gergen P.J. et al.* Randomized trial of omalizumab (anti-IgE) for asthma in inner-city children. *N. Engl. J. Med.*, 2011, vol. 364, no. 11, pp. 1005–1015.
5. *Caubet J.C., Lin J., Ahrens B., et al.* Natural tolerance development in cow's milk allergic children: IgE and IgG4 epitope binding. *Allergy*, 2017, vol. 72(11), pp. 1677–1685.
6. *Datema M.R., Eller E., Zwinderman A.H. et al.* Ratios of specific IgG4 over IgE antibodies do not improve prediction of peanut allergy nor of its severity compared to specific IgE alone. *Clin Exp Allergy.*, 2019, vol. 49(2), pp. 216–226.
7. *De Meulder B, Lefaudeaux D, Bansal A.T. et al.* A computational framework for complex disease stratification from multiple large-scale datasets. *BMC Syst Biol.*, 2018, vol. 12(1), p. 60.
8. *Diamant Z., Vijverberg S., Alving K. et al.* Toward clinically applicable biomarkers for asthma: an EAACI position paper. *Allergy*, 2019, vol. 74(10), pp. 1835–1851.
9. *Dona I., Perez-Sanchez N., Eguiluz-Gracia I. et al.* Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Allergy*, 2020, vol. 75(3), pp. 561–575.
10. *Eguiluz-Gracia I., Tay T.R., Hew M. et al.* Recent developments and highlights in biomarkers in allergic diseases and asthma. *Allergy*, 2018, vol. 73(12), pp. 2290–2305.
11. *Galli S.J., Tsai M., Piliponsky A.M.* The development of allergic inflammation. *Nature*, 2008, vol. 454(7203), pp. 445–454.
12. *Green R.H. et al.* Analysis of induced sputum in adults with asthma: identification of subgroup with isolated sputum neutrophilia and poor response to inhaled corticosteroids. *Thorax*, 2002, vol. 57, pp. 875–879.
13. *Hung L., Obernolte H., Sewald K., Eiwegger T.* Human ex vivo and in vitro disease models to study food allergy. *Asia Pac Allergy*, 2019, vol. 9(1). DOI: e4 10.5415/apallergy.2019.9.e4.
14. *Kawakami T., Blank U.* From IgE to omalizumab. *J Immunol.*, 2016, vol. 197, pp. 4187–4192. DOI: 10.4049/jimmunol.1601476.
15. *Kortekaas K.I., Callebaut I., Alpizar Y.A. et al.* MP29-02 reduces nasal hyperreactivity and nasal mediators in patients with house dust mite-allergic rhinitis. *Allergy*, 2018, vol. 73(5), pp. 1084–1093.
16. *Leckie M.J., ten Brinke A., Khan J. et al.* Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet*, 2000, vol. 356, no. 9248, pp. 2144–2148.
17. *Lee H.Y., Ye Y.M., Kim S.H. et al.* Identification of phenotypic clusters of nonsteroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease. *Allergy*, 2017, vol. 72(4), pp. 616–626.
18. *Lei D.K., Saltoun C.* Allergen immunotherapy: definition, indications, and reactions. *Allergy Asthma Proc.*, 2019, vol. 40(6), pp. 369–371.
19. *Locksley R.M.* Asthma and allergic inflammation. *Cell.*, 2010, vol. 140, pp. 777–783.
20. *Lunjani N., Satitsuksanoa P., Lukasik Z., Sokolowska M., Eiwegger T., O'Mahony L.* Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: microbiome. *Allergy*, 2018, vol. 73(12), pp. 2314–2327.
21. *Maio S., Baldacci S., Bresciani M. et al.* RiTA: the Italian severe/uncontrolled asthma registry. *Allergy*, 2018, vol. 73, no. 3, pp. 683–695.
22. *Mayorga C., Fernandez T.D., Montanez M.I., Moreno E., Torres M.J.* Recent developments and highlights in drug hypersensitivity. *Allergy*, 2019, vol. 74(12), pp. 2368–238.
23. *Monino-Romero S., Lexmond W.S., Singer J. et al.* Soluble FcγvarepsilonRI: a biomarker for IgE-mediated diseases. *Allergy*, 2019, vol. 74(7), pp. 1381–1384.
24. *Normansell R., Kew K.M., Bridgman A.L.* Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2015, no. 8: CD011293. DOI: 10.1002/14651858.cd011293.pub2.
25. *Pavord I.D.* Oral corticosteroid-dependent asthma: current knowledge and future needs. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2019, vol. 25, no. 1, pp. 51–58.
26. *Rodrigo-Muñoz J.M., Cañas J.A., Sastre B. et al.* Asthma diagnosis using integrated analysis of eosinophil microRNAs. *Allergy*, 2019, vol. 74(3), pp. 507–517.

27. Romano A., Atanaskovic-Markovic M., Barbaud A. et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams: an EAACI position paper. *Allergy*, 2020, vol. 75(6), pp. 1300–1315.
28. Samitas K., Carter A., Kariyawasam H.H., Xanthou G. Upper and lower airway remodelling mechanisms in asthma, allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: the one airway concept revisited. *Allergy*, 2018, vol. 73(5), pp. 993–1002.
29. Santesso N., Glenton C., Dahm P. et al. GRADE guidelines 26: Informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol.*, 2020, vol. 119, pp. 126–135.
30. Seys S.F., Quirce S., Agache I. et al. Severe asthma: Entering an era of new concepts and emerging therapies: highlights of the 4th international severe asthma forum, Madrid, 2018. *Allergy*, 2019, vol. 74(11), pp. 2244–2244.
31. Shamji M.H., Kappen J.H., Akdis M. et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy*, 2017, vol. 72(8), pp. 1156–1173.
32. Spellberg B., Edwards J.E., Jr Type 1/type 2 immunity in infectious diseases. *Clin Infect Dis.*, 2001, vol. 32, pp. 76–102.
33. Su M.W., Lin W.C., Tsai C.H. et al. Childhood asthma clusters reveal neutrophil-predominant phenotype with distinct gene expression. *Allergy*, 2018, vol. 73(10), pp. 2024–2032.
34. Suaini N.H.A., Wang Y., Soriano V.X. et al. Genetic determinants of paediatric food allergy: a systematic review. *Allergy*, 2019, vol. 74(9), pp. 1631–1648.
35. Tsabouri S., Tseretopoulou X., Priftis K., Ntzani E.E. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.*, 2014, vol. 2(3), pp. 332–340.
36. Varona R., Ramos T., Escribese M.M. et al. Persistent regulatory T-cell response 2 years after 3 years of grass tablet SLIT: links to reduced eosinophil counts, sIgE levels, and clinical benefit. *Allergy*, 2019, vol. 74(2), pp. 349–360.
37. Voehringer D., Reese T.A., Huang X., Shinkai K., Locksley R.M. Type 2 immunity is controlled by IL-4/IL-13 expression in hematopoietic non-eosinophil cells of the innate immune system. *J Exp Med.*, 2006, vol. 203, pp. 1435–1446.
38. Wahn U., Bachert C., Heinrich J., Richter H., Zielen S. Real-world benefits of allergen immunotherapy for birch pollen-associated allergic rhinitis and asthma. *Allergy*, 2019, vol. 74(3), pp. 594–604.
39. Wambre E., Bajzik V., DeLong J.H. et al. A phenotypically and functionally distinct human TH2 cell subpopulation is associated with allergic disorders. *Sci Transl Med.*, 2017, vol. 9(401): eaam9171 10.1126/scitranslmed.aam9171.186.
40. Weinstein S.F., Katial R., Jayawardena S. et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.*, 2018, vol. 142(1), pp. 171–177.

ЛУТКОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Its21@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2368-5084>).

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

ЖУРАВЛЕВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Zhuravlevanv@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>).

АНДРЕЕВА НАТАЛИЯ ПЕТРОВНА – кандидат медицинских наук, врач – аллерголог-иммунолог, Городская детская клиническая больница, Россия, Чебоксары (gdb3priem@med.cap.ru).

УХТЕРОВА НАДЕЖДА ДИМИТРИЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (55dd@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1808-6845>).

КОМЕЛЯГИНА НАДЕЖДА АНАТОЛЬЕВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (comelya76@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-4849>).

ГАВРИЛОВА ЭЛЬВИРА СТАНИСЛАВОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (ges2201@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6962-4266>).

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

Tatyana S. LUTKOVA, Luisa M. KARZAKOVA, Nadezhda V. ZHURAVLEVA,
Nataliya P. ANDREEVA, Nadezhda D. UKHTEROVA, Nadezhda A. KOMELYAGINA,
Elvira S. GAVRILOVA, Sergey I. KUDRYASHOV

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND THERAPY OF ALLERGIC DISEASES

Key words: allergic diseases, allergy biomarkers, personalized medicine, immunobiological therapy, allergen-specific immunotherapy.

Currently, great efforts are being made to optimize diagnostic and therapeutic standards in allergology. The introduction of biological drugs (omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab) into clinical practice increases the need for biomarkers of allergic diseases that make it possible to adequately choose a treatment regimen, determine the duration of therapy with expensive biopreparations. The article discusses the possibilities of using biomarkers developed in recent years thanks to the so-called "omics" technologies in clinical practice. Biomarkers used for the diagnosis and treatment of bronchial asthma, atopic dermatitis, allergic rhinitis, food allergies, hypersensitivity to drugs, as well as for evaluating the effectiveness of allergen – specific immunotherapy are considered. The introduction of biomarkers into clinical practice has made it possible to carry out endotyping of some allergic diseases, which opens up prospects for new approaches to classification of these diseases, development of individual treatment targets and indications for administering personalized therapy. Endotyping of diseases is expected to be transferred to the category of diagnostic tests. However, it is necessary to overcome a number of problems before the treatment based on endotype determination will be introduced into everyday practice in allergic diseases and bronchial asthma. Currently, most of the research on the endotyping of diseases is carried out in severe forms of allergic diseases. It is beyond argument that the best ways to treat allergic diseases will be found in the near future, with a therapeutic approach focused on a specific patient, taking into account the patient's wishes, the presence of contraindications, the psychological characteristics of the patient, his expected adherence to therapy and possible side effects.

TATYANA S. LUTKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (lts21@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2368-5084>).

LUISA M. KARZAKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (luizak58@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

NADEZHDA V. ZHURAVLEVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (zhuravlevanv@mail.ru). <http://orcid.org/0000-0001-6470-7724>

NATALIYA P. ANDREEVA – Candidate of Medical Sciences, Allergist-Immunologist, City Children's Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (gdb3-priem@med.cap.ru).

NADEZHDA D. UKHTEROVA – Candidate of Medical SCIENCES, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary (55dd@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1808-6845>).

NADEZHDA A. KOMELYAGINA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary (comelya76@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4155-4849>).

ELVIRA S. GAVRILOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary (ges2201@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6962-4266>).

SERGEY I. KUDRYASHOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Cheboksary, Russia (medicpro21@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

Формат цитирования: Луткова Т.С., Карзакова Л.М., Журавлева Н.В., Андреева Н.П., Ухтерова Н.Д., Комелягина Н.А., Гаврилова Э.С., Кудряшов С.И. Современные подходы к диагностике и терапии аллергических заболеваний [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2021. – № 3. – С. 60–68. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2021/3/7>. DOI: 10.47026/2413-4864-2021-3-60-68.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В.А. КОЗЛОВ, С.П. САПОЖНИКОВ
БЫСТРОЕ ОБРАЗОВАНИЕ АМИЛОИДА И ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ
ПРИ COVID-19 (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) 1

О.Д. ЛЕБЕДЕВА, А.А. АЧИЛОВ
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ МЕТОДОВ
В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 10

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**О.Ю. КОСТРОВА, И.С. СТОМЕНСКАЯ, Н.Ю. ТИМОФЕЕВА, Н.А. БУРЯЧЕНКО,
М.З. ДОБРОХОТОВ, Г.Ю. СТРУЧКО, А.В. КАЗАКОВ**
ТРОМБОЭЛАСТОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА
У РЕАНИМАЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ 18

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

**М.Е. ЩЕПЕЛЕВ, Т.В. ДЕРИПАСКО, А.А. СИДОРОВА, Е.Г. ДРАНДРОВА,
Е.В. МОСКВИЧЕВ, Т.Ю. ЛЕОНТЬЕВА, Д.А. АФАНАСЬЕВ**
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ В РУБЦЕ НА
МАТКЕ ПОСЛЕ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ 26

ОБЗОРЫ

**Т.Г. ДЕНИСОВА, А.И. СЕРГЕЕВА, А.С. ГРИГОРЬЕВА, Э.Э. РЕЧАПОВА,
И.И. СЕРГЕЕВ, Е.А. ДЕНИСОВА**
ВОЗМОЖНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ
ОТ МАТЕРЕЙ, БОЛЕВШИХ COVID-19 ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ 35

С.В. КУПРИЯНОВ, Ю.В. СЕМЕНОВА, Л.М. СЕМЕНОВА
НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ. СЕГОДНЯШНИЙ ВЗГЛЯД
НА ПАНДЕМИЮ 48

**Т.С. ЛУТКОВА, Л.М. КАРЗАКОВА, Н.В. ЖУРАВЛЕВА, Н.П. АНДРЕЕВА,
Н.Д. УХТЕРОВА, Н.А. КОМЕЛЯГИНА, Э.С. ГАВРИЛОВА, С.И. КУДРЯШОВ**
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ
И ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ 60