

Журнал награжден  
Почетной Грамотой  
Верховного  
Совета БССР (1974)



Победитель VIII  
Национального  
конкурса  
«Золотая Литера»  
в номинации  
«Лучшее  
специализированное,  
отраслевое издание»  
(2012)

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь  
для опубликования результатов диссертационных исследований  
по медицинским и биологическим наукам

Журнал включен в базу данных  
Российского индекса научного цитирования (РИНЦ)

**Исполняющий обязанности главного редактора**

Юрий Кафарович АБАЕВ

**Редакционная коллегия:**

М. В. БЮХЛЕР (ГЕРМАНИЯ)	А. И. КУБАРКО
И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ	М. И. МИХАЙЛОВ (РОССИЯ)
С. ВЕКШЕР (США)	Д. А. МОРОЗОВ (РОССИЯ)
И. Д. ВОЛОТОВСКИЙ	Т. В. МОХОРТ
А. В. ВОРОБЕЙ	А. Г. МРОЧЕК
Г. Л. ГУРЕВИЧ	Е. Л. НАСОНОВ (РОССИЯ)
Ю. Г. ДЕГТЯРЕВ	Д. Л. ПИНЕВИЧ
И. И. ДЕДОВ (РОССИЯ)	Й. ПФАЙФЕР (АВСТРИЯ)
Л. ДУБАСКИ (США)	Е. И. СЛОБОЖАНИНА
В. В. ЕВСТИГНЕЕВ	В. Б. СМЫЧЕК
И. И. ЗАТЕВАХИН (РОССИЯ)	Н. Ф. СОРОКА
И. А. КАРПОВ	В. И. ТЕРНОВ
М. К. КЕВРА	Л. П. ТИТОВ
В. Н. КОВАЛЕНКО (УКРАИНА)	А. Г. ЧУЧАЛИН (РОССИЯ)
С. А. КРАСНЫЙ	

**Отв. секретарь**  
Л. А. ФЕДОТОВА

**Редакционный совет:**

Е. Л. БОГДАН	С. П. РУБНИКОВИЧ
Н. И. БОЯРСКАЯ	А. В. СИКОРСКИЙ
М. Л. ВИШНЕВЕЦКИЙ	В. А. СНЕЖИЦКИЙ
М. А. ГЕРАСИМЕНКО	А. Г. СТАРОВОЙТОВ
Л. Н. КЕДА	И. О. СТОМА
Е. Н. КРОТКОВА	А. Н. ЧУКАНОВ
Н. Н. КУДЕНЬЧУК	В. Д. ШИЛО
В. П. МИХАЙЛОВСКИЙ	А. Т. ЩАСТНЫЙ
М. Е. НИЧИТАЙЛО (УКРАИНА)	



MONTHLY SCIENTIFIC-PRACTICAL JOURNAL

PUBLISHED SINCE SEPTEMBER 1924

MINISTRY OF PUBLIC HEALTH  
OF THE REPUBLIC OF BELARUS  
FOUNDATION

№ 12(909)/2022

Journal awarded  
of the Diploma  
of the Supreme Council  
of The BSSR (1974)



Winner  
of the VIII National  
contest "Zolotaja Litera"  
in the nomination  
"The best specialized  
publication"  
(2012)

Included in the list of the scientific editions  
of the Republic of Belarus for publication  
of medical and biological dissertation research results

The journal is included  
in the Russian Science Citation Index database (RSCJ)

**Acting Editor-in-Chief** Yury K. ABAYEV

**Editorial board:**

M. V. BUHLER (Germany)	A. I. KUBARKO
I. V. VASILEVSKIY	M. I. MIKHAYLOV (Russia)
S. VEKSNER (USA)	D. A. MOROZOV (Russia)
I. D. VOLOTOVSKIY	T. V. MOKHORT
A. V. VARABEI	A. G. MROCHEK
G. L. GUREVICH	E. L. NASONOV (Russia)
Y. G. DZEHTSIAROU	D. L. PINEVICH
I. I. DEDOV (Russia)	J. PFEIFER (Austria)
L. DUBUSKE (USA)	E. I. SLOBOZHANINA
V. V. EVSTIGNEEV	V. B. SMYCHOK
I. I. ZATEVAKHIN (Russia)	N. F. SOROKA
I. A. KARPOV	V. I. TERNOV
M. K. KEVRA	L. P. TITOV
V. N. KOVALENKO (Ukraine)	A. G. CHUCHALIN (Russia)
S. A. KRASNY	

**Executive Secretary**  
L. A. FEDOTOVA

**Editorial council:**

E. L. BOGDAN	S. P. RUBNIKOVICH
N. I. BOYARSKAYA	A. V. SIKORSKIY
M. L. VISHNEVETSKY	V. A. SNEZHITSKIY
M. A. GERASIMENKO	A. G. STAROVOYTOV
L. N. KEDA	I. O. STOMA
E. N. KROTKOVA	A. N. CHUKANOV
N. N. KUDENCHUK	V. D. SHILO
V. P. MIKHAYLOVSKIY	A. T. SHCHASTNY
M. E. NICHITAYLO (Ukraine)	

## Содержание

### От редакции

Итоги 2022 г. .... 4

### Клиническая медицина

**Дорошкевич И. П., Мохорт Т. В., Курбат М. Н., Мартинкевич О. Н., Лукьянчук Е. М., Ершова М. В.** Сахарный диабет 2-го типа и метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени у пациентов с COVID-19 ..... 5

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

**Самойлович Е. О., Колодкина В. Л., Дашкевич А. М., Михаленко А. О., Ермолович М. А., Красько О. В., Семейко Г. В., Коломиец Н. Д., Глинская И. Н., Граньков В. И., Дронина А. М., Карабан И. А., Тарасенко А. А.** Серопревалентность населения Республики Беларусь к вирусу SARS-CoV-2: общие тенденции ..... 15

**Еремин В. Ф., Карпенко Ф. Н.** SARS-CoV-2: классификация, варианты и мутации. Сообщение 2 ... 26

### Дискуссии

**Суцевич В. В., Линкевич А. А.** Популяционный иммунитет к вирусу SARS-CoV-2 в рамках теории саморегуляции эпидемического процесса ..... 42

### Случаи из практики

**Коровкин В. С., Каратыш М. И., Катибникова Е. И., Лаптева Е. А., Харевич О. Н., Коваленко И. В., Байгачева Л. А.** Синдром Хеерфорда — Вальденстрема у пациента с саркоидозом ..... 52

**Кошман Г. А.** Усталостный перелом ключицы ..... 56

### Лекции и обзоры

**Василевский И. В.** Сердечно-сосудистые нарушения у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с инфекцией SARS-CoV-2 ..... 59

### Фундаментальная наука — клинической медицине

**Студеникина Т. М., Котович И. Л.** Гистогенез и органогенез легкого в пренатальном периоде онтогенеза. Созревание сурфактантной системы легких ..... 68

## Contents

3

### Editorial note

The results of 2022 ..... 4

### Clinical medicine

**Darashkevich I. P., Mokhort T. V., Kurbat M. N., Martinkevich O. N., Lukyanchuk E. M., Ershova M. V.** Diabetes mellitus type 2 and metabolic associated fatty liver disease in COVID-19 patients

### Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

**Samoilovich E. O., Kolodkina V. L., Dashkevich A. M., Mihalenko A. O., Yermalovich M. A., Semeiko G. V., Krasko O. V., Kolomiets N. D., Glinskaya I. N., Grankov V. I., Dronina A. M., Karaban I. A., Tarasenko A. A.** Seroprevalence to SARS-Cov-2 virus in the Republic of Belarus: general trends

**Eremin V. F., Karpenko F. N.** SARS-CoV-2: Classification, variants and mutations. Message 2

### Discussions

**Sushchevich V. V., Linkevich A. A.** Population immunity to the SARS-Cov-2 virus in the framework of the theory of self-regulation of the epidemic process.

### Cases From Practice

**Korovkin V. S., Karatysh M. I., Katibnikova E. I., Lapteva E. A., Harevich O. N., Kovalenko I. V., Bagajcheva L. A.** Heerfordt — Waldenstrom syndrome in a patient with sarcoidosis

**Koshman G. A.** Stress fracture of the clavicle

### Lectures and reviews

**Vasilevski I. V.** Cardiovascular disorders in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-Cov-2 infection

### Fundamental Science to Clinical Medicine

**Studenikina T. M., Kotovich I. L.** Lung's histogenesis and organogenesis during prenatal period of ontogenesis. Maturation of the lung surfactant system

## ИТОГИ 2022 г.

**Дорогие коллеги!**

Медиков всегда объединяло стремление помочь больному человеку, профессионализм и преданность своему делу. Эти качества, присущие врачеванию, мы стараемся утверждать на страницах журнала «Здравоохранение». Наша цель — сплотить врачей ради служения гуманным принципам медицины, печатным словом помогать сохранению ценнейшего блага нации — здоровья людей. Мы работаем для вас, тщательно подбирая наиболее значимые материалы, стараясь охватить существенные аспекты современных проблем медицины.

В 2022 году больше всего статей поступило из БГМУ — 26,0%; РНПЦ — 18,7%; БелМАПО — 16,5%; УЗ — 17,3%; редакции журнала «Здравоохранение» — 5,1%, ГрГМУ — 5,0%; Министерства здравоохранения — 3,6%; ГоГМУ — 2,9%; из-за рубежа — 2,2%; НАН Беларуси — 1,4%; ВГМУ — 1,4%. К сожалению, мало полемических статей и рецензий на монографии, учебники и руководства, хотя критика является не менее ценной, чем само сочинение. В редакции состоялась дискуссия за круглым столом: «Клеточные технологии лечения в Беларуси», «Права пациента при критических состояниях, отказ от реанимации: международная практика, перспективы применения в Республике Беларусь» (видеозаписи на сайте журнала [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)). COVID-19 помешал осуществить все задуманное,

но мы полны творческих планов и вместе с вами обязательно реализуем их в следующем году.

Исследовательская мысль с удивительной быстротой проникает в глубинные процессы жизнедеятельности, однако истинное знание утонуло в океане информации. Научную литературу захлестнуло мелкотемье, среди достойных публикаций встречается непродуманный «сырой» материал с неряшливым стилем и неудачной терминологией. Уровень информационной осведомленности чрезвычайно высок, однако информация не перерабатывается, а лишь отмечается факт ее существования. Создается впечатление, что мы перестали глубоко мыслить, скользим по поверхности, язык стал примитивнее, а это свидетельство того, что мышление упрощается. Увеличился разрыв между бездной научных данных и отсутствием принципиально новых теорий и концепций. Между тем лишь крупномасштабные теоретические обобщения могут обеспечить решение глобальных проблем медицины. Не случайно выдающийся патолог И. В. Давыдовский подчеркивал: «Современная медицина ушла почти целиком в анализ, синтез отстает, отстают обобщающие представления, на которых только и можно построить более или менее стройное учение о болезнях». К сожалению, призыв известного ученого не услышан. Практика великих открытий подтверждает истину, согласно которой одной минуте синтеза требуется океан фактов и целый век анализа. Вот этой минуты, необходимой для синтеза, и не хватает.

В следующем году стратегия журнала не изменится — представлять интеллектуальную составляющую отечественной медицины, отстаивать нравственные принципы врачебной профессии. Мы придерживаемся главного принципа — убедить читателя задуматься о сложном процессе врачевания, насколько медицинская практика соответствует инновационным подходам, донести необходимость регулярного получения новых знаний. Журнал открыт для авторов, которые предпочитают осмысление и интерпретацию результатов научных исследований описанию отдельных фактов, стремятся оценить практическую пользу от внедрения инноваций. Приветствуем публикации лекций, обзоров литературы, проблемных статей и критических материалов, поощряем научную полемику.

Мы продолжим работать над качеством содержания журнала и сделаем все возможное, чтобы работа наших авторов не осталась незамеченной. Как и прежде в редакции будет звучать живое слово — состоятся дискуссии с участием известных врачей, ученых, юристов, экспертов Минздрава и ВОЗ, посвященные актуальным проблемам медицины. Надеемся, обсуждение злободневных вопросов поможет восстановлению междисциплинарных связей, ослабленных узкой специализацией.

Завершается 2022 год, унося печали и радости, поражения и победы. Большое спасибо сотрудникам редакции и членам редколлегии за плодотворную работу. Искренняя признательность рецензентам за принципиальность и бережное отношение к авторам. Слова благодарности нашим авторам и читателям, всем, кто сотрудничает с журналом за доверие и поддержку. Желаем вам, дорогие друзья, в 2023 году благоприятных перемен, профессиональных успехов, интересных встреч и главное — найти свою пустыню, где можно уединиться, подняться над обыденностью, покаяться, задать вопросы, кто ты, что делаешь, туда ли идешь, набраться духовных сил и обрести себя.

**Светлого праздника Рождества Христова и счастливого Нового года!**

С уважением,  
профессор

Ю. К. Абеев



<sup>1</sup>И. П. ДОРОШКЕВИЧ, <sup>2</sup>Т. В. МОХОРТ, <sup>1</sup>М. Н. КУРБАТ, <sup>3</sup>О. Н. МАРТИНКЕВИЧ, <sup>3</sup>Е. М. ЛУКЬЯНЧУК, <sup>3</sup>М. В. ЕРШОВА

## САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА И МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АССОЦИИРОВАННАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь,

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

**Цель исследования.** Выявить особенности течения инфекции COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа в зависимости от плотности печеночной ткани по данным компьютерной томографии (КТ).

**Материал и методы.** В исследование включены 45 пациентов с СД 2-го типа с верифицированным диагнозом COVID-19. В 1-ю группу вошли пациенты с HbA1c <7,5 % и ожирением 1-й степени, во 2-ю группу — с HbA1c >7,5 % и ожирением II степени. У всех пациентов оценивали следующие лабораторные маркеры: HbA1c, показатели липидограммы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, гамма-глутамилтранспептидазы, С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин 6 (ИЛ-6), ферритин, сывороточное железо, показатели общего анализа крови, степень поражения легочной ткани. Оценка денситометрической плотности ткани печени проведена с использованием КТ.

**Результаты.** В 1-й группе HbA1c составил 7,0 [6,9; 7,3] %, во 2-й группе — 8,1 [7,9; 9,5] % ( $p=0,002$ ). У всех пациентов верифицирована пневмония тяжелой формы, со снижением сатурации ниже 95 %. В группах сравнения выявлена лимфопения, более выраженная во 2-й группе (11,0 [10,0; 17,0] % против 9,0 [8,0; 11,0] % в 1-й;  $p=0,039$ ). Во 2-й группе отмечено повышение СРБ на 31,8 мг/л (67,2 [41,0; 71,0] мг/л против 35,4 [27,0; 43,0] мг/л;  $p=0,016$ ); ИЛ-6 на 16,4 пг/мл (51,8 [42,0; 59,0] пг/мл против 35,4 [14,5; 53,0] пг/мл;  $p=0,016$ ); ферритина на 360 нг/мл (710,0 [644,0; 849,0] нг/мл против 350,0 [321,0; 456,0] нг/мл;  $p=0,001$ ). Денситометрическая рентгеноплотность печени во 2-й группе ассоциирована с ИЛ-6 ( $r=-0,761$ ), СРБ ( $r=-0,652$ ), ферритином ( $r=-0,745$ ), HbA1c ( $r=-0,823$ ), SpO<sub>2</sub> ( $r=-0,823$ ), ИМТ ( $r=0,981$ ).

**Заключение.** Для пациентов с декомпенсированным СД 2-го типа, ожирением II степени, метаболической ассоциированной жировой болезнью печени и COVID-19 характерны более высокие показатели HbA1c, ИЛ-6, СРБ, трансферрина, снижение сывороточного железа, лимфопения и анемия легкой степени тяжести, а также более длительная потребность в инсуффляции увлажненным кислородом и больший процент повреждения легочной ткани по данным КТ.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 2-го типа, метаболическая ассоциированная жировая болезнь печени, ферритин, сывороточное железо, COVID-19.

**Objective.** To reveal the features of the course of COVID-19 infection in patients with DM type 2 depending on the density of the liver tissue according to computed tomography (CT).

**Materials and methods.** The study included 45 patients with DM type 2 and COVID-19. Group 1 included patients with HbA1c <7.5 % with first-degree obesity, and group 2 with HbA1c >7.5 % and second-degree obesity. All patients underwent assessment of laboratory markers: HbA1c, lipid profile, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), ferritin, serum iron, parameters of complete blood count, the degree of damage to the lung tissue and the assessment of the densitometric density of the liver tissue were carried out by computed tomography.

**Results.** In group 1 HbA1c was 7.0 [6.9; 7.3] %, in group 2 it was 8.1 [7.9; 9.5] % ( $p=0.002$ ). In all the patients severe pneumonia with a decrease in saturation below 95 % was verified. In the comparison groups lymphopenia was detected, more marked in group 2 (11.0 [10.0; 17.0] % vs 9.0 [8.0; 11.0] % in group 1;  $p=0.039$ ). Group 2 showed an increase in: CRP by 31.8 mg/l (67.2 [41.0; 71.0] mg/l vs 35.4 [27.0; 43.0] mg/l;  $p=0.016$ ); IL-6 by 16.4 pg/ml (51.8 [42.0; 59.0] pg/ml vs 35.4 [14.5; 53.0] pg/ml;  $p=0.016$ ); ferritin by 360 ng/ml (710.0 [644.0; 849.0] ng/ml vs 350.0 [321.0; 456.0] ng/ml;  $p=0.001$ ). Densitometric radiographic density of the liver in group 2 is associated with IL-6 ( $r=-0.761$ ), CRP ( $r=-0.652$ ), ferritin ( $r=-0.745$ ), HbA1c ( $r=-0.823$ ), SpO<sub>2</sub> value ( $r=-0.823$ ), BMI ( $r=0.981$ ).

**Conclusion.** Patients with decompensated DM type 2, second-degree obesity, MAFLD and COVID-19 are characterized by higher rates of HbA1c, IL-6, CRP, transferrin, a decrease in serum iron, lymphopenia and mild anemia, as well as a longer need for humidified oxygen insufflation and greater percentage of lung tissue damage according to CT data.

**Key words:** diabetes mellitus type 2, metabolic associated fatty liver disease, ferritin, serum iron, COVID-19.

HEALTHCARE. 2022; 12: 5—14.

#### DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND METABOLIC ASSOCIATED FATTY LIVER DISEASE IN COVID-19 PATIENTS

I. P. Darashkevich, T. V. Mokhort, M. N. Kurbat, O. N. Martinkevich, E. M. Lukyanchuk, M. V. Ershova

Связь между COVID-19 и сахарным диабетом (СД) 2-го типа сложная и двунаправленная. С одной стороны, СД 2-го типа — фактор риска тяжелого течения COVID-19, которому часто сопутствуют пожилой возраст, наличие хронических осложнений СД, сопутствующая патология (заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, хроническая болезнь почек), состояние гиперкоагуляции [1—3]. С другой стороны, тяжелая инфекция и ее лечение глюкокортикоидами могут оказывать специфическое негативное влияние на течение СД, приводя к ухудшению компенсации, повышению резистентности к инсулину и снижению секреторной функции  $\beta$ -клеток. Риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с СД 2-го типа обусловлен имеющимся слабовыраженным хроническим воспалением и повышенными значениями провоспалительных цитокинов, увеличенным количеством макрофагов, моноцитов, сниженной регуляторной функцией Т-клеток, что способствует прогрессированию воспаления на фоне инфекции COVID-19 [4—9].

Пациенты с СД 2-го типа, как правило, имеют избыточную массу тела или ожирение (до 90 % случаев) [10], которое также является самостоятельным фактором риска тяжелого течения и плохого прогноза COVID-19. Наличие висцерального ожирения, увеличение окружности талии связаны со снижением податливости легких и/или грудной клетки, что потенциально усугубляет течение инфекции, вызванной респираторным вирусом SARS-CoV-2 [11]. Обильная экспрессия рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на адипоцитах приводит к увеличению точек прикрепления SARS-CoV-2 [12]. Увеличение количества жировой ткани ассоциировано с хроническим состоянием вялотекущего воспаления, которое также нарушает функцию иммунной системы и связано со сниженной функцией Т- и В-лимфоцитов, которые являются основными клетками адаптивного иммунитета, необходимого для борьбы с вирусными патогенами, и могут сделать человека более уязвимым для инфекции COVID-19 [12—15].

Гиперинсулинемия, резистентность к инсулину, а также повышенный уровень циркулирую-

щего лептина при ожирении могут снижать уровень оксида азота (NO), обладающего наряду с вазодилатирующим эффектом противовоспалительным действием, что может сделать эндотелий более восприимчивым к вторжению SARS-CoV-2 [16—18].

Ожирение и СД 2-го типа сочетаются не только между собой, но и с метаболической ассоциированной жировой болезнью печени (МАЗБП), ранее называвшейся неалкогольной жировой болезнью печени [19—21]. В литературе представлены достаточно противоречивые данные о влиянии МАЗБП на течение и прогноз COVID-19. Бесспорно, печень играет центральную роль в синтезе альбумина, острофазовых белков, интерлейкинов, факторов свертывания, поэтому дисфункция печени может влиять на мультисистемные проявления COVID-19. Доказано, что увеличение экспрессии рецепторов АПФ2 на холангиоцитах и гепатоцитах отмечается при хроническом поражении печени и МАЗБП и рассматривается как потенциальный фактор персистенции COVID-19 [1].

Принимая во внимание изложенное, определенный интерес вызывает оценка течения инфекции COVID-19 у пациентов с СД 2-го типа и МАЗБП.

Цель исследования — выявить особенности течения инфекции COVID-19 у пациентов с СД 2-го типа в зависимости от плотности печеночной ткани по данным компьютерной томографии (КТ).

#### Материал и методы

В исследование включены 45 пациентов с СД 2-го типа в возрасте 48—58 лет с верифицированным диагнозом COVID-19, подтвержденным с помощью полимеразной цепной реакции, основанной на выявлении РНК SARS-CoV-2, госпитализированных в УЗ «Гродненская университетская клиника» в 2021—2022 гг. по причине снижения насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ) ниже 95 %. Оценку  $SpO_2$  проводили в динамике с расчетом среднего значения с использованием пульсоксиметра (BeurerPO 30, Германия), степень поражения легочной ткани и оценку денситометрической плотности ткани печени — с использованием КТ, проведенной

на аппарате «LightSpeed Pro32» (General Electric). Также оценивали скорость потока увлажненного кислорода (л/мин) при инсуффляции увлажненным кислородом за время госпитализации (централизованная станция подачи медицинских газов УЗ «Гродненская университетская клиника»).

Критериями исключения из исследования были: беременность, наличие патологии щитовидной железы, индекс массы тела (ИМТ) менее 25 кг/м<sup>2</sup>, СД 1-го типа, наличие острых нарушений мозгового кровообращения, воспалительных заболеваний нервной системы, тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой системы, наличие онкопатологии, хирургической патологии, заболеваний соединительной ткани, хронических заболеваний бронхо-легочной системы, вирусного, алкогольного и лекарственного повреждения печени.

Для проведения анализа пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от достижения компенсации СД 2-го типа, наличия ожирения II степени: в 1-ю группу (n=26) включены пациенты с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) менее 7,5 % с ожирением I степени, во 2-ю (n=19) — с HbA1c более 7,5 % и ожирением II степени.

Анализ медицинской документации и сбор анамнеза позволили исключить наличие вирусного повреждения печени, алкогольного и лекарственного повреждения печеночной ткани до госпитализации. Всем пациентам, включенным в исследование, выполняли расчет ИМТ, оценивали уровни HbA1c, показатели липидограммы (общий холестерин (ОХ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ)), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатамино-трансферазы (АСТ), гамма-глутамилтранспеп-

тидазы (ГГТП), С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 6 (ИЛ-6), ферритина, сывороточного железа, среднего значения гликемии (СрГл), общего анализа крови (Architect c8000, Abbott, США). СрГл рассчитывали из 6 показателей измерений гликемии в течение первых суток госпитализации, определенных с помощью глюкометра «Сателлит Экспресс».

Статистический анализ проведен с помощью пакета компьютерных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США).

### Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлена характеристика пациентов, включенных в исследование.

При анализе данных установлено, что значение HbA1c достоверно различалось между группами, что определено дизайном исследования. Так, в 1-й группе HbA1c составил 7,0 [6,9; 7,3] %, во 2-й группе — 8,1 [7,9; 9,5] % (p=0,002). Данные показатели свидетельствуют о достижении целевых значениях HbA1c в 1-й группе и отсутствии компенсации во 2-й [22]. Также отмечены различия по ИМТ: у пациентов 1-й группы показатель составил 33,5 [32,5; 34,5] кг/м<sup>2</sup>, что соответствует ожирению I степени; во 2-й — 36,9 [35,0; 39,0] кг/м<sup>2</sup>, то есть ожирение II степени. Показатели липидограммы не различались в обеих группах и соответствовали наличию дислипидемии (ОХ — 6,3 [5,9; 7,1] ммоль/л против 5,8 [5,4; 7,6] ммоль/л; ЛПНП — 3,0 [2,9; 3,3] ммоль/л против 2,7 [2,5; 3,8] ммоль/л; ЛПВП — 0,8 [0,8; 1,0] ммоль/л против 0,9 [0,8; 0,9] ммоль/л; ТГ — 2,7 [2,8; 3,4] ммоль/л против 2,3 [2,1; 2,3] ммоль/л). Также в группах не отмечено различий по стажу СД и средним значениям гликемии.

Результаты КТ органов грудной клетки в день госпитализации с результатами определения доли повреждения легочной ткани отражены

Таблица 1

#### Характеристика пациентов

Показатель	1-я группа	2-я группа
HbA1c, %	7,0 [6,9; 7,3]*	8,1 [7,9; 9,5]
Возраст, лет	53,0 [49,0; 56,0]	51,0 [48,0; 52,0]
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	33,5 [32,5; 34,5]*	36,9 [35,0; 39,0]
ОХ, ммоль/л	6,3 [5,9; 7,1]	5,9 [5,4; 7,6]
ЛПНП, ммоль/л	3,0 [2,9; 3,3]	2,7 [2,5; 3,8]
ЛПВП, ммоль/л	0,8 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 0,9]
ТГ, ммоль/л	2,7 [2,8; 3,4]	2,3 [2,1; 2,3]
Стаж СД, лет	6,8 [6,0; 7,5]	8,8 [6,0; 7,5]
СрГл, ммоль/л	8,9 [7,9; 10,1]	9,1 [8,6; 11,3]

Здесь и в табл.2,3 \* — p<0,05 между группами.

в табл. 2. Установлено наличие интерстициального повреждения легочной ткани, распространенных уплотнений паренхимы по типу «матового стекла» и ретикулярных изменений у всех пациентов. В 1-й группе медиана (Ме) повреждения легочной ткани составила 48,3 [40,0; 60,0] %, что на 18,9 % меньше, чем во 2-й (67,2 [65,0; 70,0] %;  $p=0,003$ ). У всех пациентов верифицирована пневмония тяжелой формы, со снижением сатурации ниже 95 % на 4–5-е сутки с момента возникновения заболевания. Различия по объему поражения легочной ткани сопровождались различиями  $SpO_2$ : в 1-е сутки Ме составила 91,0 [90,0; 93,0] % в 1-й группе против 87 [87,0; 91,0] % во 2-й ( $p=0,041$ ).

Выполнение КТ органов грудной клетки пациентам с COVID-19 позволяет исследовать более 50 % объема печени и дополнительно проводить оценку состояния печеночной ткани, определять ее денситометрические показатели по шкале Хаунсфилда в единицах плотности (НУ) [23, 24].

Современные стандарты для подтверждения стеатоза печени позволяют использовать наряду с гистологическим исследованием биоптата печеночной ткани неинвазивные методы: КТ, магнитно-резонансную томографию, УЗИ печени с транзитной эластографией. Консенсусное заявление международной группы экс-

пертов, опубликованное в 2020 г. [25], позволяет верифицировать МАЖБП с помощью неинвазивных методов исследования, перечисленных выше, или биохимических маркеров [25, 26].

Общепринятые нормальные значения денситометрической плотности печени — более 40 НУ. В 1-й группе плотность печени составила 42,5 [39,0; 45,0] НУ, во 2-й — 35,5 [32,0; 39,0] НУ ( $p=0,003$ ), что свидетельствует о более низкой плотности печени у пациентов с декомпенсированным СД 2-го типа и COVID-19, что указывает на наличие стеатоза. Таким образом, у пациентов 2-й группы, имеющих декомпенсацию СД 2-го типа, ожирение II степени, более низкие денситометрические показатели плотности печени, повышение уровней АЛТ и ГГТП, имелись признаки МАЖБП [25, 26].

Все лабораторные маркеры, представленные в табл. 3, получены в день возникновения кислородной недостаточности, при снижении сатурации менее 95 %.

Анализ результатов общего анализа крови свидетельствует об отсутствии различий в показателях количества лейкоцитов, доли палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, количества эритроцитов, среднего объема эритроцитов (MCV). В обеих группах выявлена лимфопения, более выраженная во 2-й группе (11,0 [10,0; 17,0] % против 9,0 [8,0; 11,0] %

Таблица 2

**Сравнительная характеристика результатов КТ органов грудной клетки и печени пациентов**

Показатель	1-я группа	2-я группа
КТ легких, % повреждения легочной ткани	48,3 [40,0; 60,0]*	67,2 [65,0; 70,0]
КТ печени, плотность, НУ	42,5 [39,0; 45,0]*	35,5 [32,0; 39,0]

Таблица 3

**Лабораторные показатели**

Показатель	1-я группа	2-я группа
Лейкоциты, $10^9/л$	5,8 [4,8; 6,2]	4,9 [3,5; 6,0]
Нейтрофилы палочкоядерные, %	6,0 [5,0; 7,0]	5,0 [5,0; 9,0]
Лимфоциты, %	11,0 [10,0; 17,0]*	9,0 [8,0; 11,0]
Нейтрофилы сегментоядерные, %	84 [80,0; 89,0]	81 [79,0; 82,0]
Гемоглобин, г/л	123 [115,0; 125,0]*	116 [111,0; 125,0]
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,0 [3,9; 5,0]	4,4 [3,9; 4,5]
MCV, фл.	88,0 [86,0; 90,1]	87,0 [82,0; 88,1]
Общий билирубин, мкмоль/л	19,6 [17,0; 23,0]	21,8 [20,0; 27,0]
АСТ, ЕД/л	27,5 [24,0; 31,0]	30,7 [26,0; 35,0]
АЛТ, ЕД/л	34,2 [27,6; 38,0]*	56,0 [41,0; 60,0]
ГГТП, ЕД/л	60,0 [50,6; 69,0]*	81,0 [64,0; 110,0]
СРБ, мг/л	35,4 [27,0; 43,0]*	67,2 [41,0; 71,0]
ИЛ-6, пг/мл	35,4 [14,5; 53,0]*	51,8 [42,0; 59,0]
Ферритин, нг/мл	350,0 [310,0; 393,0]*	710,0 [660,0; 731,0]
Сывороточное железо, мг/л	2,4 [2,2; 2,5]*	2,2 [1,9; 2,3]



в 1-й группе;  $p=0,039$ ). Содержание гемоглобина во 2-й группе соответствует состоянию анемии легкой степени тяжести (123 [115,0; 125,0] г/л) при нормальных показателях в 1-й группе (116 [111,0; 125,0] г/л;  $p=0,041$ ). Не получено различий между значениями общего билирубина и АСТ при повышении во 2-й группе уровней АЛТ (56,0 [41,0; 60,0] ЕД/л против 32,0 [27,6; 38,0] ЕД/л в 1-й группе;  $p=0,002$ ) и ГГТП (81,0 [64,0; 110,0] ЕД/л против 60,0 [50,6; 69,0] ЕД/л;  $p=0,021$ ).

Дальнейший анализ результатов, приведенных в табл. 3, определил, что наибольшие значения маркеров воспаления, выявлены во 2-й группе. Отмечено повышение СРБ на 31,8 мг/л (67,2 [41,0; 71,0] мг/л против 35,4 [27,0; 43,0] мг/л;  $p=0,016$ ); ИЛ-6 на 16,4 пг/мл (51,8 [42,0; 59,0] пг/мл против 35,4 [14,5; 53,0] пг/мл;  $p=0,016$ ). ИЛ-6 является цитокином, который принимает участие в регуляции иммунного ответа, реакции острой фазы воспаления, его активность и быстрое нарастание у пациентов с COVID-19 служит маркером цитокинового шторма с развитием острого респираторного дистресс-синдрома. Таким образом, у пациентов 2-й группы, имеющих декомпенсацию СД 2-го типа, ожирение II степени, МАЖБП, выявление повышенного уровня ИЛ-6 является фактором, усугубляющим риск более тяжелой коронавирусной инфекции и развития синдрома системного воспалительного ответа.

При проведении корреляционного анализа доказано наличие положительной корреляционной зависимости между уровнями ИЛ-6 и HbA1c

( $r=0,600$ ) и отрицательной — между денситометрической рентгеноплотностью печени по данным КТ и ИЛ-6 ( $r=-0,719$ ) во 2-й группе (рис. 1), что свидетельствует о высокой активности воспалительного процесса в данной группе пациентов.

Также во 2-й группе определена взаимосвязь между ИЛ-6 и СРБ ( $r=0,821$ ), процентом повреждения легочной ткани по данным КТ ( $r=0,768$ ),  $SpO_2$  ( $r=0,812$ ), ИМТ ( $r=0,718$ ). В 1-й группе отмечается связь между HbA1c и процентом повреждения легочной ткани ( $r=0,632$ ), СРБ ( $r=0,503$ ), ИЛ-6 ( $r=0,621$ ).

Еще один показатель, заслуживающий особого внимания, — ферритин, его значение при госпитализации составило 350,0 [321,0; 456,0] нг/мл в 1-й группе против 710,0 [644,0; 849,0] нг/мл во 2-й группе ( $p=0,001$ ). Учитывая уровень ферритина, превышающий допустимые общепринятые нормальные показатели, мы оценили в динамике уровни ферритина параллельно с определением сывороточного железа, значения которого приведены ниже.

На рис. 2 представлены значения уровней ферритина в группах сравнения в динамике: на 3-и (489,0 [359,0; 520,1] нг/мл против 920,0 [831,0; 950,1] нг/мл;  $p=0,003$ ) и 6-е (732,0 [581,0; 790,0] нг/мл против 980,0 [874,0; 1004,0] нг/мл;  $p=0,001$ ) сутки с момента госпитализации. В обеих группах зарегистрировано увеличение уровня ферритина к 6-м суткам нахождения в стационаре со значимо более высокими уровнями во 2-й группе на 91 % при госпитализации и 33,8 % на 6-е сутки заболевания.

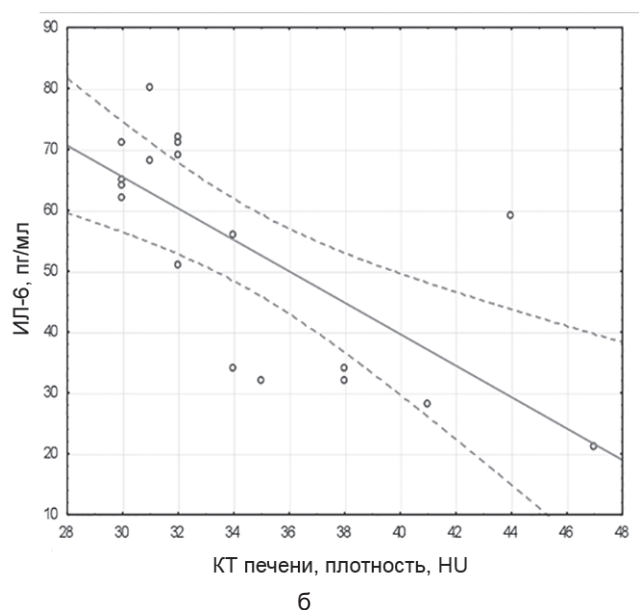
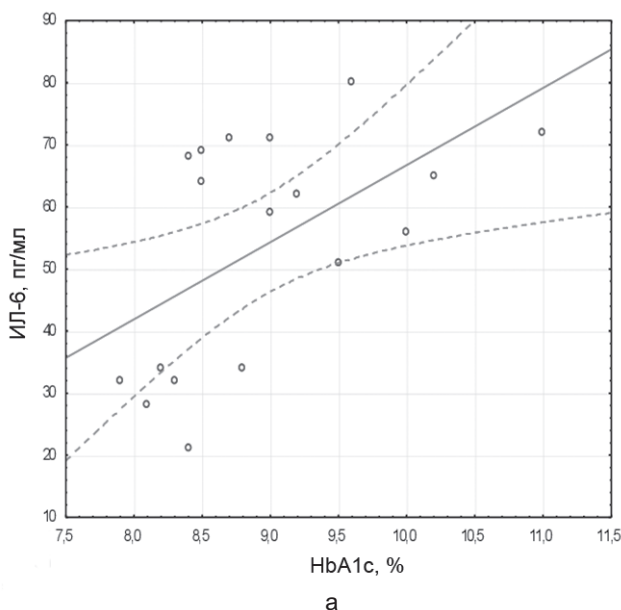


Рис. 1. Зависимость между уровнями ИЛ-6 и HbA1c (а), ИЛ-6 и плотностью печени (б) во 2-й группе

Ферритин в настоящее время не воспринимается исключительно как маркер содержания железа, который используется для диагностики железodefицитных состояний, так как доказано, что наряду с СРБ он является белком острой фазы воспаления. Определено, что ферритин, вырабатываемый гепатоцитами при тяжелых острых процессах, увеличивается под влиянием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-18) и фактора некроза опухолей. Недавние исследования показали, что повышенные уровни циркулирующего ферритина могут не только отражать острую фазу воспаления, но также играть критически важную роль, способствуя прогрессированию заболевания [27, 28].

Современные исследования по оценке уровня ферритина при COVID-19 подтверждают связь гиперферритинемии, повышения уровня СРБ и ИЛ-6 [28]. Высказывается предположение, что в тяжелых случаях COVID-19 повышенный уровень ИЛ-6 способствует не только увеличению синтеза СРБ в печени, но и ингибированию высвобождения трансферрина, что частично является результатом воспаления и гипоксии, а также запускает синтез ферритина [29, 30]. Самостоятельно гиперферритинемия может спровоцировать митохондриальную дисфункцию, приводящую к опосредованному железом окислительному стрессу и выработке активных форм кислорода и чрезмерному высвобождению провоспалительных цитокинов [31]. Избыток внутриклеточного железа, накоп-

ление активных форм кислорода приводят к ферроптозу и, как следствие, повреждению тканей и органов [32].

По данным метаанализа, включающего 24 262 пациента с COVID-19, средний объединенный уровень ферритина составил 777,33 нг/мл и выше у пациентов старшей возрастной группы, с наличием артериальной гипертензии, летальными исходами [28].

Быстрое повышение уровня ферритина в крови до 1000 мкг/л и выше является плохим прогностическим признаком, свидетельствующим о большой вероятности летального исхода [33]. Полученные нами данные, свидетельствующие о повышении ферритина во 2-й группе, подтверждают высказанные гипотезы.

Определение уровней сывороточного железа исследовано на 1, 3 и 6-е сутки. Значение в 1-е сутки составило 2,4 [2,2; 2,5] мг/л в 1-й группе против 2,2 [1,9; 2,3] мг/л во 2-й, ( $p=0,003$ ). На 3-и сутки в 1-й группе его значение составило 2,5 [2,0; 2,6] мг/л против 1,9 [1,7; 2,1] мг/л во 2-й ( $p=0,043$ ). Однако на 6-е сутки госпитализации показатели в группах несколько снизились: в 1-й группе — 2,0 [1,9; 2,3] мг/л; во 2-й — 1,5 [0,8; 1,7] мг/л ( $p=0,039$ ), что значительно ниже общепринятых референсных единиц. Вероятно, такое снижение сывороточного железа связано с его перераспределением в тканях и, возможно, реакцией на вирусное повреждение и вирусную нагрузку. Снижение сывороточного железа во 2-й группе коррелировало со снижением  $SpO_2$

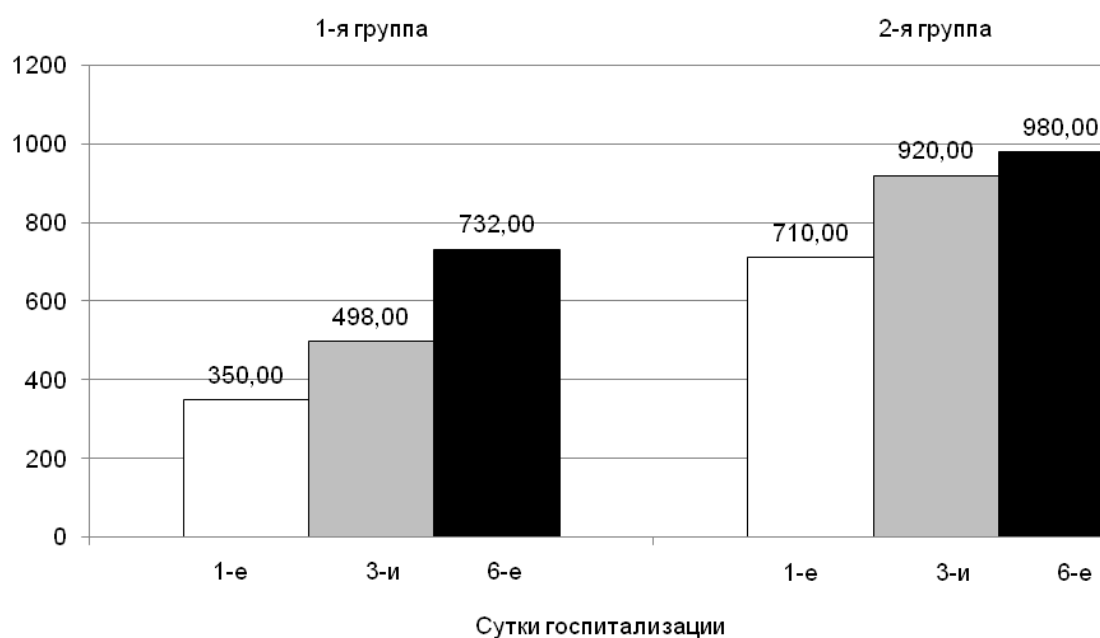


Рис. 2. Уровень ферритина (нг/мл) в крови пациентов 1-й и 2-й групп в динамике во время госпитализации

( $r=0,769$ ). Данные показатели согласуются с результатами исследования A. Shah и соавт., которые в своей работе также сообщают о низких значениях сывороточного железа у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [34].

Изменения, связанные с метаболизмом железа у пациентов с СД 2-го типа, имеют важное значение. Информация о влиянии гиперферритинемии на исход COVID-19 весьма противоречива, как противоречивы и представления о причинах ее возникновения, так как не был исключен фактор перегрузки железом и, возможно, латентные болезни накопления. Повышенный уровень ферритина может быть связан с особой ролью метаболизма железа в поддержании врожденной иммунной системы для борьбы с проникающим вирусом. Нарушение гомеостаза железа является основной стратегией взаимодействия хозяина и патогена. Иммунная система управляет метаболизмом железа в ответ на вирусные инфекции, снижая его биодоступность, так как для репликации РНК-вируса необходимы усиленный клеточный метаболизм и оптимальные уровни железа в клетках хозяина. Вероятно, в этих условиях уровни печеночного гормона железа гепсидина — основного регулятора гомеостаза железа — могут повышаться и блокировать активность транспортера ферропортина, который несет железо из клеток, уменьшает количество железа, всасываемого из пищи, вызывая клеточную секвестрацию железа (главным образом в гепатоцитах,

энтероцитах и макрофагах). Повышенная внутриклеточная секвестрация железа приводит к усилению цитозольного ферритина, который связывает и сохраняет железо для предотвращения опосредованного повреждения свободными радикалами. Повышенное удержание и накопление железа в составе ферритина в макрофагах способствует характерному падению концентрации железа в сыворотке и повышению концентрации ферритина в сыворотке, что наблюдается при острой фазе ответа на вторжение вируса [28, 31, 35].

Анализ корреляционных связей позволил выявить, что значение ферритина положительно коррелирует в 1-й группе с HbA1c ( $r=0,652$ ), СРБ ( $r=0,598$ ), ИЛ-6 ( $r=0,582$ ), длительностью госпитализации ( $r=0,532$ ). Высокое значение ферритина связано с низким значением  $SpO_2$  ( $r=-0,678$ ).

Взаимосвязь между исследуемыми показателями отмечена во 2-й группе, включающей пациентов с СД 2-го типа и МАЖБП. Установлено, что увеличение ферритина связано с повышением значения ИЛ-6 ( $r=0,883$ ), СРБ ( $r=0,583$ ), HbA1c ( $r=0,789$ ), большим процентом повреждения легочной ткани по данным КТ ( $r=0,628$ ). Рентгеноплотность печени ассоциирована с ИЛ-6 ( $r=-0,761$ ), СРБ ( $r=-0,652$ ), ферритином ( $r=-0,745$ ), HbA1c ( $r=-0,823$ ), значением  $SpO_2$  ( $r=-0,823$ ), ИМТ ( $r=0,981$ ). Выявленные корреляции и патологические уровни СРБ, ИЛ-6, ферритина, железа во 2-й группе свидетельствуют

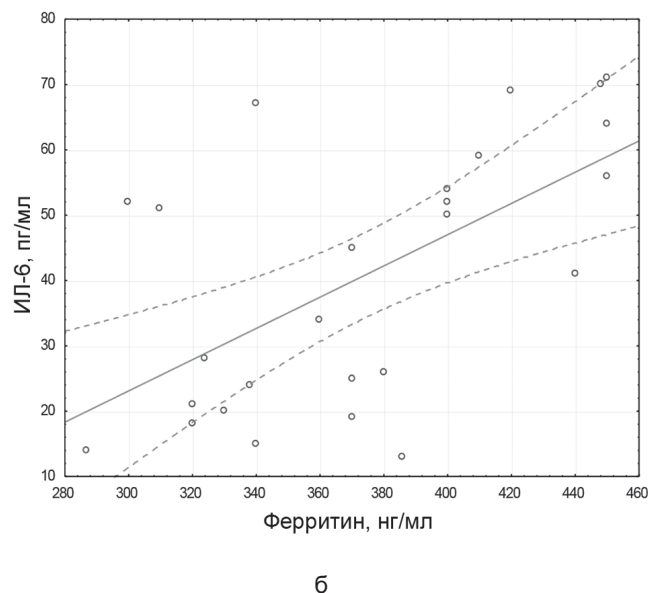
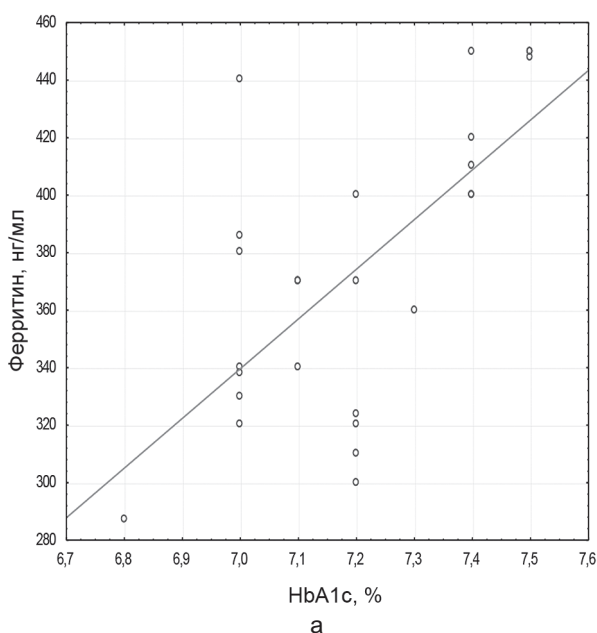


Рис. 3. Зависимость между уровнями ферритина и HbA1c (а), ферритина и ИЛ-6 (б) в 1-й группе

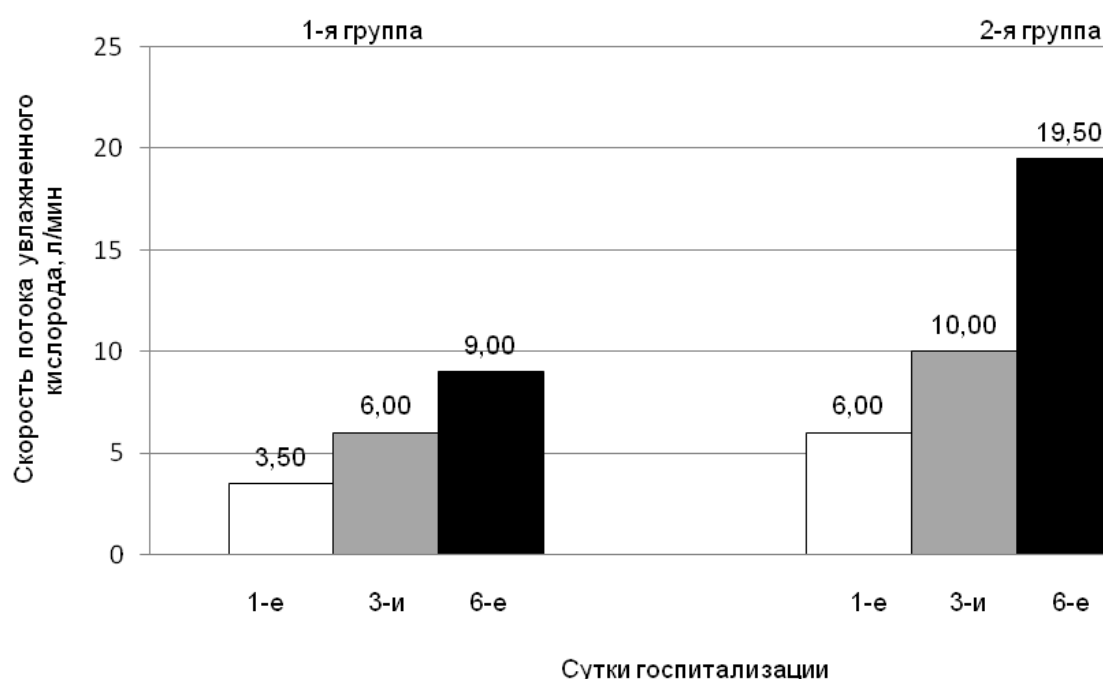


Рис. 4. Динамика скорости потока увлажненного кислорода за время госпитализации в 1-й и 2-й группах

о негативном влиянии суммы факторов на течение COVID-19. Это подтверждается данными по оценке инсуффляции увлажненным кислородом за время госпитализации. На рис. 4 продемонстрирована потребность в инсуффляции увлажненным кислородом за исследуемый период времени (6 сут). Во 2-й группе потребность в кислородотерапии отмечается в 1,7 раза выше, чем в 1-й группе, в 1-е сутки госпитализации (6 л/мин против 3,5 л/мин), в 1,6 раза — на 3-и сутки (10 л/мин против 6 л/мин), в 2,2 раза — на 6-е сутки (19,5 л/мин против 9,0 л/мин) ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, в исследование были включены пациенты с СД 2-го типа и тяжелым течением инфекции COVID-19. Для пациентов с декомпенсированным СД 2-го типа, ожирением II степени, МАЖБП и COVID-19 характерны более высокие показатели HbA1c, ИЛ-6, СРБ, трансферрина, снижение показателя сывороточного железа, лимфопения и анемия легкой степени тяжести, а также более длительная потребность в инсуффляции увлажненным кислородом и больший процент повреждения легочной ткани по данным КТ. Денситометрическая рентгеноплотность печени ассоциирована с ИЛ-6 ( $r = -0,761$ ), СРБ ( $r = -0,652$ ), ферритином ( $r = -0,745$ ), HbA1c ( $r = -0,823$ ), значением SpO<sub>2</sub> ( $r = -0,823$ ), ИМТ ( $r = 0,981$ ). Также в этой группе определена взаимосвязь между ИЛ-6 и СРБ

( $r = 0,821$ ), процентом повреждения легочной ткани по данным КТ ( $r = 0,768$ ), SpO<sub>2</sub> ( $r = 0,812$ ); ферритином и ИЛ-6 ( $r = 0,883$ ), СРБ ( $r = 0,583$ ), HbA1c ( $r = 0,789$ ), большим процентом повреждения легочной ткани по данным КТ ( $r = 0,628$ ), что косвенно подтверждает более тяжелое течение заболевания COVID-19.

*Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (Проект М21КО-ВИД035 «Прогностическая значимость дипептидилпептидазы-4 и полиморфных вариантов гена TCF7L2 в развитии осложнений COVID-19 у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа»)*

#### Контактная информация:

Дорошкевич Инна Петровна — к. м. н., старший преподаватель 1-й кафедры внутренних болезней. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Горького, 80, 230005, г. Гродно. Сл. тел. +375 15 68-71-09.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. П. Д., Т. В. М., М. Н. К.  
Сбор и обработка информации: И. П. Д., О. Н. М., Е. М. Л., М. В. Е.  
Статистическая обработка данных: И. П. Д., Т. В. М., М. Н. К.  
Написание текста: И. П. Д., Т. В. М., М. Н. К.  
Редактирование: И. П. Д., Т. В. М., М. Н. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Miele L., Napodano C., Cesario A. et al. COVID-19, adaptive immune response and metabolic-associated liver disease. *Liver Int.* 2021; 41(11): 2560—77.

2. Bhatraju P. K., Ghassemieh B. J., Nichols M. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region — case series. *New Eng. J. Med.* 2020; 382: 2012—22.
3. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020; 323: 1775—6.
4. Landstra C. P., de Koning E. J. P. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Frontiers in Endocrinol.* 2021; 12: 649525.
5. Hodgson K., Morris J., Bridson T. et al. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology.* 2015; 144(2): 171—85.
6. Mozafari N., Azadi S., Mehdi-Alamdarlou S. et al. Inflammation: a bridge between diabetes and COVID-19, and possible management with sitagliptin. *Med. Hypotheses.* 2020; 143: 110111—1.
7. Menart-Houtermans B., Rutter R., Nowotny B. et al. Leukocyte profiles differ between type 1 and type 2 diabetes and are associated with metabolic phenotypes: results from the german diabetes study (GDS). *Diabetes Care.* 2014; 37(8): 2326—33.
8. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 2009; 15(8): 914—20.
9. Jagannathan-Bogdan M., McDonnell M.E., Shin H. et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J. Immunol.* 2011; 186(2): 1162—72.
10. Grant B., Sandelson M., Agyemang-Prempeh B., Zalin A. Managing obesity in people with type 2 diabetes. *Clin Med. (Lond.).* 2021; 21(4): e327—31.
11. Dixon A. E., Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev. Resp. Med.* 2018; 12: 755—67.
12. Makhoul E., Aklinski J. L., Miller J. et al. A Review of COVID-19 in relation to metabolic syndrome: obesity, hypertension, diabetes, and dyslipidemia. *Cureus.* 2022; 14(7): 27438.
13. Butler M. J., Barrientos R. M. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behavior, and Immunity.* 2020; 87: 53—4.
14. Tashiro H., Takahashi K., Sadamatsu H. et al. Saturated fatty acid increases lung macrophages and augments house dust mite-induced airway inflammation in mice fed with high-fat diet. *Inflammation.* 2017; 40: 1072—86.
15. Green W. D., Beck M. A. Obesity altered T cell metabolism and the response to infection. *Current Opinion in Immunology.* 2017; 46: 1—7.
16. Sanchis-Gomar F., Lavie C.J., Mehra M. R. et al. Obesity and outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide. *Mayo Clin. Proceedings.* 2020; 95: 1445—53.
17. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Int. Med.* 2020; 180: 934—43.
18. Korakas E., Ikonomidis I., Kousathana F. et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metabol.* 2020; 319: 105—9.
19. Pallayova M., Taheri S. Non-alcoholic fatty liver disease in obese adults: clinical aspects and current management strategies. *Clin. Obesity.* 2014; 4: 243—53.
20. Perumpail B., Muhammad A. K., Yoo E. R. et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(47): 8263—76.
21. Godoy-Matos A. F., Silva Junior W. S., Valerio C. M. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol. Metabol. Syndrome.* 2020; 12: 60.
22. Draznin B., Aroda V.R., Bakris G. et al. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care.* 2022; 1(45): 83—96.
23. Zeb I., Li D., Nasir K. et al. Computed tomography scans in the evaluation of fatty liver disease in a population based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Academic Radiology.* 2012; 19(7): 811—18.
24. Гончар А. П., Елизаров А. Б., Кульберг Н. С. и др. Автоматическое определение плотности печени по данным компьютерной томографии и ультранизкодозной компьютерной томографии. *Новости хирургии.* 2020; 6: 21—32.
25. Eslam M., Sanyal A. J., George J. et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2020; 8: 202—9.
26. Han A. L., Lee H. K. Comparison of the diagnostic performance of steatosis indices for discrimination of CT — diagnosed metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Metabolites.* 2022; 12(7): 664.
27. Kernan K. F., Carcillo J. A. Hyperferritinemia and inflammation. *Int. Immunol.* 2017; 29(9): 401—9.
28. Taneri P. E., Gymez-Ochoa S. A., Llanaj E. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2020; 35(8): 763—73.
29. Li Y., Zhou Y., Zhang D. et al. Hypobaric hypoxia regulates iron metabolism in rats. *J. Cellular Biochemistry.* 2019; 120(8): 14076—87.
30. Daher R., Manceau H., Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. *Presse Medicale.* 2017; 46(12): 272—8.
31. Ganji R., Reddy P. H. Impact of COVID-19 on mitochondrial-based immunity in aging and age-related diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience.* 2021; 12: 1—14.
32. Claise C., Saleh J., Rezek M. et al. Low transferrin levels predict heightened inflammation in patients with COVID-19: new insights. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 116: 74—9.
33. Полушин Ю. С., Шлык И. В., Гаврилова Е. Г. и др. Роль ферритина в оценке тяжести COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2021; 18(4): 20—8.
34. Shah A., Frost J. N., Aaron L. et al. Collaborators systemic hypoferrremia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Critical Care.* 2020; 24(1): 320.
35. Орлов Ю. П., Долгих В. Т., Верещагин Е. И. и др. Есть ли связь обмена железа с течением COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2020; 17(4): 6—13.

## REFERENCES

1. Miele L., Napodano C., Cesario A. et al. COVID-19, adaptative immune response and metabolic-associated liver disease. *Liver Int.* 2021; 41(11): 2560—77.
2. Bhatraju P. K., Ghassemieh B. J., Nichols M. et al. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region - case series. *New Eng. J. Med.* 2020; 382: 2012—22.

3. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*. 2020; 323: 1775—6.
4. Landstra C. P., de Koning E. J. P. COVID-19 and Diabetes: Understanding the Interrelationship and Risks for a Severe Course. *Frontiers in Endocrinol.* 2021; 12: 649525.
5. Hodgson K., Morris J., Bridson T. et al. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*. 2015; 144(2): 171—85.
6. Mozafari N., Azadi S., Mehdi-Alamdarlou S. et al. Inflammation: a bridge between diabetes and COVID-19, and possible management with sitagliptin. *Med. Hypotheses*. 2020; 143: 110111—1.
7. Menart-Houtermans B., Rutter R., Nowotny B. et al. Leukocyte profiles differ between type 1 and type 2 diabetes and are associated with metabolic phenotypes: results from the German Diabetes Study (GDS). *Diabetes Care*. 2014; 37(8): 2326—33.
8. Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M. et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 2009; 15(8): 914—20.
9. Jagannathan-Bogdan M., McDonnell M. E., Shin H. et al. Elevated proinflammatory cytokine production by a skewed T cell compartment requires monocytes and promotes inflammation in type 2 diabetes. *J. Immunol.* 2011; 186(2): 1162—72.
10. Grant B., Sandelson M., Agyemang-Prempeh B., Zalin A. Managing obesity in people with type 2 diabetes. *Clin Med. (Lond.)*. 2021; 21(4): e327—31.
11. Dixon A. E., Peters U. The effect of obesity on lung function. *Expert Rev. Resp. Med.* 2018; 12: 755—67.
12. Makhoul E., Aklinski J. L., Miller J. et al. A Review of COVID-19 in relation to metabolic syndrome: obesity, hypertension, diabetes, and dyslipidemia. *Cureus*. 2022; 14(7): 27438.
13. Butler M. J., Barrientos R. M. The impact of nutrition on COVID-19 susceptibility and long-term consequences. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2020; 87: 53—4.
14. Tashiro H., Takahashi K., Sadamatsu H. et al. Saturated fatty acid increases lung macrophages and augments house dust mite-induced airway inflammation in mice fed with high-fat diet. *Inflammation*. 2017; 40: 1072—86.
15. Green W. D., Beck M. A Obesity altered T cell metabolism and the response to infection. *Current Opinion in Immunology*. 2017; 46: 1—7.
16. Sanchis-Gomar F., Lavie C.J., Mehra M. R. et al. Obesity and outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide. *Mayo Clin. Proceedings*. 2020; 95: 1445—53.
17. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Int. Med.* 2020; 180: 934—43.
18. Korakas E., Ikonomidis I., Kousathana F. et al. Obesity and COVID-19: immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metabol.* 2020; 319: 105—9.
19. Pallayova M., Taheri S. Non-alcoholic fatty liver disease in obese adults: clinical aspects and current management strategies. *Clin. Obesity*. 2014; 4: 243—53.
20. Perumpail B., Muhammad A. K., Yoo E. R. et al. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol.* 2017; 23(47): 8263—76.
21. Godoy-Matos A. F., Silva Junior W. S., Valerio C. M. NAFLD as a continuum: from obesity to metabolic syndrome and diabetes. *Diabetol. Metabol. Syndrome*. 2020; 12: 60.
22. Draznin B., Aroda V.R., Bakris G. et al. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022; 1(45): 83—96.
23. Zeb I., Li D., Nasir K. et al. Computed tomography scans in the evaluation of fatty liver disease in a population based study: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Academic Radiology*. 2012;19(7):811—18.
24. Gonchar A. P., Elizarov A. B., Kulberg N. S. i dr. Automatic determination of liver density according to computed tomography and ultra-low dose computed tomography. *Nowoicti chirurgii*. 2020; 6: 21—32. [(in Russian)]
25. Eslam M., Sanyal A. J., George J. et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2020; 8: 202—9.
26. Han A. L., Lee H. K. Comparison of the diagnostic performance of steatosis indices for discrimination of CT — diagnosed metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Metabolites*. 2022; 12(7): 664.
27. Kernan K. F., Carcillo J. A. Hyperferritinemia and inflammation. *Int. Immunol.* 2017; 29(9): 401—9.
28. Taneri P. E., Gymez-Ochoa S. A., Llanaj E. et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Epidemiol.* 2020; 35(8): 763—73.
29. Li Y., Zhou Y., Zhang D. et al. Hypobaric hypoxia regulates iron metabolism in rats. *J. Cellular Biochemistry*. 2019; 120(8): 14076—87.
30. Daher R., Manceau H., Karim Z. Iron metabolism and the role of the iron-regulating hormone hepcidin in health and disease. *Presse Medicale*. 2017; 46(12): 272—8.
31. Ganji R., Reddy P. H. Impact of COVID-19 on mitochondrial-based immunity in aging and age-related diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021; 12: 1—14.
32. Claise C., Saleh J., Rezek M. et al. Low transferrin levels predict heightened inflammation in patients with COVID-19: new insights. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 116: 74—9.
33. Polushin Y. S., Shlyk I. V., Gavrilova E. G. i dr. The role of ferritin in assessing the severity of COVID-19. *Wectnik anectesiologii i reanimatologii*. 2021; 18(4): 20—8. [(in Russian)]
34. Shah A., Frost J. N., Aaron L. et al. Collaborators systemic hypoferrinemia and severity of hypoxemic respiratory failure in COVID-19. *Critical Care*. 2020; 24(1): 320.
35. Orlov Yu. P., Dolgikh V. T., Vereshchagin E. I. i dr. Is there a connection between iron metabolism and the course of COVID-19. *Wectnik anectesiologii i reanimatologii*. 2020; 17(4): 6—13. [(in Russian)]

Поступила 31.08.2022.

Принята к печати 30.09.2022.



<sup>1</sup>Е. О. САМОЙЛОВИЧ, <sup>1</sup>В. Л. КОЛОДКИНА, <sup>2</sup>А. М. ДАШКЕВИЧ, <sup>1</sup>А. О. МИХАЛЕНКО,  
<sup>1</sup>М. А. ЕРМОЛОВИЧ, <sup>1</sup>О. В. КРАСЬКО, <sup>1</sup>Г. В. СЕМЕЙКО, <sup>3</sup>Н. Д. КОЛОМИЕЦ, <sup>2</sup>И. Н. ГЛИНСКАЯ,  
<sup>4</sup>В. И. ГРАНЬКОВ, <sup>1</sup>А. М. ДРОНИНА, <sup>5</sup>И. А. КАРАБАН, <sup>5</sup>А. А. ТАРАСЕНКО

## СЕРОПРЕВАЛЕНТНОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ К ВИРУСУ SARS-COV-2: ОБЩИЕ ТЕНДЕНЦИИ

<sup>1</sup>РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь,

<sup>3</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

<sup>4</sup>Страновой офис ВОЗ в Республике Беларусь, Минск, Беларусь,

<sup>5</sup>Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Минск, Беларусь

**Цель исследования.** Оценить распространенность антител к SARS-CoV-2 в различных возрастных группах населения Республики Беларусь и определить общие тенденции популяционного иммунитета в 2021 г.

**Материал и методы.** В 2021 г. выполнено трехэтапное исследование (1-й этап: февраль — март; 2-й этап: май — июнь; 3-й этап: сентябрь — октябрь), включавшее анкетирование и изучение серопревалентности к SARS-CoV-2 у населения в возрасте 1—70 лет и старше из 7 регионов Республики Беларусь (5243 человека: 3769 — из общего населения (769 детей и 3000 взрослых) и 1474 медицинских работника). Наличие суммарных (IgM и IgG) анти-RBD-антител к SARS-CoV-2 определяли с помощью иммуноферментной тест-системы Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай).

**Результаты.** На 1-м этапе исследования серопревалентность общего населения составила 61,4 % (95 % ДИ (59,8—63,0)), на 2-м — 72,1 % (95 % ДИ (70,4—73,7)), на 3-м — 79,6 % (95 % ДИ (77,9—81,2)). Во всех возрастных группах населения она статистически значимо увеличивалась от этапа к этапу ( $p < 0,001$ ). В каждом из регионов также отмечался значимый рост серопревалентности на протяжении всех этапов ( $p < 0,001$ ). На каждом из этапов среди медицинских работников серопревалентность была в среднем на 10 % выше, чем у взрослых из общего населения страны. Серопревалентность популяции формировалась как за счет перенесших манифестную форму инфекции, так и за счет бессимптомно инфицированных. У лиц в возрасте 30 лет и старше манифестные формы COVID-19 встречались существенно чаще, чем у лиц более молодого возраста (95 % ДИ (1,5—2,0);  $p < 0,001$ ). Фракция бессимптомно инфицированных лиц составляла от 39,0 до 69,4 % в разных возрастных группах населения и была наиболее высокой среди детей, что подтверждает их значимую роль в развитии пандемии. Показан вклад вакцинации в формирование серопревалентности у взрослых. Доля вакцинированных лиц среди серопозитивных увеличивалась от этапа к этапу исследования и на 3-м этапе составила 63,3 % у медицинских работников, 48,1 % — у другого взрослого населения.

**Заключение.** Выполненное популяционное исследование внесло определенный вклад в понимание эпидемиологии COVID-19 в Республике Беларусь, показало высокий уровень серопревалентности населения уже в начале исследования и ее увеличение на последующих этапах, значительную фракцию бессимптомно инфицированных лиц и существенный вклад вакцинации в формирование популяционного иммунитета.

**Ключевые слова:** COVID-19, антитела, серопревалентность, тенденции, популяционный иммунитет.

**Objective.** To assess the prevalence of antibodies to SARS-CoV-2 in different age groups of the population of the Republic of Belarus and to determine the general trends in the population immunity in 2021.

**Materials and methods.** A three-stage study was performed (stage 1: February-March, stage 2: May-June, stage 3: September-October), which included a questionnaire and assessment of seroprevalence to SARS-CoV-2 among 1-70 and more years old population of all 7 regions of the Republic of Belarus (5243 people: 3769 from general population (769 children and 3000 adults) and 1474 healthcare workers). The presence of total (IgM and IgG) antibodies to RBD of SARS-CoV-2 was determined using the Wantai SARS-CoV-2 Total Ab kit (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Beijing, China).

**Results.** At the first stage of the study the seroprevalence of the general population was 61.4 % (95 % CI: 59.8—63.0), at the second — 72.1 % (95 % CI: 70.4—73.7), at the third — 79.6 % (95 % CI: 77.9—81.2). In all age groups seroprevalence increased statistically significantly from stage to stage ( $p < 0.001$ ). In each of the regions there was also a significant increase in seroprevalence

( $p < 0.001$ ) throughout all stages. Seroprevalence among healthcare workers was about 10 % higher than among adults from general population at each stage of the study. The seroprevalence was formed both by persons who had a manifest form and an asymptomatic infection. Among 30 year olds and older people the manifest forms of COVID-19 were significantly more common than among younger ones (CMH-OR (95 % CI OR) 1.8 (1.5—2.0);  $p < 0.001$ ). The fraction of asymptotically infected persons ranged from 39.0 to 69.4 % in different age groups and was the highest among children, that confirms their

*significant role in the pandemic. A high contribution of vaccination to seroprevalence in adults was shown. The proportion of vaccinated among seropositive people increased from stage to stage and at the third stage reached 63.3 % in healthcare workers and 48.1 % in other adult population.*

**Conclusion.** *The study improved the understanding of the epidemiology of COVID-19 in the Republic of Belarus. A high level of seroprevalence already at the beginning of the study and its increase at subsequent stages, a significant fraction of asymptotically infected individuals and a high contribution of vaccination to the population immunity were demonstrated.*

**Key words:** *COVID-19, antibodies, seroprevalence, trends, herd immunity.*

HEALTHCARE; 2022; 12: 15—25.

SEROPREVALENCE TO SARS-COV-2 VIRUS IN THE REPUBLIC OF BELARUS: GENERAL TRENDS

E. O. Samoilovich, V. L. Kolodkina, A. M. Dashkevich, A. O. Mihalenko, M. A. Yermalovich, G. V. Semeiko, O. V. Krasko, N. D. Kolomiets, I. N. Glinskaya, V. I. Grankov, A. M. Dronina, I. A. Karaban, A. A. Tarasenko

В конце декабря 2019 г. ВОЗ была уведомлена о необычной группе случаев пневмонии в Ухане (Китай). Заболевание, позже названное COVID-19, быстро распространилось за пределы Китая, первые случаи в Европе были зарегистрированы 25 января 2020 г. [1], первый случай в Республике Беларусь официально подтвержден 28 февраля 2020 г. [2]

Для лучшего понимания характера передачи новой инфекции, тяжести, клинических характеристик, факторов риска инфицирования экспертами ВОЗ в первые месяцы развития пандемии разработаны несколько протоколов ранних сероэпидемиологических исследований, которые объединены под названием «WHO Unity Studies». Один из протоколов направлен на стратифицированное по возрасту популяционное исследование распространенности антител к COVID-19 (последняя версия этого протокола датирована ноябрем 2020 г.) [3]. Использование единого протокола для проведения исследований способствует быстрому и систематическому сбору и обмену данными в формате, который упрощает сравнение результатов, полученных в различных условиях во всем мире.

Для определения серопревалентности населения Республики Беларусь к SARS-CoV-2 в период февраля — октября 2021 г. в соответствии с протоколом ВОЗ выполнено продольное (трехэтапное) закрытое стратифицированное по возрасту популяционное исследование, охватившее все 7 регионов страны. Из каждой области в исследовании участвовали по два района — с наиболее высокой и наиболее низкой заболеваемостью COVID-19 на начало исследования.

В начале выполнения проекта в Республике Беларусь были зарегистрированы две эпидемические волны COVID-19 с пиком заболевае-

мости на 20-й календарной неделе 2020 г. (11.05.2020—17.05.2020) и 2-й календарной неделе 2021 г. (11.01.2021—17.01.2021) (70,5 и 140,1 случая на 100 000 населения соответственно). Первая эпидемическая волна продолжалась 25 нед (с 9-й по 33-ю неделю, то есть с 26 февраля по 16 августа 2020 г.). Вторая эпидемическая волна продолжалась 30 нед (с 34-й недели 2020 г. по 10-ю неделю 2021 г., то есть по 8—14 марта 2021 г.) [2]. Обе эпидемические волны COVID-19 были вызваны уханьским вариантом вируса (его несколькими клейдами) [4, 5]. С января 2021 г. в Республике Беларусь была начата вакцинация против COVID-19, которой согласно национальному плану в первую очередь подлежали лица старшего возраста и медицинские работники.

За время выполнения данного исследования периоды роста заболеваемости COVID-19 сменялись периодами ее снижения. Так, с 15 марта по 11 апреля (с 11-й по 14-ю неделю) 2021 г. наблюдалась тенденция к росту заболеваемости, в течение 15—25 календарных недель — ее снижение. В этот период времени доминировал альфа-вариант (B.1.1.7) SARS-CoV-2, впервые выявленный в Республике Беларусь в феврале 2021 г. [2, 5]. С 26-й календарной недели зафиксирован очередной всплеск заболеваемости, который продолжался до 42-й недели, то есть практически до конца выполнения исследования. Этот всплеск заболеваемости был преимущественно связан с распространением варианта Дельта SARS-CoV-2 [2, 5].

В соответствии с протоколом ВОЗ в нашем исследовании использован алгоритм последовательного лабораторного тестирования. Все сыворотки крови исследовали на наличие суммарных (IgM и IgG) антител к RBD-участку S-белка SARS-CoV-2 (анти-RBD) с помощью качественной иммуноферментной тест-системы



Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай). Ее высокое качество было подтверждено в предыдущих исследованиях, показавших, что чувствительность и специфичность составляют соответственно 93—98 и 99—100 % [6, 7]. В дальнейшем для серопозитивных лиц выполнялась качественная оценка IgG анти-RBD-антител и количественная оценка IgG-антител к полноразмерному S-белку SARS-CoV-2. В данной работе представлены результаты исследования суммарных анти-RBD-антител.

Цель настоящего исследования — оценить распространенность антител к SARS-CoV-2 в различных возрастных группах населения Республики Беларусь и определить общие тенденции популяционного иммунитета населения в первые 1—1,5 года от начала пандемии COVID-19.

### Материал и методы

В рамках продольного стратифицированного по возрасту изучения популяционного иммунитета населения Республики Беларусь к COVID-19, проводимого по протоколу ВОЗ [3], в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2021 № 167 от 31.05.2021 № 627 и от 14.09.2021 № 1110 выполнено трехэтапное исследование (1-й этап: февраль — март; 2-й этап: май — июнь; 3-й этап: сентябрь — октябрь), включавшее анкетирование и оценку наличия антител к SARS-CoV-2 в сыворотке крови.

В исследование включено общее население страны в возрасте от 1 года до 75 лет и старше, отдельную группу составили медицинские работники. Общее население было стратифицировано по возрасту и в соответствии с протоколом ВОЗ представлено 8 возрастными группами: 1—9, 10—19, 20—29, 30—39, 40—49, 50—59, 60—69, 70 лет и старше. В свою очередь, в отдельные группы выделены дети от 1 до 17 лет и взрослые 18 лет и старше.

Данное исследование одобрено этическим комитетом Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Набор лиц в исследование осуществлялся на добровольной основе, каждым из участников была подписана форма информированного согласия. К участию приглашались лица, посещающие процедурные кабинеты поликлиник с целью сдачи венозной крови на анализ. Лица, принявшие участие на 1-м эта-

пе исследования, были приглашены по телефону для участия во 2-м и 3-м этапах. На каждом этапе перед забором крови медицинским работником проводилось анкетирование участника (либо законных представителей ребенка), включавшее как общие вопросы, так и вопросы в отношении COVID-19.

Сыворотки крови в объеме 0,5—1,0 мл в день забора крови или на следующий день были транспортированы в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии для проведения исследования. Общее число доставленных сывороток крови составило 12750: 5243 на 1-м этапе, 4131 — на 2-м, 3376 — на 3-м.

Наличие суммарных (IgM и IgG) антител к SARS-CoV-2 определяли с помощью качественной иммуноферментной тест-системы Wantai SARS-CoV-2 Total Ab (Beijing Wantai Biological Pharmacy Enterprise, Пекин, Китай) в соответствии с протоколом производителя.

Полученная из анкет информация и результаты исследования антител к SARS-CoV-2 введены в разработанную для этой цели электронную базу данных на платформе Microsoft Access и подвергнуты анализу.

Первичный анализ информации для определения общих тенденций популяционного иммунитета проводили по следующим показателям:

- болел (дата начала заболевания) или не болел COVID-19 с начала пандемии;
- подтверждение диагноза COVID-19, к которому относили случаи, лабораторно подтвержденные с использованием ПЦР, ИФА, случаи, эпидемиологически связанные с другим лабораторно подтвержденным случаем (например, контакт в семье) при наличии клинической картины, характерной для COVID-19, в отсутствие лабораторного обследования, а также подтвержденные результатами компьютерной томографии (КТ);
- вакцинация против COVID-19, дата, название вакцины;
- результаты исследования сывороток крови на наличие анти-RBD-антител к SARS-CoV-2 в ИФА.

По результатам исследования на каждом из этапов рассчитывали следующие показатели:

- доля лиц, перенесших симптоматический COVID-19, то есть указавших в анкете об имевшей место манифестной лабораторно подтвержденной инфекции;
- доля серопозитивных от числа обследованных (то есть серопревалентность) в исследуемой

популяции в целом и отдельных возрастных группах;

- доля лиц, не имевших клинических симптомов COVID-19, среди серопозитивных (согласно протоколу ВОЗ — фракция бессимптомно инфицированных [3]) в исследуемой популяции в целом и отдельных возрастных группах.

В оценку частоты встречаемости манифестных и бессимптомных форм COVID-19 среди серопозитивных были включены лица, не получавшие вакцинацию до начала исследования и на протяжении всего периода наблюдения.

Для оценки доли вакцинированных среди серопозитивных лиц все обследованные, имевшие анти-RBD-антитела, были разделены на 4 группы в зависимости от формы перенесенной инфекции (манифестная или бессимптомная) и вакцинального статуса (получал или не получал вакцину): 1) перенес манифестную форму COVID-19 и не вакцинировался; 2) перенес бессимптомную форму COVID-19 и не вакцинировался; 3) перенес манифестную форму COVID-19 и вакцинировался, то есть получил хотя бы одну дозу вакцины не менее чем за 15 сут до проведения исследования; перенес бессимптомную форму и вакцинировался.

Для описательного анализа качественных переменных приводились абсолютные количества и частоты в группах в виде процентов (n, %).

Для оценки тренда в уровне серопревалентности к SARS-CoV-2 на протяжении трех этапов использовали критерий трендов Кохрана — Армиджа. Для выявления неоднородности качественных результатов в возрастных группах по трем этапам использовали критерий Бреслоу — Дея. Если гипотеза однородности не нарушалась, то рассчитывали обобщенную

оценку отношения шансов Кохрана — Мантеля — Хензеля (СМН-ОШ) для оценки различий в возрастных группах на протяжении всего исследования [8].

Сравнение процентов в группах проводили с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера, если допущения критерия хи-квадрат нарушались.

Значение  $p < 0,05$  считали статистически значимым для окончательных выводов.

Обработку данных проводилась с использованием программного обеспечения R версии 4.1 (R Project for Statistical Computing, <http://www.r-project.org>).

### Результаты и обсуждение

На 1-м этапе в исследовании приняли участие 5243 человека: 3769 человек общего населения (769 детей и 3000 взрослых) и 1474 медицинских работника. Общее население страны было представлено жителями всех 7 регионов Республики Беларусь, более 80 % медицинских работников были из г. Минска и Минской области (табл. 1). Медиана возраста детского населения составила 9 [6—12] лет, взрослого — 46 [33—60] лет. Медиана возраста медицинских работников составила 44 [33—55] года.

Анализ гендерного состава респондентов показал, что среди взрослых из общего населения и среди медицинских работников преобладали лица женского пола (73,2 и 87,5 % соответственно). Среди детей мальчики и девочки были представлены примерно в равном соотношении (52,7 % — мальчики, 47,7 % — девочки).

Из 2049 человек, указавших в анкете перенесенный симптоматический COVID-19, у 1153 (56,3 %) диагноз подтвержден ПЦР, у 482

Таблица 1

#### Характеристика исследуемой популяции

Показатель	Общее население		Медицинские работники
	взрослые	дети	
Возраст, лет	46 [33—60]	9 [6—12]	44 [33—55]
Пол:			
муж.	803 (26,8 %)	402 (52,3 %)	184 (12,5 %)
жен.	2197 (73,2 %)	367 (47,7 %)	1290 (87,5 %)
Область:			
Брестская	438 (14,6 %)	108 (14 %)	62 (4,2 %)
Витебская	349 (11,6 %)	95 (12,4 %)	80 (5,4 %)
Гомельская	480 (16 %)	115 (15,0 %)	100 (6,8 %)
Гродненская	326 (10,9 %)	74 (9,6 %)	3 (0,2 %)
г. Минск	634 (21,1 %)	192 (25 %)	1017 (69 %)
Минская	452 (15,1 %)	113 (14,7 %)	203 (13,8 %)
Могилевская	321 (10,7 %)	72 (9,4 %)	9 (0,6 %)

(23,5 %) — ПЦР и ИФА, у 376 (18,4 %) — ИФА, 22 (1,0 %) имели эпидемиологическую связь с лабораторно подтвержденным случаем, для 16 (0,8 %) человек диагноз установлен на основании данных КТ.

На 2-м этапе в исследовании принял участие 4131 человек (78,9 % от принявших участие на 1-м этапе), на 3-м этапе — 3376 человек (81,7 % от принявших участие во 2-м этапе и 64,4 % — от принявших участие на 1-м этапе).

Как показали результаты исследования анти-RBD-антител к SARS-CoV-2, на 1-м этапе исследования серопревалентность общего населения составила 61,4 % (95 % ДИ (59,8—63,0)) и колебалась от 54,3 до 63,9 % в различных регионах, на 2-м этапе — 72,1 % (95 % ДИ (70,4—73,7)), от 69,3 до 77,3 % в различных регионах, на 3-м этапе — 79,6 % (95 % ДИ (70,4—73,7)), от 69,3 до 77,3 % в различных регионах. Во всех регионах страны серопревалентность статистически значимо увеличивалась от этапа к эта-

пу ( $p < 0,001$ ) (табл. 2). В целом по стране между 1-м и 3-м этапами исследования увеличение составило 18,2 % (95 % ДИ (15,9—20,5 %)).

Среди медицинских работников на 1-м этапе анти-RBD-антитела к SARS-CoV-2 были выявлены у 1047 (71,0 %) из 1474 принявших участие в исследовании, на 2-м этапе — у 1047 (84,5 %) из 1239, на 3-м — у 957 (90,3 %) из 1060. Таким образом, на всех этапах исследования серопревалентность медицинских работников была в среднем на 10 % выше, чем серопревалентность у взрослых из общего населения ( $p < 0,001$ ).

Анализ серопревалентности в различных возрастных группах показал, что во всех анализируемых группах она также статистически значимо ( $p < 0,001$ ) возрастала от этапа к этапу исследования (рис. 1). Только на 1-м этапе серопревалентность у лиц 70 лет и старше была значимо ниже, чем в других возрастных группах ( $p < 0,05$ ). На последующих этапах значимых различий

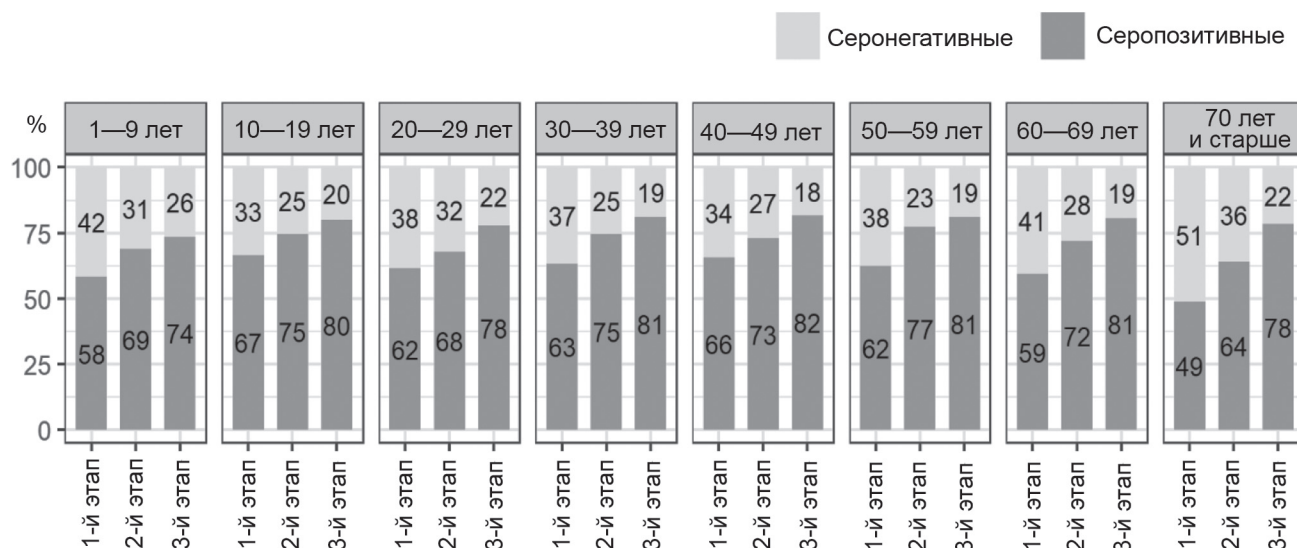


Рис. 1. Серопревалентность к RBD S-белка SARS-CoV-2 в разных возрастных группах населения Республики Беларусь на трех этапах исследования

Таблица 2

### Серопревалентность общего населения Республики Беларусь к RBD S-белка SARS-CoV-2 на трех этапах исследования

Область	1-й этап, февраль — март		2-й этап, май — июнь		3-й этап, сентябрь — октябрь	
	n	серопозитивные	n	серопозитивные	n	серопозитивные
Брестская	546	348 (63,7 %)	438	310 (70,8 %)	314	251 (79,9 %)
Витебская	444	282 (63,5 %)	348	251 (72,1 %)	263	217 (82,5 %)
Гомельская	595	380 (63,9 %)	534	413 (77,3 %)	438	366 (83,6 %)
Гродненская	400	235 (58,8 %)	350	244 (69,7 %)	267	203 (76,0 %)
г. Минск	826	526 (63,7 %)	547	399 (72,9 %)	436	355 (81,4 %)
Минская	565	333 (58,9 %)	362	251 (69,3 %)	312	240 (76,9 %)
Могилевская	393	210 (53,4 %)	313	217 (69,3 %)	286	211 (73,8 %)
<b>Всего</b>	<b>3769</b>	<b>2314 (61,4 %)</b>	<b>2892</b>	<b>2085 (72,1 %)</b>	<b>2316</b>	<b>1843 (79,6 %)</b>

в серопревалентности в возрастных группах не отмечалось.

Анализ полученных данных показал, что серопревалентность популяции формировалась как за счет лиц, перенесших манифестную форму инфекции, то есть болели COVID-19 согласно данным анкеты, так и за счет бессимптомно инфицированных лиц. Согласно полученным результатам, среди лиц в возрасте 30 лет и старше манифестные формы COVID-19 встречались существенно чаще, чем среди лиц более молодого возраста (95 % ДИ (1,5—2,0);  $p < 0,001$ ) (табл. 3).

Определение фракции бессимптомно инфицированных, рассчитанное в соответствии с протоколом ВОЗ как доля лиц, не имевших

симптомов COVID-19 среди серопозитивных [3], показало следующее. Во всех возрастных группах населения на всех этапах исследования фракция бессимптомно инфицированных была достаточно высокой и колебалась от 39,0 до 69,4 % (рис. 2). Эта фракция была наиболее высокой у детей 1—9 лет (от 62,2 до 69,4 %) и на всех этапах исследования значительно отличалась от таковой в других возрастных группах (95 % ДИ (1,6—2,5);  $p < 0,001$ ).

Поскольку начало нашего исследования практически совпало с началом вакцинации против COVID-19, это дало возможность оценить динамику вклада вакцинации в формирование серопревалентности населения (общего населения и медицинских работников) от этапа

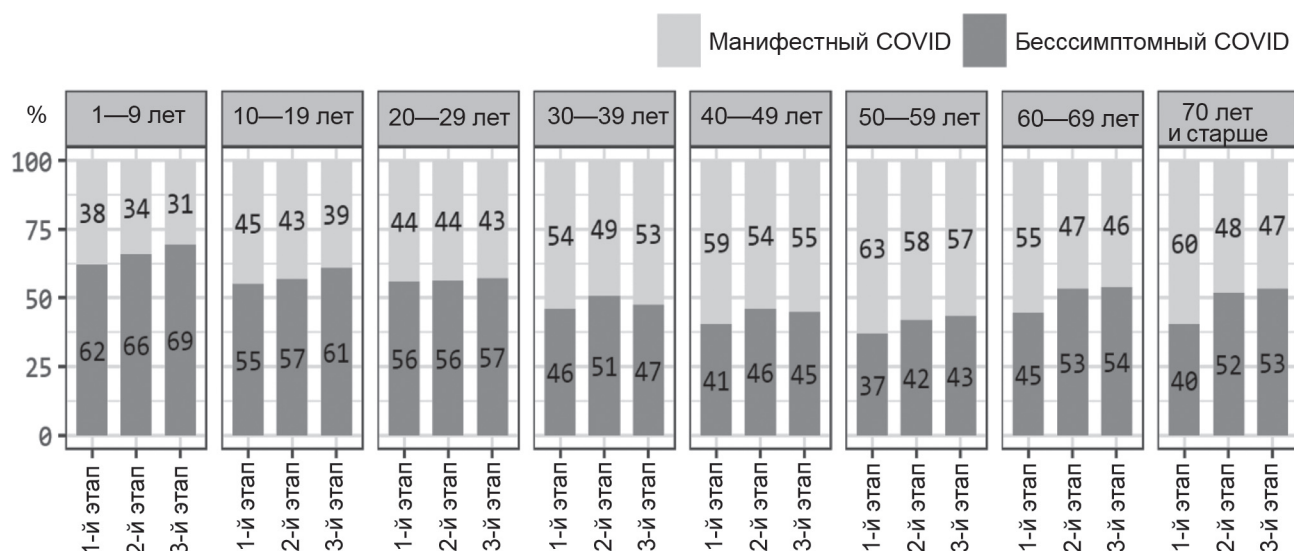


Рис. 2. Фракция бессимптомно инфицированных среди серопозитивных лиц в разных возрастных группах на трех этапах исследования

Таблица 3

**Частота встречаемости манифестных и бессимптомных форм COVID-19 у серопозитивных лиц в возрасте 1—29 лет и 30 лет и старше**

Возрастная группа	1-й этап		2-й этап		3-й этап		Критерий трендов, $p$
	манифестный COVID	бессимптомный COVID	манифестный COVID	бессимптомный COVID	манифестный COVID	бессимптомный COVID	
1—29 лет	349 (42,5 %)	473 (57,5 %)	289 (40,3 %)	428 (59,7 %)	227 (37,5 %)	378 (62,5 %)	<0,001
30 лет и старше	866 (58,0 %)	626 (42,0 %)	709 (51,8 %)	659 (48,2 %)	644 (52,0 %)	594 (48,0 %)	0,001
ОШ 30 лет и старше против 1—29 лет ОШ (95 % ДИ)	1,9 (1,6—2,2)		1,6 (1,3—1,9)		1,8 (1,5—2,2)		
Критерий гетерогенности, $p$	0,424						
СМН-ОШ (95 % ДИ), $p$	1,8 (1,5—2,0) $p < 0,001$						

к этапу исследования среди лиц следующих четырех групп, имеющих антитела к SARS-CoV-2: перенесли манифестную форму COVID-19 и не вакцинированы; перенесли бессимптомную форму инфекции и не вакцинированы; перенесли манифестную форму и вакцинированы; перенесли бессимптомную форму и вакцинированы.

Как показали результаты анализа, на 1-м этапе исследования серопозитивные лица в основном были представлены перенесшими манифестную либо бессимптомную форму COVID-19. Среди общего взрослого населения их доля составляла 96,7 % (54,5 % — манифестная форма, 42,2 % — бессимптомная), среди медицинских работников — 85,5 % (65,2 % — манифестная форма, 20,3 % — бессимптомная).

От этапа к этапу доля вакцинированных лиц среди серопозитивных возрастала (рис. 3). К 3-му этапу у общего взрослого населения она увеличилась до 48,7 % (26,1 % — вакцинированные, ранее перенесшие бессимптомный COVID-19, 22,6 % — вакцинированные, ранее перенесшие симптоматический COVID-19), в то время как на 1-м этапе она составляла только 3,3 %. Среди медицинских работников доля вакцинированных среди серопозитивных на всех этапах исследования была значимо выше, чем среди общего взрослого населения: на 1-м этапе 14,4 % против 3,3 %, на 2-м —

49,6 % против 31,6 %, на 3-м — 63,3 % против 48,7 % ( $p < 0,001$ ).

В проведенном исследовании серопревалентность населения к SARS-CoV-2 оценивали по наличию антител к RBD-участку S-белка этого вируса. Как правило, именно антитела к S-белку исследуются для оценки популяционного иммунитета. Этот белок является наиболее иммунным, преимущественно к нему антитела вырабатываются у всех переболевших, а также у вакцинированных любым типом вакцины. Изучение серопревалентности возможно и на основании результатов оценки антител к N-белку SARS-CoV-2. С учетом того, что продолжительность сохранения антител к N-белку невелика [9], такие исследования позволяют определить долю лиц, переболевших COVID-19 относительно недавно. В идеале проведение исследования с определением антител к обоим белкам является наиболее информативным.

Результаты наших исследований, проведенных в полном соответствии с протоколом ВОЗ и с использованием рекомендованных ВОЗ тест-систем, показали, что уже через 1 год после начала пандемии COVID-19 в конце февраля — начале марта 2021 г. 61,4 % (95 % ДИ (59,8—63,0)) населения Республики Беларусь в возрасте 1—70 лет и старше имели антитела к RBD-участку S-белка SARS-CoV-2. В процессе динамического наблюдения с февраля

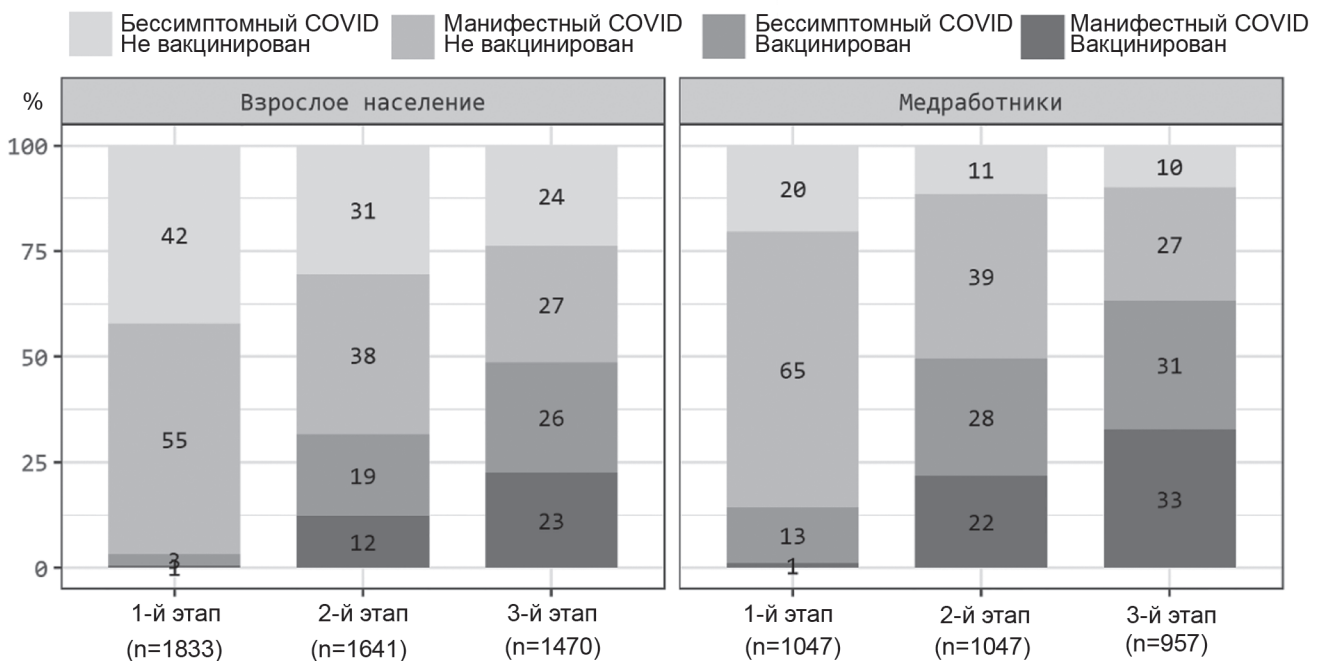


Рис. 3. Доля лиц с различным вакцинальным статусом и формой перенесенной инфекции среди серопозитивных лиц на трех этапах исследования

по октябрь 2021 г. серопревалентность населения увеличилась до 79,6 % (95 % ДИ (77,9—81,2)).

В 2021 г. в Республике Беларусь в совместном с Российской Федерацией научном проекте было выполнено еще одно исследование популяционного иммунитета к COVID-19, в котором у всех включенных в исследование лиц проводилась количественная оценка антител к N-белку, а у вакцинированных — еще и качественная оценка анти-RBD-антител [10]. Как показали результаты, уровень распространенности антител к N-белку SARS-CoV-2 среди населения Беларуси в мае 2021 г. составил 38,4 % (95 % ДИ (37,6—45,4)). Таким образом, результаты, полученные в Республике Беларусь, коррелируют с данными других стран и подтверждают, что серопревалентность населения к N-белку SARS-CoV-2 является существенно более низкой, чем к S-белку.

Сероэпидемиологические исследования в отношении инфекции, вызванной SARS-CoV-2, были проведены и проводятся во многих странах мира. И если работы, выполненные в начале развития пандемии, демонстрировали низкий уровень популяционного иммунитета, то результаты исследований 2021—2022 гг. уже показывают существенно более высокий его уровень, в некоторых странах достигающий 90 % и более.

Обзор результатов исследований, опубликованных за период с 1 января по 12 августа 2020 г., включающий 15 регионов мира и 118 297 обследованных лиц, свидетельствует о том, что уровень серопревалентности в 8 исследованиях варьировал от 1 до 10 %, в 5 был менее 1 % и в 4, касающихся наиболее сильно пострадавших от COVID-19 регионов (Гангелта, Германия; Северо-Западный Иран; Буэнос-Айрес, Аргентина; Стокгольм, Швеция), он был более 10 %. Расчетная распространенность антител к SARS-CoV-2 была в 0,56—717 раз выше, чем количество зарегистрированных кумулятивных случаев заболевания. Согласно результатам половины исследований, данные изучения серопревалентности свидетельствовали о более чем в 10 раз большем количестве случаев инфицирования SARS-CoV-2, чем кумулятивное число зарегистрированных случаев [11].

Исследование крови доноров в Румынии в период с 8 июля по 1 сентября 2020 г. выявило антитела к SARS-CoV-2 у 1,5 % из них. Че-

рез 1 год (март — июнь 2021 г.) антитела к N-белку были обнаружены у 45 % жителей Западной Румынии [12, 13].

Совокупная серопревалентность населения к SARS-CoV-2 в Индии за период с 1 марта 2020 г. по 11 августа 2021 г. составила 20,7 % (95 % ДИ (16,1—25,3)) в период первой эпидемической волны COVID-19 (95 % ДИ (16,1—25,3)) и 69,2 % (95 % ДИ (64,5—73,8)) — в период второй эпидемической волны. Во время первой волны серопревалентность не различалась в возрастных группах, тогда как во время второй она увеличивалась с возрастом и была несколько выше у женщин. Во время обеих волн она была выше в городах, чем в сельской местности [14].

Наше исследование показало высокий вклад бессимптомно инфицированных лиц в серопревалентность популяции. Фракция бессимптомно инфицированных лиц среди серопозитивных составляла от 39,0 до 69,4 % в разных возрастных группах населения и была наиболее высокой среди детей 1—9 лет (от 62,2 % на 1-м этапе до 69,4 % — на 3-м) и лиц в возрасте 10—19 лет (от 54,7 до 60,0 %). Эти данные свидетельствуют о том, что дети, являясь бессимптомными носителями вируса, внесли существенный вклад в развитие пандемии COVID-19, несмотря на то, что манифестные формы инфекции у них регистрировались существенно реже, чем у взрослых.

О высоком уровне бессимптомно инфицированных лиц свидетельствуют и результаты других исследователей [15, 16]. Так, систематический обзор опубликованных данных показал, что в 14 исследованиях почти три четверти лиц с положительным ПЦР-тестом не имели симптомов на момент тестирования и оставались бессимптомными. Наиболее доказательные данные получены из общенациональных репрезентативных серологических исследований в Англии ( $n = 365\,104$ ) и Испании ( $n = 61\,075$ ), что позволяет предположить, что по крайней мере одна треть инфекций, вызванных SARS-CoV-2, протекает бессимптомно [15].

Медицинские работники в силу профессии имеют высокие риски инфицирования COVID-19, существенно превышающие общепопуляционные [16]. Наше исследование также показало высокую степень вовлеченности медицинских работников в эпидемический процесс COVID-19. Уже на первых этапах исследования у лиц этой

профессии отмечался высокий уровень серопревалентности к SARS-CoV-2 [17]. По итогу выполнения исследования серопревалентность среди медицинских работников на каждом из этапов превышала серопревалентность общего взрослого населения страны на 10 %.

Несомненно, на общий уровень серопревалентности к COVID-19 повлияло внедрение вакцинации против этой инфекции. С увеличением охвата вакцинацией и ревакцинацией увеличивалась серопревалентность населения. Как свидетельствует анализ данных литературы, уже в мае 2021 г. серопревалентность в США за счет постинфекционного и поствакцинального иммунитета составила 83,3 % (95 % ДИ (82,9—83,7)) [18].

Начало нашего исследования практически совпало с началом внедрения вакцинации против COVID-19 в стране. Согласно официальным данным, на 15.03.2021 охват вакцинацией составил 0,22 %, на 15.10.2021 — 26,11 %. Проведенный анализ серопозитивных в отношении SARS-CoV-2 лиц показал, что на 1-м этапе исследования доля вакцинированных среди общего взрослого населения составила 3,3 %, среди медицинских работников — 14,4 %. К концу исследования доля вакцинированных лиц среди серопозитивных существенно увеличилась и составила 48,1 и 63,3 % соответственно. Полученные нами данные отличаются от официальных данных по охвату вакцинацией по двум причинам. Во-первых, процент охвата вакцинацией в стране рассчитывается на все население, подлежащее вакцинации. В данной работе процент вклада вакцинации рассчитывался на серопозитивных лиц. При расчете на всю исследуемую популяцию он будет более низким. В то же время мы не можем исключить, что полученные данные по вкладу вакцинации в серопревалентность, равно как и данные по уровню серопозитивных лиц в популяции, могут быть несколько завышены, поскольку набор желающих принять участие в исследовании осуществлялся среди лиц, посетивших поликлиники с целью сдачи крови на анализ. Реконвалесценты COVID-19, а также лица, недавно получившие вакцинацию против этой инфекции, имели более высокий уровень мотивации к участию в исследовании, что могло приводить к некоему смещению выборки. Как известно, любое популяционное исследование

имеет свои ограничения, которые могут накладывать отпечаток на полученные результаты и должны учитываться при их интерпретации.

Таким образом, результаты проведенного продольного (трехэтапного) закрытого стратифицированного по возрасту популяционного исследования, охватившего все регионы страны, внесли вклад в понимание эпидемиологии COVID-19 в республике в первые 1—1,5 года развития пандемии. Был показан высокий уровень серопревалентности населения к RBD-участку S-белка SARS-CoV-2 уже на 1-м этапе исследования (февраль — март 2021 г.), составивший 61,4 %, и его дальнейший рост ко 2-му и 3-му этапам исследования (72,1 и 79,6 % соответственно). Серопревалентность статистически значимо увеличилась от этапа к этапу во всех регионах страны и во всех возрастных группах населения, а у медицинских работников на всех этапах исследования была на 10 % выше, чем у другого взрослого населения. Серопревалентность популяции формировалась как за счет лиц, перенесших манифестную форму инфекции, так и за счет перенесших бессимптомную инфекцию. У лиц в возрасте 30 лет и старше манифестные формы COVID-19 встречались существенно чаще, чем у лиц более молодого возраста. Фракция бессимптомно инфицированных составляла от 39,0 до 69,4 % в разных возрастных группах населения на разных этапах исследования и была наиболее высокой у детей, что подтверждает их значимую роль в развитии пандемии. Показан вклад вакцинации в формирование серопревалентности у взрослых. Доля вакцинированных лиц среди серопозитивных возрастала от этапа к этапу исследования и на 3-м этапе составила 63,3 % у медицинских работников, 48,1 % — у другого взрослого населения республики.

**Контактная информация:**

Самойлович Елена Олеговна — д. м. н., профессор, зав. лабораторией вакциноуправляемых инфекций. РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. Ул. Филимонова 23, 220114, г. Минск. Сл. тел. +375 17 320-88-99.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: Е. О. С., А. М. Д., Н. Д. К., И. Н. Г., В. И. Г., А. М. Д., И. А. К., А. А. Т.

Сбор и обработка материала: А. М. Д., В. Л. К., А. О. М., М. А. Е., Г. В. С.

Написание текста: Е. О. С., В. Л. К., М. А. Е.

Редактирование: Е. О. С., В. Л. К., М. А. Е., О. В. К.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. WHO. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report 5. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200125-sitrep-5-2019-ncov.pdf?sfvrsn=429b143d\\_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200125-sitrep-5-2019-ncov.pdf?sfvrsn=429b143d_8).

2. Dashkevich A. M., Kolomiets N. D., Vysotskaya V. S. et al. Current epidemiological situation of COVID-19 in the Republic of Belarus: characteristics of the epidemic process, sanitary and anti-epidemic measures. 2022 medRxiv. Available at: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.10.22271815v1\\_\\_doi:https://doi.org/10.1101/2022.03.10.22271815](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.10.22271815v1__doi:https://doi.org/10.1101/2022.03.10.22271815)

3. WHO. Population-based age-stratified sero-epidemiological investigation protocol for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. 26 May 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2>.

4. Nemira A., Adeniyi A. E., Gasich E. L. et al. SARS-CoV-2 transmission dynamics in Belarus in 2020 revealed by genomic and incidence data analysis. *Commun. Med.* 2021; 1: 31. <https://doi.org/10.1038/s43856-021-00031-1> 2021.

5. Гасич Е. Л., Булда К. Ю., Дрозд А. М. и др. Применение современных технологий для молекулярно-генетического слежения за распространением возбудителя новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 и прогноза развития эпидемии COVID-19. Биологическая безопасность Республики Беларусь: национальные интересы, угрозы, стратегические направления обеспечения, оценка состояния: тр. науч.-практ. конф., Минск, 8 дек. 2021 г. *Новости медико-биологических наук.* 2021; 4: 76—84.

6. GeurtsvanKessel C. H., Okba N., Igloi Z. et al. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment. *Nat. Commun.* 2020; 11: 3436. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17317-y>.

7. Caini S., Bellerba F., Corso F. et al. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications. *Eurosurveillance.* 2020; 25(23): 2000980.

8. Agresti A. *Categorical data analysis.* John Wiley & Sons; 2003. 734 p.

9. Fenwick C., Croxatto A., Coste A. T. et al. Changes in SARS-CoV-2 spike versus nucleoprotein antibody responses impact the estimates of infections in population-based seroprevalence studies. *J. Virol.* 2021; 95(3): e01828-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01828-20>.

10. Попова А. Ю., Тарасенко А. А., Смоленский В. Ю. и др. Коллективный иммунитет к SARS-CoV-2 населения Республики Беларусь в условиях пандемии COVID-19. *Инфекция и иммунитет.* 2021; 11(5): 887—904. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HIT-1798>.

11. Byambasuren O., Dobler C. C., Bell K. et al. Comparison of seroprevalence of SARS-CoV-2 infections with cumulative and imputed COVID-19 cases: systematic review. *PloS One.* 2021; 16(4): e0248946.

12. Olariu T. R., Lighezan R., Ursoniu S. et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in 2115 blood donors from Romania. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(5): 817-19.

13. Olariu T. R., Craciun A. C., Vlad D. C. et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence in Western Romania, March to June 2021. *Medicina.* 2021; 58(1): 35.

14. Jahan N., Brahma A., Kumar M. S. et al. Seroprevalence of IgG antibodies against SARS-CoV-2 in India, March 2020 to August 2021: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 116: 59—67.

15. Oran D. P., Topol, E. J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173(5): 362—7.

16. Tsitsilonis O. E., Paraskevis D., Lianidou E. et al. SARS-CoV-2 infection is asymptomatic in nearly half of adults with robust anti-spike protein receptor-binding domain antibody response. *Vaccines.* 2021; 9(3): 207.

17. Nguyen L. H., Drew D. A., Graham M. S. et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *The Lancet Public Health.* 2020; 5 (9): 475—83.

18. Самойлович Е. О., Дашкевич А. М., Колодкина В. Л. и др. Серопревалентность к SARS-CoV-2 у медицинских работников г. Минска и Минской области в первой половине 2021 года. *Медицинские новости.* 2021; 11: 39—42.

## REFERENCES

1. WHO. Novel coronavirus (2019-nCoV) situation report 5. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200125-sitrep-5-2019-ncov.pdf?sfvrsn=429b143d\\_8](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200125-sitrep-5-2019-ncov.pdf?sfvrsn=429b143d_8).

2. Dashkevich A. M., Kolomiets N. D., Vysotskaya V. S. et al. Current epidemiological situation of COVID-19 in the Republic of Belarus: characteristics of the epidemic process, sanitary and anti-epidemic measures. 2022 medRxiv. Available at: [https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.10.22271815v1\\_\\_doi:https://doi.org/10.1101/2022.03.10.22271815](https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.03.10.22271815v1__doi:https://doi.org/10.1101/2022.03.10.22271815)

3. WHO. Population-based age-stratified sero-epidemiological investigation protocol for coronavirus 2019 (COVID-19) infection. 26 May 2020. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Seroepidemiology-2020.2>.

4. Nemira A., Adeniyi A. E., Gasich E. L. et al. SARS-CoV-2 transmission dynamics in Belarus in 2020 revealed by genomic and incidence data analysis. *Commun. Med.* 2021; 1: 31. <https://doi.org/10.1038/s43856-021-00031-1> 2021.

5. Gasich E. L., Bulda K. Yu., Drozd A. M. i dr. Application of modern technologies for molecular and epidemiological tracking of the distribution of the causator of new coronaviral infection SARS-Cov-2 and forecasting the development of the COVID-19 epidemic. *Procedures of the International Scientific Conference «Biological Security of the Republic of Belarus: National Interests, Threats, Strategic Directions of Support, Assessment of the Condition», December 8, 2021, Minsk, Republic of Belarus. Novosti mediko-biologicheskikh nauk.* 2021; 4: 76—84. [(in Russian)]

6. GeurtsvanKessel C. H., Okba N., Igloi Z. et al. An evaluation of COVID-19 serological assays informs future diagnostics and exposure assessment. *Nat. Commun.* 2020; 11: 3436. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17317-y>.

7. Caini S., Bellerba F., Corso F. et al. Meta-analysis of diagnostic performance of serological tests for SARS-CoV-2 antibodies up to 25 April 2020 and public health implications. *Eurosurveillance.* 2020; 25(23): 2000980.

8. Agresti A. *Categorical data analysis.* John Wiley & Sons; 2003. 734 p.



9. Fenwick C., Croxatto A., Coste A. T. et al. Changes in SARS-CoV-2 spike versus nucleoprotein antibody responses impact the estimates of infections in population-based seroprevalence studies. *J. Virol.* 2021; 95(3): e01828-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.01828-20>.
10. Popova A. Yu., Tarasenko A. A., Smolenskiy V. Yu. i dr. Herd immunity to SARS-CoV-2 among the population of the Republic of Belarus amid the COVID-19 pandemic. *Infekciya i immunitet.* 2021; 11(5): 887—904. [(in Russian)]
11. Byambasuren O., Dobler C. C., Bell K. et al. Comparison of seroprevalence of SARS-CoV-2 infections with cumulative and imputed COVID-19 cases: systematic review. *PloS One.* 2021; 16(4): e0248946.
12. Olariu T. R., Lighezan R., Ursoniu S. et al. Seroprevalence of SARS-CoV-2 antibodies in 2115 blood donors from Romania. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(5): 817-19.
13. Olariu T. R., Craciun A. C., Vlad D. C. et al. SARS-CoV-2 Seroprevalence in Western Romania, March to June 2021. *Medicina.* 2021; 58(1): 35.
14. Jahan N., Brahma A., Kumar M. S. et al. Seroprevalence of IgG antibodies against SARS-CoV-2 in India, March 2020 to August 2021: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis.* 2022; 116: 59—67.
15. Oran D. P., Topol, E. J. Prevalence of asymptomatic SARS-CoV-2 infection: a narrative review. *Ann. Intern. Med.* 2020; 173(5): 362—7.
16. Tsitsilonis O. E., Paraskevis D., Lianidou E. et al. SARS-CoV-2 infection is asymptomatic in nearly half of adults with robust anti-spike protein receptor-binding domain antibody response. *Vaccines.* 2021; 9(3): 207.
- 17/ Nguyen L. H., Drew D. A., Graham M. S. et al. Risk of COVID-19 among front-line health-care workers and the general community: a prospective cohort study. *The Lancet Public Health.* 2020; 5 (9): 475—83.
18. Samoylovich E. O., Dashkevich A. M., Kolodkina V. L. i dr. Seroprevalence to SARS-CoV-2 in healthcare workers in Minsk and Minsk region in the first half of 2021. *Medicinskie novosti.* 2021; 11: 39—42. [(in Russian)]

Поступила 11.04.2022.

Принята к печати 27.05.2022.

В. Ф. ЕРЕМИН, Ф. Н. КАРПЕНКО

**SARS-COV-2: КЛАССИФИКАЦИЯ, ВАРИАНТЫ И МУТАЦИИ. СООБЩЕНИЕ 2**

РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск, Беларусь

Статья посвящена молекулярно-генетической характеристике пандемического коронавируса SARS-CoV-2, представлены данные по циркулировавшим вариантам вируса и мутациям резистентности, выявляемым у них, а также сведения об эффективности вакцин в отношении разных вариантов вируса.

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, варианты, секвенирование, мутации, вакцины.

The article is devoted to the molecular genetic characteristics of the pandemic coronavirus SARS-CoV-2, presents data on the circulating variants of the virus and detected resistance mutations, as well as information on the effectiveness of vaccines against different variants of the virus.

**Key words:** SARS-CoV-2, variants, sequencing, mutations, vaccines.

HEALTHCARE. 2022; 12: 26—41.

**SARS-CoV-2: CLASSIFICATION, VARIANTS AND MUTATIONS. MESSAGE 2**

V. F. Eremin, F. N. Karpenko

В начале декабря 2019 г. в срединной китайской провинции Хубэй стали развиваться эпидемические события, связанные с новым коронавирусом, способным вызывать у людей тяжелые (вплоть до летальных) первичные вирусные пневмонии. Первый случай такой пневмонии был официально зарегистрирован в г. Ухань 08.12.2019. Уже 30.12.2019 медицинское управление городского комитета здравоохранения Уханя выпустило «срочное уведомление о появлении пневмонии неясной этиологии». 03.01.2020 Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о 44 заболевших, из которых 27 (61,4%) посещали рыбный рынок Уханя, где продавалось большое количество диких животных. 07.01.2020 изолированный этиологический агент заболевания был идентифицирован как представитель семейства *Coronaviridae* и получил временное обозначение 2019-nCoV (novel coronavirus 2019). 12.01.2020 был анонсирован полноразмерный геном нового коронавируса, что позволило приступить к разработке ОТ-ПЦР тест-систем и генно-инженерных препаратов. Заболевание, связанное с 2019-nCoV, получило название COVID-2019 (Coronavirus Disease 2019).

Одиннадцатимиллионный г. Ухань является столицей одной из наиболее густонаселенных китайских провинций (60 млн человек, 323 чел/км<sup>2</sup>) с развитой системой транспортного сообщения, поэтому эпидемия быстро развивалась в эпицентре (провинции Хубэй) и сопровождалась большим количеством завозных случаев как в другие провинции Китая, так и в другие стра-

ны. Уже к 30.01.2020 Комитет по чрезвычайным ситуациям ВОЗ объявил эпидемическую вспышку в провинции Хубэй, вызванную 2019-nCoV, чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Общая летальность по миру составила 2,2 % (170/7818), вне Китая — 0,0 % (0/82) (в 18 странах); к 29.02.2020 — 3,4 % (2924/85403) и 1,4 % (86/6009) (в 53 странах) соответственно. Неготовность многих стран мира к проведению столь жестких противоэпидемических мероприятий, какие осуществил Китай, привело к разрастанию эпидемии в полномасштабную пандемию.

В настоящее время вирус выявлен в 226 странах мира, при этом распределение заболеваемости и летальности в разных географических регионах и странах сильно различается. По состоянию на 15.06.2022 общая заболеваемость этой инфекцией составила более 536,6 млн человек, при этом во всем мире зарегистрировано более 6,3 млн (1,2 %) подтвержденных случаев смерти [1].

Эпицентры пандемии в настоящее время сосредоточены в Северной и Южной Америке, Европе и Азии, где зарегистрированная заболеваемость составляет более 170 млн, 145 млн и более 120 млн случаев соответственно (ВОЗ, 2022). С точки зрения летальности США и Бразилия являются наиболее пострадавшими странами в Северной и Южной Америке, в то время как Великобритания, Италия, Франция и Германия демонстрируют столь же мрачную картину в Европе. Индия,

Россия и Иран также входят в число тех стран, которые сильно пострадали в глобальном масштабе (ВОЗ, 2022). В Соединенных Штатах было зарегистрировано более 85 млн случаев (самый высокий уровень заболеваемости) с летальностью 1 011 925 человек. Это самая высокая летальность из всех стран, о которых сообщалось до сих пор. По показателям летальности по странам за США следуют Бразилия (668 354), Мексика (325 242), Колумбия (139 894) и Аргентина (128 994). Среди различных европейских стран, сильно пострадавших от пандемии, самая высокая летальность зарегистрирована в Соединенном Королевстве (180 030), далее следуют Италия (167 505), Франция (149 937) и Германия (140 026). В Азии по количеству смертей от COVID-19 лидирует Индия (524 792), за ней следует Иран (141 353). В России зарегистрировано 372 452 летальных исхода. С начала сентября 2022 г. во многих странах мира заболеваемость SARS-CoV-2 стала расти высокими темпами. Это было особенно актуально для многих европейских стран, где ежедневно регистрировалось около 280 000 новых случаев заболевания при скромном значении примерно 30 000 еще в конце августа 2020 г. Еще худшая ситуация наблюдалась в это время в США и других странах Америки по сравнению с самыми низкими значениями (около 65 000) в августе 2020 г. Это были третья и четвертая волны коронавирусной инфекции, особенно это касается европейских стран, где после значительного снижения числа новых случаев летом 2021 г. снятие карантина привело к огромному всплеску заболеваемости. Поэтому правительства приняли решительные меры, эквивалентные первоначальным мерам, принятым во время первой и второй волн инфекции.

Появившиеся варианты SARS-CoV-2 были отнесены к различным категориям данного вируса. Межведомственная группа (SIG) Министерства здравоохранения США и социальных служб (HHS) для лучшей координации работы между различными ведомствами и агентствами США активно следит и характеризует возникающие варианты вируса.

Варианты, связанные с повышенной трансмиссивностью или сниженной нейтрализацией вируса антителами или другими видами лечения, классифицируются как представляющие интерес варианты (VOI — variants of interest).

Варианты с новыми мутациями, ответственными за повышенную трансмиссивность, тяжесть течения заболевания, связанную с увеличением случаев госпитализации или смерти, широкое распространение, требующее улучшения имеющихся диагностических методов и снижение эффективности доступных вакцин или методов лечения, классифицируются как вызывающие озабоченность варианты (VOC — variants of concern) [16].

В связи с высоким распространением SARS-CoV-2 в мире и отсутствием стандартизированной системы обозначения новых вариантов вируса разными командами и агентствами были созданы различные системы номенклатуры. Глобальная инициатива по обмену данными о гриппе (GISAID — Global Initiative on Sharing All Influenza Data), NextStrain и Филогенетическая принадлежность обозначенных глобальных вспышек (Pango) создали наиболее приемлемые обозначения вариантов SARS-CoV-2, которые используются научным сообществом во всем мире [17]. Система GISAID проста и идентифицирует крупные клады, характеризующиеся основными мутациями по отношению к эталонному геному вируса WIV04 (идентификационный номер в GenBank: MN996528.1), но рекуррентные, параллельные и обратные мутации в геноме вируса привели к расхождению в определении линий [18]. Чтобы преодолеть эту проблему, NextStrain разработала систему, использующую филогенетический и филодинамический анализ для выявления эволюционно стабильных кладов и субкладов [18]. Однажды идентифицированный клад связывают с годом появления в качестве префикса, за которым следует буква, обозначающая порядок, в котором клад был идентифицирован (например, 19A относится к 1-й линии передачи выявленного с 2019 г.).

Pango — это динамическая система, основанная не только на эволюционных отношениях, но также принимающая во внимание эпидемиологическую значимость линии [18—20]. Согласно этой системе каждое имя линии состоит из алфавитного префикса и числового суффикса, разделенных пробелом или точкой [21]. Алфавитный префикс обозначает родительскую линию. Пока идентифицированы две основные линии, а именно линия A, которая представлена последовательностью вируса Wuhan/WH04/2020 (идентификатор доступа

к GISAID: EPI\_ISL\_406801), имеющая те же 2 нуклеотида в положениях 8782 в ORF1ab и 28144 в ORF8, как и коронавирус летучих мышей RmYN02 и RaTG13, и линия B, включающая варианты SARS-CoV-2, у которых отличаются нуклеотиды от линии A в аналогичных положениях и определяются последовательностью коронавируса Wuhan-Hu-1 (идентификационный номер GenBank: MN908947.3) [19, 21]. Цифровой суффикс означает порядок, в котором потомки линии были идентифицированы, тогда как каждый пробел означает «потомок от» и используется в случае, когда можно четко идентифицировать нового потомка линии [21]. Например, B.1.617.1 является 1-м по имени потомком от B.1.617 и, в свою очередь, является 617-м по имени потомком линии B.1 и т. д. Идентифицировано несколько минорных линий, обозначенных как C и D, но они в настоящее время циркулируют локально [17].

Варианты линий B.1.526, B.1.526.1, B.1.527 и P.2 классифицируются по категории VOI, а вирус вариантов B.1.1.7, B.1.351, B.1.427, B.1.429, B.1.617 и линии P.1 был отнесен к категории VOC [16]. Вирусы, перекрывающие все атрибуты VOC, с новыми мутациями, ведущими к существенному снижению эффективности вакцин, большому количеству случаев прорыва вакцин или снижению чувствительности ко многим разрешенным для экстренного использования терапевтическим средствам, будут отнесены к вариантам тяжелых последствий (VOHC — variant of high consequence). К настоящему времени, однако, ни один новый вариант SARS-CoV-2 не соответствует критериям VOHC [16]. Состоявшееся в июне 2021 г. под эгидой ВОЗ и других агентств по здравоохранению совещание экспертов предложило использовать простой греческий алфавит для обозначения вариантов VOC и VOI [22]. В настоящее время варианты VOC B.1.1.7, B.1.351, B.1.1.28 и B.1.617.2 обозначаются как альфа, бета, гамма и дельта соответственно, в то время как варианты VOI, такие как B.1.417/B.1.419, помечены как эпсилон, B.1.525 — как эта, B.1.617.1, — как каппа и т. д. [22].

### **Вакцины и противовирусные препараты в борьбе с SARS-CoV-2**

Противовирусные препараты и иммунотерапия в настоящее время являются основными лечебно-профилактическими подходами, ис-

пользующимися для лечения COVID-19. К разработке вакцин разные фирмы приступили вскоре после начала распространения вируса, и в настоящее время более 330 вакцин-кандидатов проходят клинические испытания либо внедрены в практику [23]. 17 вакцин получили разрешение Национальных регулирующих органов для European University Association (EUA) и всего 6 вакцин — разрешение ВОЗ на использование [24]. В настоящее время применяются разные подходы для разработки вакцин против SARS-CoV-2. Существуют вакцины на основе инактивированных вирусов, вакцины на основе аденовирусных векторов, вакцины на основе нуклеиновых кислот (ДНК/РНК) и белковые субъединичные вакцины. Вакцины BNT162b2 (Pfzer/BioNTech) и мРНК-1273 (Moderna/NIH) — мРНК-вакцины, одобренные для профилактики инфекции SARS-CoV-2 [25]. Обе эти вакцины содержат РНК с модифицированными нуклеозидами (модРНК), которая блокирует кодируемый полноразмерный вирусный S-белок [26]. Традиционная стратегия разработки вакцин включает инактивацию вируса путем дезактивации его генетического материала, используя химические вещества, такие как бета-пропиолактон, формалин и др. Вакцины «Синофарм» (BBV1BP), CoronaVac, «Коваксин» (BBV152) и другие являются немногими примерами инактивированных коронавирусных вакцин [25]. Oxford/AstraZeneca (AZD1222/ChAdOx1), Sputnik V, Janssen от Johnson & Johnson и иные представляют собой несколько аденовирусных векторных вакцин (содержащих ген, кодирующий S-белок как иммуноген), разработанные и внедренные для специфической профилактики COVID-19 [25].

Появление новых вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время является самой большой угрозой существующей глобальной вакцинотерапии и эффективности вакцинации против циркулирующих вариантов и, соответственно, серьезной проблемой для предотвращения этой пандемии. Вскоре после глобального распространения SARS-CoV-2 инфекции в 2019 г. разработка терапевтических средств на основе антител против спайкового антигена S стала приоритетом для предотвращения передачи вируса. Заякоренный на поверхности вируса S-белок SARS-CoV-2 распознает и взаимодействует с рецептором ACE2 (angiotensin converting enzyme-2), облегчая прикрепление

и проникновение вируса в клетку [10—12, 25]. Чтобы нарушить это взаимодействие или вызвать клеточные/гуморальные реакции у пациента, необходимы нейтрализующие антитела или профилактические средства на основе вакцин против SARS-CoV-2, разработанные в основном против S-белка, ограничивающие проникновение вируса в клетку-хозяина и в конечном итоге вирусную инфекционность или его передачу [25]. Нейтрализующие моноклональные антитела (mAb) или смесь антител, нацеленных против S-белка, представляют собой основной класс пассивной иммунотерапии против SARS-CoV-2 [13—15]. Более 50 mAb находятся на разных стадиях клинических испытаний. Учитывая недавнюю чрезвычайную ситуацию по COVID-19, FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) предоставил EUA несколько mAb, включая казиривимаб (casirivimab) (REGN10933), имдевимаб (imdevimab) (REGN10987), бамланивимаб (bamlanivimab) (LY-CoV555) и этесевимаб (etesevimab) (LyCoV016) и другие для контроля инфекции и осложнений инфекции SARS-CoV-2 [27].

### Основные мутации в гене S SARS-CoV-2

Методы молекулярной эпидемиологии позволяют отслеживать циркулирующие варианты SARS-CoV-2 и очень важны для понимания филогенетических отношений, патогенности, вирулентности вируса для хозяина, вирусного тропизма и динамики передачи вируса в мире. Линии независимо от того, содержат ли они мутации, общие для определенных линий VOC, или обнаружены глобально в мире, подчеркивают тем самым феномен конвергентной эволюции [7, 8]. Например, линия B.1.525 несет мутацию E484K, общую с линией P.1, и мутации  $\Delta$ H69—V70 и  $\Delta$ Y144, общие с линией B.1.1.7. Некоторые варианты SARS-CoV-2 несут единичные точечные мутации (также определяющие линию мутации), в то время как некоторые из них сильно мутированы, обладая множественными заменами или делециями в их геноме [7].

Для изучения вариантов SARS-CoV-2, в том числе вновь появившихся, мутаций в геноме разных вариантов, определения их значения, безусловно, необходимо применять полногеномное секвенирование. В то же время, учитывая наибольшую актуальность S-гена и RBD-участка вируса, можно получить данные, достаточные для анализа мутаций и вариантов

SARS-CoV-2. ВОЗ рекомендует использовать следующие пары праймеров S-участка генома вируса UKSARS-CoV-2 вариантов B.1.1.7 и южно-африканского варианта 501Y.V2 (последовательности (5'-3')):

```
F44 TCTCTTCTTAGTAAAGGTAGACTT
F46 CCTTCACTGTAGAAAAGGAATC
F47 TATCAGGCCGGTAGCACAC
R45 CTAACAATAGATTCTGTTGGTTG
R44 GAATAAACTCTGAACTCACTTTCC
R47 CATATGAGTTGTTGACATGTTGAC
R46 TGGAAACCATATGATTGTAAAGG
```

Для последующей обработки полученных в результате секвенирования последовательностей и поиска мутаций в анализируемых участках разработаны и используются доступные в интернете программы, например база данных Stanford University (<https://covdb.stanford.edu/sierra/sars2/by-sequences/>). Загрузив нуклеотидные последовательности в эту базу данных, можно получить исчерпывающие сведения о варианте вируса, участке, который был секвенирован, данные о наличии/отсутствии мутаций в интересующем нас участке (рисунок).

### Мутация D614G

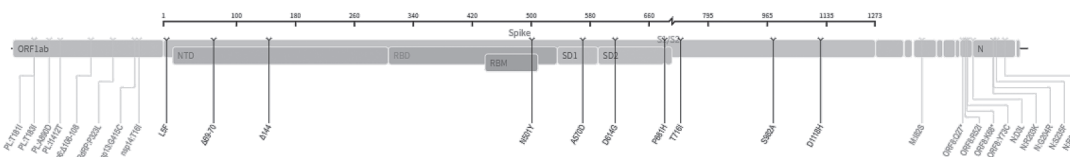
Эта мутация, когда аспарагиновая кислота заменяется на глицин в положении 614 (D614G) в S-белке, встречалась редко до марта 2020 г., но позже вирус с данной мутацией распространился по всему миру и заместил другие, ранее циркулировавшие подтипы SARS-CoV-2 [3, 28]. Эта замена сопровождается тремя другими мутациями C-на-T в положениях 241, 3037 и 14408, которые приводят к изменениям аминокислот в полимеразе RdRp (RNA-dependent RNA polymerase) [28]. Быстро распространяющиеся варианты B.1.1.7 (Великобритания), B.1.1.28 (Бразилия) и B.1.351 (Южная Африка) содержат мутацию D614G, подчеркивая преимущество замены D614G в трансмиссии вируса [3]. Замена D614G асинхронно заменила штамм SARS-CoV-2, первоначально идентифицированный в Китае, и новый вариант вируса стал доминирующей формой SARS-CoV-2, циркулирующей во всем мире [2].

Функциональная важность мутаций D614G подтверждается недавно опубликованными статьями, предполагающими, что вариант D614G коррелирует с высокой вирусной нагрузкой, но не с тяжестью заболевания [2]. Эта замена ведет к более высокой чувствительности

Sequence includes following genes: nsp1 • nsp2 • PLpro • nsp4 • 3CLpro • nsp6 • nsp7 • nsp8 • nsp9 • nsp10 • RdRP • nsp13 • nsp14 • nsp15 • nsp16 • Spike • ORF3a • E  
 • M • ORF6 • ORF7a • ORF7b • ORF8 • N • ORF10  
 PANGO lineage: B.1.1.7 (Prob=1.0; pangolin: 4.0.6; pangolin-data: 1.8)  
 Spike Variant: Alpha (0.00%)  
 Outbreak.info: B.1.1.7 (n=1,137,763)

Pretty pairwise

## Sequence quality assessment



• Note: Non-NA character(s) "-" were found and removed from the sequence.

а

NOT BEEN WELL STUDIED.

- **Δ69-70**  
NTD deletions at positions 69/70 are present in the Alpha and Omicron VOCs and in the Eta VOI. They are associated with increased virus replication<sup>[1][2]</sup>. They do not reduce susceptibility to neutralizing mAbs or convalescent plasma<sup>[3][4][5][6]</sup>. This deletion prevents the amplification of one of three genomic segments in a commonly used diagnostic PCR assay, resulting in a phenomenon referred to as S-gene target failure (SGTF). SGTF has been used as a proxy for the Alpha variant in regions in which this variant co-circulated with other variants lacking this deletion.
- **Δ144**  
NTD deletions between positions 141-146 occur in the Alpha and Omicron VOCs and in the Eta VOI. They are associated with resistance to several NTD-binding neutralizing mAbs but do not appear to reduce the neutralizing activity of plasma from convalescent or vaccinated persons<sup>[7][8][9]</sup>.
- **N501Y**  
N501Y is an ACE2-binding site RBM mutation present in the Alpha, Beta, Gamma, and Omicron VOCs. N501Y increases ACE2-binding<sup>[8][9][10][11][12]</sup> and increases virus replication in human upper airway cells<sup>[9]</sup>. N501Y does not influence the binding and neutralization of most mAbs<sup>[13][14][15][16]</sup>. N501Y alone is rarely associated with reduced susceptibility to convalescent plasma<sup>[16][17][18]</sup> or plasma from persons receiving the Pfizer/BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273, or Novavax NVX-CoV2373 vaccines<sup>[16][17][18][19]</sup>.
- **A570D**  
A570D is in S1 C-terminal domain mutation present in the Alpha variant. It does not reduce susceptibility to any of the mAbs in advanced clinical development or to plasma from convalescent or vaccinated persons<sup>[5]</sup>.
- **D614G**  
D614G began increasing in prevalence in late February 2020 and within several months rose to a global prevalence approximating 100%<sup>[20]</sup>. Virus clones containing D614G produce higher levels of replication in primary human airway cells and in the upper respiratory tracts of hamsters<sup>[21][22][23]</sup>. D614G disrupts one or more interprotomer contacts resulting in a greater likelihood that one or more of the three RBDs are in an open versus closed position<sup>[24][25]</sup>. D614G may also be responsible for increasing the number of spike proteins per virion<sup>[26][27]</sup> and increasing the rate of S1/S2 cleavage<sup>[28]</sup>. In some studies, viruses with D614G have been slightly more susceptible to neutralization by mAbs, convalescent plasma, and plasma from vaccinated persons<sup>[29][25]</sup> while in other studies they were slightly more resistant to neutralization<sup>[21][30]</sup>.
- **P681H**  
P681H is proximal to the S1/S2 furin cleavage site. It is present in the Alpha and Omicron VOCs and Theta VOI and in an increasing number of global lineages. P681R is also present in the Delta VOC and Kappa VOI and in A.23.1. The increased positive charge associated with both mutations appears to influence virus tropism by increasing S1/S2 cleavage in human airway epithelial cells<sup>[31][32][33][34]</sup>.
- **T716I**
- **S982A**

б

а — результаты анализа нуклеотидных последовательностей варианта Alpha SARS-CoV-2, B.1.1.7;  
 б — мутации, выявленные в анализируемом участке, и их значение

вируса к нейтрализации по отношению к сывороткам выздоравливающих людей или сывороткам вакцинированных людей, подчеркивая, что вакцины, содержащие аспарагиновую кислоту в положении 614, по-прежнему будут эффективны против вариантов, несущих замену D614G [29]. Дальнейшие исследования подчеркнули, что вирусы, содержащие мутацию D614G или комбинации мутаций, оказались более инфекционными, чем эталонный штамм (изолят из Уханя). Кроме того, эта мутация может влиять на гликозилирование вирусных белков, которые играют важную роль во взаимодействии вирус — хозяин [2]. Предыдущие исследования также предполагали, что замена D614G способствует открытой конформации S-белка, и, поскольку остаток 614 лежит вне RBD, эта мутация не изменяет аффинность S-белка к рецептору ACE2 [2]. Субъединица S1 легче диссоциирует от вируса с остатком аспарагиновой

кислоты в положении 614, чем вирус, содержащий глицин в положении 614. Это говорит о том, что шиповидный белок вируса, содержащий D614, менее стабилен, чем G614. Следовательно, предполагается, что усиление инфекционности замещенного варианта D614G является результатом повышенной стабильности S-тримера, а не лучшего экспонирования RBD [3]. Кроме того, расстояние между остатками атомов 614 и 647 основной цепи укорачивается, дополнительно стабилизируя C-концевой домен белка [2, 30]. Расщепление протеазой по фуриновому сайту наблюдается более эффективным в варианте D614G по сравнению с аспарагиновой кислотой при 614 [31]. Другая группа исследователей сообщила, что варианты, имеющие глицин в позиции 614, оказались более устойчивыми к расщеплению [32]. Поэтому до сих пор нет никаких выводов о том, как замена влияет на расщепление белка.

Остаток 614 находится на границе раздела субъединиц S1 и S2 S-белка и таким образом недоступен для связывания антител для нейтрализации вируса, следовательно, такие варианты не влияют на эффективность вакцин [33]. Благодаря внутреннему расположению остатка 614 такие варианты вируса не используются в качестве нейтрализующего эпитопа на S-белке и не влияют на эффективность нейтрализующих антител после вакцинации вакцинами на основе D614 [34].

### Мутация N439K

Это вторая наиболее часто наблюдаемая мутация, которая впервые была зарегистрирована в Шотландии, а позже стала известна как линия B.1.258, обнаруженная более чем в 30 странах мира [35]. Сообщается, что замена С-на-А (цистеин на аланин) вызвана трансверсией на уровне нуклеотидов. Вирус с такой мутацией в 2 раза более эффективно связывается с рецептором ACE2 [35]. Варианты SARS-CoV-2 с мутацией N439K уклоняются от анти тело-опосредованного иммунитета — от mAb (имдевимаба) и поликлональных антител [35].

### Мутация N440K

Появление, в том числе повторное, вариантов SARS-CoV-2, связанных с высокотрансмиссивным фенотипом, является предметом озабоченности общественного здравоохранения, поскольку эти варианты могут привести к увеличению числа случаев повторного заражения, а также могут неблагоприятно влиять на эффективность вакцин. Последние данные свидетельствуют о широком распространении мутации N440K (также известной как B.1.36) в вариантах SARS-CoV-2 по всему миру. Быстрое увеличение распространенности вируса с мутацией N440K наблюдалось в марте и апреле 2021 г., когда большинство случаев было зарегистрировано в разных штатах Индии [36]. Варианты, несущие мутацию N440K, также включают замену P323L в RdRP и мутацию S64F в мембранном гликопротеине [36].

Примечательно, что эта замена также проявляет устойчивость к антителам С135 и mAb (имдевимабу) [4]. Остаток N440 формирует сильную водородную связь с D54 и слабую водородную связь с остатками P52 и R55 антител С135. Однако замена N440K демонстрирует слабое взаимодействие с остатком D54, что

указывает на возможную причину уклонения от иммунитета и устойчивость к нейтрализующим mAb, как наблюдалось при бессимптомных случаях реинфекции этим мутантом у медицинских работников из Индии [37]. Эта мутация привела к полной потере связывания вируса mAb С135, но сохранялась нейтрализация моноклональными антителами С121 и С144 [38]. Было показано, что варианты SARS-CoV-2, несущие эту замену, также обладают повышенной аффинностью связывания с ACE2 [4]. Высокая распространенность этого варианта коронавируса в Индии и его способность уклонения от иммунного ответа дают основание для необходимости дальнейшего изучения этого варианта как вируса, вызывающего озабоченность общественного здравоохранения. В другом исследовании сообщается, что вариант, содержащий замену N440K, дает более высокие титры инфекционных вирионов [36].

### Мутация Y453F

Зоонозная или зооантропонозная передача вируса также является серьезной проблемой, возникшей после межвидовой передачи SARS-CoV-2 норкам в Нидерландах, что привело к массовой выбраковке животных на пораженных фермах [39]. Проникновение вируса в популяцию норок связано, как считается, с периодическим накоплением мутаций в участке RBD S-белка. Вариант SARS-CoV-2 B.1.298, также известный как вариант кластера 5, включает в общей сложности 5 мутаций в S-белке: делецию в положении H69-V70 и замены по Y453F, I692V и M1229I [39]. Мутация Y453F отдельно или в сочетании с делецией H69-V70 дает возможность вирусу быстро реплицироваться до высоких титров и может привести к уклонению от распознавания нейтрализующими антителами [39]. Ряд исследований был посвящен возможности замены Y453F в сдерживании HLA A24-рестриктированных цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) [6]. Замена Y453F в сочетании с другими мутациями DН69, DV70, I692V и M1229I приводила к значительному ингибированию проникновения вируса в клетки, что, возможно, объясняет причину его более низкой эффективности передачи человеку или быстрое исчезновение вскоре после появления в человеческой популяции [39]. Кроме того, варианты, несущие эту мутацию, проявляют большую чувствительность к ингибированию растворимым

ACE2, так как остаток находится в RBD-участке S-белка, а эта замена, как известно, увеличивает аффинность связывания с ACE2 [39]. Более низкая распространенность этого варианта в человеческой популяции предполагает, что мутации-кандидаты, как ожидается, не усиливают передачу вируса [40].

Нейтрализующий потенциал казиривимаба был значительно снижен из-за мутации Y453F. Документально подтверждено, что имдевимаб ингибирует проникновение вируса с высокой эффективностью [39]. Как и ожидалось, коктейль из моноклональных антител казиривимаба и имдевимаба блокирует варианты SARS-CoV-2, содержащие эту мутацию, достаточно эффективно [39]. И, наоборот, замена Y453F уменьшила нейтрализацию или ингибирование проникновения вируса плазмой/сывороткой, полученной от выздоровевших пациентов с COVID-19 [39].

#### Мутация A222V

Вариант Alpha B.1.177 (20E.EU1) характеризуется заменой A222V. Впервые был описан в Испании, позже стал распространен более чем в 65 % всех секвенированных геномов SARS-CoV-2 в Англии в ноябре 2020 г. [41] Замена A222V расположена вдали от RBD-участка S-белка, но является частью NTD, которая, предположительно, играет непосредственную роль в связывании с рецептором или слиянии оболочек вируса и клетки [42]. Эта мутация характеризуется дополнительными несинонимичными мутациями, V30L (ORF10), A220V (белок N) и L67F (ORF14) [43].

#### Мутация S477N

Данная мутация распространена в линии 20A.EU2 и является характерной для варианта Марсель-4. Возникла независимо у коронавируса, циркулировавшего в Австралии [44]. Поскольку мутация локализована в участке RBD, она, как сообщалось, немного увеличивает аффинность связывания с ACE2-рецептором и вызывает умеренное повышение инфекционности [44]. Более того, замена в S477N придает вирусу резистентность широкого спектра к терапевтическим средствам на основе антител и сывороткам реконвалесцентом. Другие дополнительные несинонимичные мутации, связанные с S477N, включают M234I и A376T в N-белке; A176S, V767L, K1141R и E1184D — в ORF1b

[44]. При лечении пациентов не наблюдалось снижения нейтрализующей активности при лечении казиривимабом и имдевимабом [45].

#### Мутация S494P

Мутация придает вирусу более высокое сродство связывания с рецептором ACE2 [46]. Эта замена делает вирус ускользающим вариантом, вызывающим 3—4-кратное снижение нейтрализации сыворотками выздоравливающих и снижение эффективности нейтрализации mAb [47, 48]. Интересно, что смесь бамланивимаба и этесевимаба неэффективна против этой ускользающей мутации [49].

#### Варианты беспокойства (VOC) SARS-CoV-2

##### B.1.1.7 (Alpha)

Эта линия, о которой впервые сообщили в Англии, в декабре 2020 г. была переведена в категорию VOC (VOC 202012/501Y.V1) [16]. Этот вариант коронавируса зарегистрирован более чем в 30 странах мира, но в основном в Великобритании, Южной Африке и Бразилии [50]. Вариант имеет 7 несинонимичных мутаций и 3 мутации в S-белке [51]. Примечательно, что замена аспарагина на тирозин в позиции 501 (N501Y) в RBD-участке S-белка является единственной мутацией, препятствующей взаимодействию S-белка с рецептором ACE2. Замена пролина на гистидин в положении 681 (P681H), непосредственно примыкающего к сайту расщепления фурина, значительно влияет на инфекционность и трансмиссивность этого варианта вируса [52]. Делеция H69-V70 в S-белке в первую очередь связана с неэффективностью современных диагностических методов, таких как полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени и методом обнаружения антигена вируса [50]. Кроме того, недавние находки позволяют предположить, что делеция Y144 позволяет обойти нейтрализацию RBD-специфическими mAb, включая S2M28, S2X28, S2X333 и 4A8 [26, 53].

D614G, V483I, A570D, T716I, S982A, и D1118H — еще несколько мутаций, локализованных в S-белке [54]. Как показали дальнейшие исследования, при заражении этим вариантом SARS-CoV-2 не изменялась тяжесть течения болезни, но уровень смертности увеличился на 35 %, а частота повторного заражения была на 0,7 % выше по сравнению с эталонным



штаммом [55, 56]. Уместно по этим наблюдениям оценивать вариант как более инфекционный с предполагаемым высоким уровнем репродукции около 90 %, что говорит о том, что люди, инфицированные данным вариантом, более заразны, чем инфицированные любым другим из ранее циркулировавших [57]. Этот вариант характеризовался высокой скоростью передачи (около 43—90 %), но тяжесть течения заболевания у инфицированных не изменилась [58]. Вирус оказался чувствительным к обработке сыворотками переболевших и вакцинированных, что было показано по снижению его титров, и в то же время вирус оказался чувствительным к вакцинам [59]. Этот вариант вируса рефрактен к нейтрализации mAb, нацеленным на NTD-участок S-белка, в то же время не было значительного снижения эффективности нейтрализации антителами, разработанными и нацеленными против RBD-участка S-белка [23]. Как было показано, активность 2 mAb (910-30 и S309) из 12, нацеленных на RBD-участок, была заметно снижена [60]. Вакцины (как Pfizer, так и Moderna) оказались столь же эффективными, как в отношении эталонного изолята, и показали лишь незначительное снижение эффективности нейтрализации [23, 26]. Точно так же у вакцины AstraZeneca наблюдалось небольшое снижение нейтрализующей активности против этого варианта по сравнению с уханьским изолятом, но общая клиническая эффективность вакцины для этого варианта составила 70,4 % [23]. IgM-14, нейтрализующие антитела класса IgM, нейтрализуют этот вариант коронавируса [61]. Сыворотка от пациентов, иммунизированных вакциной Covaxin, также нейтрализует этот вариант [23]. Некоторые из подвариантов линии B.1.1.7 содержат еще одну важную мутацию в RBD — замену глутаминовой кислоты на лизин в положении 484 (E484K), которая предположительно связана со сниженной нейтрализацией плазмой вируса [50].

#### **B.1.427 u B.1.429 (Epsilon)**

К концу 2020 г. появились новые VOC-варианты SARS-CoV-2, B.1.427/429 (также известные как CAL.20C и L452R), которые стали доминирующими в США [6]. В совокупности анализ быстрого и прогрессирующего распространения этих вариантов из США в другие страны показал более высокий уровень трансmissивности относительно циркулировавших в то время штаммов SARS-CoV-2. Обе эти линии име-

ют триаду мутаций в S-белке (S13I, W152C и L452R), которые не обнаружены в других зарегистрированных вариантах VOC (B.1.1.7, B.1.351, P.1) [5].

В отличие от вариантов с мутацией N501Y, остаток L452 не взаимодействует непосредственно с рецептором ACE2, но весьма вероятно, что замена L452R вызывает структурные изменения в белке, усиливая взаимодействие между S-белком и рецептором ACE2, обеспечивая вирусу адаптивное преимущество. Также вероятно, что замены S13I и W152C могут способствовать уменьшению инфекционности этого варианта [5, 6]. Мутация L452R приводит к более высокой свободной энергии связывания комплекса SARS-CoV-2 — ACE2, что ведет к более прочной связи между рецептором клетки-хозяина и вирусом [7]. Замена L452R в вариантах B.1.427 и B.1.429 повышает не только сродство вируса к рецептору ACE2, но и стабильность белков, вирусную инфекционность, а также усиливает скорость репликации вируса [6]. Замены L452R или Y453F защищают варианты как от гуморального, так и HLA-ассоциированного клеточного иммунитета, что свидетельствует о повышенном уклонении от иммунитета, которое может еще больше усугубить пандемическую ситуацию [6, 62].

Средняя эффективность нейтрализации плазмой Moderna для вариантов B.1.427 и B.1.429 была снижена в 2,8 раза по сравнению с прототипным изолятом «Ухань-1», тогда как эффективность снижалась в 4 раза при лечении плазмой, полученной от вакцинированных вакциной Pfizer [63]. Чувствительность к RBD- и NTD-специфическим mAb также снижалась против вариантов B.1.427/B.1.429, возможно, из-за центрального расположения остатка L452R в эпитопах, выявляемых mAb [63]. Бамланивимаб полностью терял нейтрализующую способность по отношению к этому варианту вируса, тогда как для регданвимаба (CT-P59) и этесевимаба наблюдалось небольшое снижение эффективности. Коктейль из бамланивимаба и этесевимаба действовал лучше, чем монотерапия против этого варианта [64]. Напротив, комбинации казиривимаба и имдевимаба или COV-2130 и COV-2196 не показали потери в активности нейтрализации в отношении всех VOC, включая B.1.427 и B.1.429 [65].

VIR-7831, антитело широкого спектра действия к коронавирусу, эффективно против этих

широко циркулирующих VOC-вариантов [64]. Нейтрализующее действие смеси казиривимаб/имдевимаб и mAb VIR-7831 обеспечивает 85 % защиты от госпитализации и смерти, связанной с COVID-19, и не подвергалось воздействию мутации L452R [63]. Эффективность нейтрализации всех NTD-специфических mAb была потеряна из-за мутаций S13I и W152C [63].

Кроме того, мутация S13I приводила к смещению сайта расщепления сигнального пептида после делеции остатков Q14 и C15 S-белка. Это приводило к разрыву дисульфидной связи между C15 и C136, которая связывает N-конец с остальной частью NTD, тем самым придавая B.1.427/B.1.429 необычную способность к ускользанию от нейтрализации [63]. mAb LY-CoV1404, нацеленное на RBD, сохраняло полную эффективность нейтрализации в отношении VOC-вариантов B.1.1.7, B.1.351, P.1, B.1.526, B.1.427 и B.1.429 [66]. Нейтрализующие антитела широкого спектра DH1047 нацелены на RBD и нейтрализуют SARS-CoV, SARS-подобные вирусы летучих мышей RsSHC014 или варианты SARS-CoV-2, такие как D614G, B.1.1.7, B.1.429 и B.1.351 [67].

### **B.1.351/501Y.V2 (Beta) B.1.1.33**

Еще один высококонтагиозный вариант VOC SARS-CoV-2 (B.1.351/501Y.V2), содержащий множественные мутации в S-белке, был обнаружен в Южной Африке. Из-за наличия других несинонимичных мутаций в RBD-участке наряду с мутацией N501Y данный вариант считается высокотрансмиссивным из-за того, что он быстро стал доминирующим в течение нескольких недель и внес основной вклад во вторую волну инфекции в Южной Африке [68].

Этот вариант имеет некоторые общие мутации с линией B.1.1.7., включая мутации N501Y и D614G, вместе с мутациями D80A, ΔL242, ΔA243, ΔL244, D215G, R246I, K417N, E484K, D614G и A701V, описанными в литературе [69]. N501Y, как и мутация E484K, придает повышенную аффинность вирусу к ACE2-рецептору; считается, что комбинация этих мутаций играет роль в повышении его связывающей способности [70]. Из-за мутаций в ключевых остатках RBD имеются серьезные опасения, что конформационные изменения в S-белке могут влиять на общую эффективность вакцин и нейтрализующих антител, разработанных на основе более ранних штаммов SARS-CoV-2 [71]. Замена аргинина на изолейцин в положении 246 (R246I)

и кластер вредных мутаций ΔL242—244 в участке NTD отвечают за иммунный ответ нейтрализующих антител, направленных против NTD [72].

Исследования показали, что вакцина AstraZeneca неэффективна (эффективность — 10 %) в отношении случаев легкой и средней степени тяжести, вызванных этим вариантом вируса; аналогичный эффект был сообщен для вакцины Ad26.COV2.S [23]. Мутации K417N, Э484К и замена N501Y наряду с другими мутациями в штамме 501Y.V2 делают его полностью устойчивым к нейтрализации с помощью mAb бамланивимаба, CA1, этесевимаба, CC12.1 и казиривимаба и, что наиболее важно, к терапии плазмой реконвалесцентов, что делает данные виды терапии неэффективными [23, 68, 69]. Это не повлияло на нейтрализующий эффект имдевимаба против данного варианта, а минимальный эффект нейтрализации наблюдался на паре AstraZeneca AZD106 и AZD8895 [73]. Сыворотки, собранные у людей, иммунизированных вакциной Moderna, показали снижение эффективности нейтрализации в 2,7 раза по отношению к этому варианту [23]. Сыворотки, полученные от пациентов, иммунизированных вакциной Pfizer, также проявляли снижение эффективности нейтрализации против данного варианта вируса [23, 58]. Инактивированная вирусная вакцина BBVBP-CoV и рекомбинантная димерная белковая вакцина на основе RBD ZF2001 оказались высокоэффективными против этого варианта и хорошо нейтрализовали вирус [74]. Вакцина NVX-CoV2373 также вызвала заметную защиту от данного варианта [23].

### **B.1.1.28 (Gamma) P.1**

VOC-202101/02, также известный как B.1.1.28 или 20J/501Y.V3, впервые был идентифицирован в Бразилии, позже появились сообщения о 2 субкладах, обозначенных как P.1 (Gamma) и P.2. (Zeta) из Рио-де-Жанейро и Манауса соответственно [75]. Эти варианты имеют общие ключевые мутации в участке RBD с другими VOC (B.1.351 и B.1.1.7), включая трио E484K, N501Y и K417T, которые способствуют ускользанию от иммунитета и усиливают аффинность к рецептору ACE2 [76]. Эти мутации вызывают эффекты, сходные с эффектами других VOC-штаммов, устойчивость к общепринятым методам лечения и профилактическим мероприятиям. Данные геномного изучения и результаты математического моделирования показали,

что вирус в 1,7—2,4 раза более трансмиссивный [77]. Высокая трансмиссивность, снижение нейтрализующей эффективности сывороток реконвалесцентов или вакцин и более высокие показатели повторного заражения являются ключевыми характеристиками этого VOC-варианта вируса [51].

Более того, другие мутации в S-белке, уникальные для этого варианта, такие как L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, H655Y, T1027I и V1176F, сделали вирус более устойчивым к нейтрализации антителами [51, 77]. Наблюдалось шестикратное снижение нейтрализующей способности реконвалесцентной плазмой и плазмой от иммунизированных вакциной CoronaVac реципиентов по отношению к данному варианту вируса [78]. Вариант обладает высокой устойчивостью к моноклональным антителам, таким как этесивимаб, казирививимаб, бамланивимаб, и частично устойчивый к имдевивимабу [16, 79]. Вакцина Pfizer продемонстрировала 6—7-кратное снижение нейтрализующей активности против варианта P.1 и 4—5-кратное снижение нейтрализующей активности в отношении вакцины Moderna [23].

#### **B.1.617.2 (Delta)**

Вариант B.1.617, появившийся в феврале 2021 г. в Индии, вызвал вторую волну COVID-19, что привело к еще большему подъему заболеваемости. Вариант Delta B.1.617.2 стал доминирующим в Индии и Великобритании и был объявлен ВОЗ новым VOC (ранее классифицированным как VOI) [80]. Эта линия состоит из многих вариантов, включая вариант Delta plus (AY.1 и B.1.617.2.1), все они появились в период с октября 2020 г. по февраль 2021 г. Каждый из этих вариантов имеет кластер сигнатурных мутаций D111D, G142D, L452R, E484Q, D614G и P681R в S-белке [81]. Мутация E484Q была идентифицирована у большинства вариантов этой линии, за исключением B.1.617.2 [51]. K417N, V70F и W258L представляют собой эксклюзивные мутации в варианте Delta plus с уровнем распространенности примерно 58 % [82].

Известно, что этот вариант содержит 8 мутаций, 7 из которых находятся в области S1 (R21T, E154K и Q218H в NTD, L452R и E484K в RBD, D614G и P681R) рядом с местом расщепления фурином и 1 (H1101D) — в области S2 [81]. Мутант подлинии B.1.617.1 кроме общих мутаций также имеет T95I, G142D, E154K

и Q107H в своем S-белке. Другой член семейства (B.1.617.2) имеет мутации T19R, G142D, Δ156, Δ157 и R158G в участке NTD, мутации L452R и T478K — в RBD-регионе, P681R (рядом с сайтом расщепления фурином) и D950N — в области S2 белка S [83]. P822L, A446V, V149S и T181I — мутации, которые имеются исключительно в варианте Delta plus [82].

Структурный анализ действия мутаций RBD L452R и E484Q выявил снижение межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействий с рецептором ACE2 по сравнению с диким типом. Предполагается, что замена гидрофобного остатка L452 на гидрофильный 452R является помощью в стабилизации комплекса. Подобно линии B.1.426/B.1.427 замена L452R отменяет нейтрализующую активность RBD-направленных mAb и помогает избежать действия клеточного иммунитета, ограниченного HLA-24 [6, 81]. Сниженная чувствительность Delta-варианта к нейтрализующим антителам и повышенная способность к репликации способствовали замене ранее существовавшего B.1.1.7 или других вариантов на вариант Delta. Кроме того, для этого варианта наблюдалась более высокая доля расщепленного белка шипа по сравнению с B.1.1.7, и это, предположительно, может быть причиной его повышенной инфекционности [84, 85].

Оценка эффективности вакцины Pfizer против варианта B.1.617.2 составила 88 % защиты от инфекции этого варианта, тогда как вакцина AstraZeneca показала эффективность 60 % [23]. Гетерологичная первичная ревакцинация вакцинами Pfizer и AstraZeneca привела к сильному иммунному ответу против Delta-варианта с общим увеличением титра нейтрализующих антител в сыворотке в 9 раз [86, 87]. Гомологичная первичная ревакцинация вакциной Pfizer также давала 9-кратное увеличение титра нейтрализующих антител, что приводило к сильному иммунному ответу против циркулирующего Delta-варианта [86, 87]. Нейтрализующие антитела, выявленные у лиц, перенесших COVID-19, получивших одну или две дозы вакцины AstraZeneca, обеспечили более высокую защиту от Delta-варианта по сравнению с лицами, не болевшими, получившими только одну либо две дозы вакцины [88]. Нейтрализующая эффективность бамланивимаба была полностью потеряна против варианта B.1.617.2, тогда как казирививимаб, имдевивимаб и этесивимаб все

еще были активны против него. Двукратное снижение нейтрализующей эффективности сыворотки выздоровевших от COVID-19 пациентов и реципиентов вакцины Covaxin наблюдалось по отношению к данному варианту [89, 90]. Подробная информация о его трансмиссивности, ускользании от иммунитета, эффективности вакцин или терапевтических методах лечения до сих пор не сообщается, и для его полной характеристики требуются дальнейшие исследования.

### Интересующие варианты (VOI) SARS-CoV-2

#### ***B.1.525 (Eta) и B.1.526 (Iota)***

В последние месяцы наблюдались многочисленные всплески и распространение новых вариантов VOI SARS-CoV-2 (B.1.525 и B.1.526), содержащих мутацию E484K в S-белке. Первый идентифицированный как географически распространенный кластер в Великобритании в 2021 г. вариант B.1.525 был обозначен как VUI-202102/03 (ранее обозначался как UK1188) в штате Нью-Йорк [91]. С момента своего первого обнаружения замена E484K в B.1.525/B.1.526 стала наиболее часто идентифицируемой S-белковой мутацией с 26-кратным увеличением количества циркулирующего вируса, что делает его темой неотложной озабоченности глобального здравоохранения [91]. Линия B.1.526 состоит из 2 подлиний, несущих мутацию S477N или характерную мутацию S-белка E484K [92]. Вариант B.1.526 характеризуется заменами в S-белке, в том числе L5F, T95I, D253G, D614G и A701V, тогда как характерные мутации, описанные для варианта B.1.525, состоят в основном из Q52R, A67V, D69/70, D144, E484K, D614G, Q677H и F888L в S-белке.

Наряду с мутацией R246I замена D253G может способствовать ускользанию от нейтрализующих антител за счет важного нейтрализующего эпитопа. Замена S477N связана с возрастающей вирусной инфекционностью из-за увеличения аффинности связывания с рецептором ACE2 или проявления устойчивости к нейтрализующим антителам [93]. Мутация T95I находится в NTD-участке и, по-видимому, не влияет на антигенность вируса. Однако замена T на I не близка к соседним субъединицам в гомомере RBD, следовательно, не влияет на закрытие/открытие перехода к RBD [91]. Предварительные данные свидетельствуют о том, что вариант B.1.526 не связан с повышением тяже-

сти заболевания, также не обнаружено связи с прорывом инфекции (заражение после вакцинации) или повторным заражением [94].

Замена Q677H расположена рядом с сайтом расщепления фурином. Однако влияние этой мутации еще не определено, предполагается, что мутации вокруг сайта расщепления фурином могут изменять трансмиссивность. Делеция 144 представляет собой антигенную ускользающую мутацию и тесно связана с репликацией вируса у пациентов с ослабленным иммунитетом [95].

Сообщается, что антитело Ly-CoV1404, блокирующее ACE2, полностью нейтрализует варианты, в том числе B.1.526 [66]. Нейтрализующие титры сывороток против варианта с мутацией E484K снижались в 3,6 раза, когда использовали образец сыворотки пациента, вакцинированного Pfizer; такая же сыворотка была примерно в 3,4 раза менее эффективна на варианте с мутацией S477N. Сыворотка людей, вакцинированных вакциной Moderna, также продемонстрировала аналогичный эффект против обоих вариантов [96]. В другом исследовании замена E484K показала умеренно повышенную устойчивость к нейтрализации как к сыворотке вакцинированных Pfizer, так и к сыворотке реконвалесцентов [98]. Имдевиаб полностью нейтрализовал изолят B.1.526. Казиривимаб при тестировании против вариантов E484K и S477N полностью нейтрализовал вариант S477N, но был в 12 раз менее активен против варианта E484K B.1.526 [96]. Коктейль из казиривимаба и имдевиаб полностью нейтрализовал B.1.526, а частичная потеря нейтрализующей способности наблюдалась для B.1.526, содержащего замену E484K [96].

#### ***Omicron B 1.1.529***

26 ноября 2021 г. ВОЗ сообщила о новом быстро распространяющемся среди населения Южной Африки варианте SARS-CoV-2, получившем название Omicron B 1.1.529. Вирус быстро распространился по планете и вызвал новую волну заболеваемости коронавирусом.

Как показало дальнейшее изучение генома вируса, его эпидемиологии, вариант имел более 30 мутаций в S-белке. Мутация N501Y увеличивает аффинность связывания с рецептором ACE2, в сочетании с Q498R аффинность связывания становится сильнее; мутации H655Y и N679K присутствуют рядом с сайтом кливиджа фурином (FCS) и могут усиливать расщепление

шипа, делая вирус более заразным; мутация Р681Н может увеличивать трансмиссивность за счет ускорения кливиджа белка шипа; мутации Q493R, N501Y, S371L, S373P, S375F, Q498R и T478K отвечают за более высокую аффинность к ACE2. Все эти изменения в геноме вируса, как было показано, привели к быстрому распространению вируса во всем мире за счет повышенной аффинности связывания с рецептором клетки-хозяина ACE2, а сам вирус успешно преодолевал действие иммунной системы организма человека у вакцинированных, плохо нейтрализовался моноклональными антителами и сыворотками вакцинированных и переболевших [97].

### Заключение

В то время как 2020 г. стал невероятным испытанием для человечества, 2021 г. оказался более непредсказуемым и трудным этапом с появлением нескольких вариантов SARS-CoV-2, демонстрирующих повышенные трансмиссивность и инфекционность. Непрерывная эволюция SARS-CoV-2 с момента его возникновения, постоянное появление новых вариантов привели к быстрому прогрессу в секвенировании, чтобы охарактеризовать геном, эволюционную историю и географические данные распространения вируса. Как и другие коронавирусы, SARS-CoV-2 имеет эволюционный генетический механизм корректуры из-за наличия nsP14, проявляющего 3'—5' экзорибонуклеазную активность [2]. Коронавирусы имеют немного низкую скорость мутации (2 нуклеотида в месяц) по сравнению со многими другими РНК-содержащими вирусами, такими как вирус гриппа (4 нуклеотида в месяц) и ВИЧ (8 нуклеотидов в месяц) из-за существования «фермента для считывания корректуры», который исправляет фатальные ошибки копирования [9]. Несмотря на возможность корректуры, которая обеспечивает высокую тиражируемость точности, в геноме накапливаются новые мутации SARS-CoV-2, о чем ясно свидетельствуют возникающие варианты [98, 99]. Биохимический состав различных типов культур клеток или клетки разного происхождения, вероятно, могут быть одной из причин появления связанных с репликацией вируса случайных мутаций, как и количество и/или качество субстрата, необходимого вирусной полимеразе для ее каталитической активности, могут различаться между различ-

ными типами клеток или у разных хозяев [100]. Рекомбинационные события, иммунитет хозяина и факторы хозяина, такие как взаимодействие с различными ортологами рецепторов TMPRSS у разных видов, также оказывают селективное давление на вирус [100].

Беспрецедентная частота генерации новых вариантов SARS-CoV-2 привела к накоплению новых мутаций по всему вирусному геному, включая S-белок, нуклеокапсид, ORF1a, ORF1b, ORF3 и ORF8 [101]. Не только огромная частота распространения новых мутантов во всем мире, но и их совместная циркуляция в эндемичных районах привели к предположению, что распространение вируса вызвало появление вариантов 'fit', возможно, из-за плохой точности репликации его генома [102]. Для лучшей адаптации к хозяину S-белок SARS-CoV-2, ответственный за проникновение в клетку-хозяина, претерпел несколько мутаций, которые способствовали повышению инфекционности вируса, скорости передачи, уклонению от иммунной системы клетки-хозяина, межвидовой передачи и способности вызывать инфекцию в популяции молодых людей [2, 9, 16].

В связи с острой необходимостью разработки эффективных превентивных мер по контролю за распространением SARS-CoV-2 в нескольких странах разработали терапию на основе вакцин, которые избирательно нацелены на S-белок. Частота новых мутаций в S-белке появляющихся вариантов вируса создала стрессовую ситуацию, так как варианты могут не только поставить под угрозу контрмеры, основанные на вакцинации, но и ввести в заблуждение диагностические подходы из-за получения ложноотрицательных результатов. Некоторые методы диагностики *in vitro*, такие как иммуноанализ и ОТ-ПЦР, могут не дать точных результатов, если мутация происходит в определенной области для связывания антител или праймеров. Поскольку дополнительные мутации появляются в S-белке, существует высокая вероятность того, что иммунологические тесты, предназначенные для обнаружения S-белка, могут быть более подвержены ложным результатам. Для эффективной диагностики вируса SARS-CoV-2 и его новых вариантов иммунологический анализ, такой как твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA/EIA) или анализ бокового потока (LFA), можно было бы перепроектировать на основе поликлональных антител вместо

моноклональных антител и работать после распознавания нескольких эпитопов на вирусе [9].

Основываясь на доступных данных секвенирования, многие новые варианты полностью не охарактеризованы, и их влияние на скорость передачи или уклонение от иммунитета не изучено. Изучение постоянно обновляющихся новых вариантов чрезвычайно важно для серологического надзора и филогенетического анализа с целью постоянного наблюдения за тенденцией инфекции в популяции и оценки потенциального воздействия эпидемиологических или эволюционных процессов в формировании вирусной филогении. Неудачи современных диагностических подходов в отношении вновь возникающих вариантов SARS-CoV-2 также являются важной темой для беспокойства, которую необходимо будет постоянно контролировать в последующие годы, поскольку мутации могут быстро стать преобладающими в новых вариантах при естественном отборе или для лучшей адаптации в организме хозяина и могут привести к более опасным волнам COVID-19. Необходимо разработать многоцелевую стратегию и внедрить ее в практику для минимизации воздействия SARS-CoV-2 на иммунную систему хозяина или на качество диагностических тестов. С иницированием и успешным обновлением программ вакцинации в разных странах эффективность вакцин против новых вариантов SARS-CoV-2 вызывает озабоченность, поскольку постоянно наблюдались случаи снижения эффективности против нескольких вариантов. Поскольку разработка вакцин занимает много времени, модернизация имеющихся вакцин также может рассматриваться как реальная альтернатива. Для обеспечения эффективности вакцин против новых вариантов бустерные дозы или оптимизация оригинальных вакцин с обновленным S-белком также могут быть рассмотрены после детальной оценки качества и испытания на безопасность.

SARS-CoV-2 с высокой вероятностью мутирует и эволюционирует в сторону усиления его инфекционности и трансмиссивности, создавая серьезные риски накопления и доминирования иммунологически актуальных мутаций в разных линиях в ближайшем будущем. Накопление одиночных или множественных мутаций в интерфайсе RBD-ACE2 может привести к более смертоносным волнам COVID-19 [105]. Тщательный осмотр остатков горячих точек, геном-

ная эпидемиология, эволюционная история и селективное давление могут помочь предсказать появление новых мутаций. Выработка резистентности к лекарствам для обхода иммунитета хозяина также может возникнуть, и крайне важно планировать решение для нее заранее. Сайт-направленный мутагенез с использованием высокопроизводительных вычислительных и молекулярных инструментов может помочь предсказать возникновение новых мутаций, которые могут увеличить или уменьшить сродство к рецептору ACE2 [48, 103, 104]. Эти стратегии могут помочь в изменении имеющихся терапевтических и профилактических вмешательств, чтобы избежать межвидовой передачи, и эффективном управлении вновь возникающими волнами COVID-19.

Новые варианты изменили игру и появление вариантов с улучшенными трансмиссивностью и инфекционностью сделали текущие усилия по контролю и ситуацию с пандемией тяжелее, чем было ранее. Более тревожная ситуация, которая может возникнуть в ближайшем будущем, — это появление более адаптированных вариантов, которые будут иметь дополнительные свойства для преодоления иммунитета, полученного в результате вакцинации или перенесенной инфекции. Использование только вакцины больше не является долгосрочной гарантией победы над новыми вариантами, необходимо осуществление решительных мер общественного здравоохранения. Для максимального подавления вируса и снижения заболеваемости необходимы эффективные противовирусные препараты, улучшенная инфраструктура здравоохранения, наличие больничных коек и снабжение кислородом, создание большего количества центров тестирования на COVID, изоляция инфицированных пациентов, социальное дистанцирование и ношение масок — это потенциальные меры, которые могут уменьшить распространение SARS-CoV-2.

**Контактная информация:**

Еремин Владимир Федорович — д. м. н., профессор, зав. лабораторией диагностики трансфузионно-трансмиссивных инфекций. РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Долгиновский тракт 160, 220053, г. Минск. Сл. тел. +375 17 342-44-43.

**Участие авторов:**

Концепция и дизайн исследования: В. Ф. Е.  
Сбор и обработка материала: В. Ф. Е., Ф. Н. К.  
Написание текста: В. Ф. Е.  
Редактирование: В. Ф. Е., Ф. Н. К.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/>. Accessed 15 June 2022.
2. Korber B., Fischer W. M., Gnanakaran S. et al. Tracking changes in SARS-CoV-2 spike: evidence that D614G increases infectivity of the COVID-19 virus. *Cell*. 2020; 182: 812—27.
3. Zhang J., Cai Y., Xiao T. et al. Structural impact on SARSCoV-2 spike protein by D614G substitution. *Science*. 2021; 372: 525—30.
4. Rani P. R., Imran M., Lakshmi J. V. et al. Symptomatic reinfection of SARS-CoV-2 with spike protein variant N440K associated with immune escape. *J. Med. Virol.* 2021; 93: 4163—5.
5. Deng X., Garcia-Knight M. A., Khalid M. M. et al. Transmission, infectivity, and neutralization of a spike L452R SARSCoV-2 variant. *Cell*. 2021; 84: 3426—37.
6. Motozono C., Toyoda M., Zahradnik J. et al. An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing viral infectivity. *bioRxiv*. 2021.
7. Harvey W. T., Carabelli A. M., Jackson B. et al. SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19: 409—24. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00573-0>
8. Volz E., Hill V., McCrone J. T. et al. Evaluating the effects of SARS-CoV-2 spike mutation D614G on transmissibility and pathogenicity. *Cell*. 2021; 184: 64—75.
9. Ascoli C. A. Could mutations of SARS-CoV-2 suppress diagnostic detection? *Nat Biotechnol.* 2021; 39: 274—5.
10. Gordon D. E., Jang G. M., Bouhaddou M. et al. A SARSCoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature*. 2020; 583: 459—68.
11. Mudgal R., Nehul S., Tomar S. Prospects for mucosal vaccine: shutting the door on SARS-CoV-2. *Hum. Vaccines Immunother.* 2020; 16: 2921—31. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1805992>
12. Choudhary S., Malik Y. S., Tomar S. Identification of SARSCoV-2 cell entry inhibitors by drug repurposing using in silico structure-based virtual screening approach. *Front Immunol.* (2020; 11: 1664.
13. Bestle D., Heindl M. R., Limburg H. et al. TMPRSS2 and furin are both essential for proteolytic activation of SARS-CoV-2 in human airway cells. *Life Sci. Alliance.* 2020; 23: e202000786.
14. Chi X., Yan R., Zhang J. et al. A neutralizing human antibody binds to the N-terminal domain of the Spike protein of SARS-CoV-2. *Science*. 2020; 369: 650—5.
15. Yadav R., Chaudhary J. K., Jain N. et al (2021) Role of structural and non-structural proteins and therapeutic targets of SARSCoV-2 for COVID-19. *Cells*; 10: 821.
16. SARS-CoV-2 variant classifications and definitions. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html>. Accessed 2 June 2021.
17. Cella E., Benedetti F., Fabris S. et al. SARS-CoV-2 lineages and sub-lineages circulating worldwide: a dynamic overview. *Chemotherapy*. 2021; 66: 3—7.
18. Gonzalez-Candelas F., Shaw M.-A., Phan T. et al One year into the pandemic: short-term evolution of SARS-CoV-2 and emergence of new lineages. *Infect Genet Evol.* 2021; 92: 104869.
19. Rambaut A., Holmes E. C., O'Toole A. et al. A dynamic nomenclature proposal for SARS-CoV-2 lineages to assist genomic epidemiology. *Nat Microbiol.* 2020; 5: 1403—1407.
20. O'Toole A., Pybus O. G., Abram M. E. et al. Pango lineage designation and assignment using SARS-CoV-2 spike gene nucleotide sequences. *bioRxiv*. 2021.
21. Statement of Nomenclature Rules—Pango Network. <https://www.pango.network/the-pango-nomenclature-system/statement-of-nomenclature-rules/>. Accessed 23 June 2021.
22. Tracking SARS-CoV-2 variants. <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/>. Accessed 22 June 2021.
23. Tregoning J. S., Flight K. E., Higham S. L. et al. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21: 626—36.
24. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process. 2021. [https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status\\_COVID\\_VAX\\_23April2021.pdf](https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_23April2021.pdf). Accessed 13 Dec 2021.
25. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature*. 2020; 586: 516—27.
26. Collier D. A., De Marco A., Ferreira I. A.T. M. et al. Sensitivity of SARS-CoV-2 B.1.1.7 to mRNA vaccine-elicited antibodies. *Nature*. 2021; 593: 136—41.
27. Coronavirus (COVID-19) update: FDA authorizes monoclonal antibodies for treatment of COVID-19 | FDA. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-covid19>. Accessed 20 June 2021.
28. Plante J. A., Liu Y., Liu J. et al. Spike mutation D614G alters SARS-CoV-2 fitness. *Nature*. 2021; 592: 116—21.
29. Weissman D., Alameh M.-G., de Silva T. et al. D614G spike mutation increases SARS CoV-2 susceptibility to neutralization. *Cell Host Microbe*. 2021; 29: 23—31.
30. Yurkovetskiy L., Wang X., Pascal K. E. et al. Structural and functional analysis of the D614G SARS-CoV-2 spike protein variant. *Cell*. 2020; 183: 739—51.
31. Isabel S., Graca-Miraglia L., Gutierrez J. M. et al. Evolutionary and structural analyses of SARS-CoV-2 D614G spike protein mutation now documented worldwide. *Sci. Rep.* 2020; 10: 14031.
32. Jackson C. B., Zhang L., Farzan M., Choe H. Functional importance of the D614G mutation in the SARS-CoV-2 spike protein. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2021; 538: 108—15.
33. Dearlove B., Lewitus E., Bai H. et al. A SARS-CoV-2 vaccine candidate would likely match all currently circulating variants. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2020; 117: 23652—62.
34. McAuley A. J., Kuiper M. J., Durr P. A. et al. Experimental and in silico evidence suggests vaccines are unlikely to be affected by D614G mutation in SARS-CoV-2 spike protein. *Npj Vaccines*. 2020; 5: 96.
35. Thomson E. C., Rosen L. E., Shepherd J. G. et al. Circulating SARS-CoV-2 spike N439K variants maintain fitness while evading antibody-mediated immunity. *Cell*. 2021; 184: 1171—87.
36. Tandel D., Gupta D., Sah V., Harinivas Harshan K. N440K variant of SARS-CoV-2 has higher infectious fitness. *bioRxiv*. 2021.
37. Singh J., Ehtesham N. Z., Rahman S. A., Hasnain S. E. Structure-function investigation of a new VUI-202012/01 SARSCoV-2 variant. *bioRxiv*. 2021.
38. Weisblum Y., Schmidt F., Zhang F. et al. Escape from neutralizing antibodies by SARS-CoV-2 spike protein variants. *Elife*. 2020.

39. Hofmann M., Zhang L., Kruger N. et al. SARS-CoV-2 mutations acquired in mink reduce antibody-mediated neutralization. *Cell Rep.* 2021.
40. Van Dorp L., Tan C. C. S., Lam S. D. et al. Recurrent mutations in SARS-CoV-2 genomes isolated from mink point to rapid hostadaptation. *bioRxiv.* 2020.
41. Grabowski F., Preibisch G., Gizinski S. et al. SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 has about twofold replicative advantage and acquires concerning mutations. *Viruses.* 2021; 13: 392.
42. Bartolini B., Rueca M., Gruber C. E. M. et al. The newly introduced SARS-CoV-2 variant A222V is rapidly spreading in Lazio region, Italy. *medRxiv.* 2020.
43. Hodcroft E. B., Zuber M., Nadeau S. et al. Emergence and spread of a SARS-CoV-2 variant through Europe in the summer of 2020. *medRxiv.* 2020.
44. Fournier P.-E., Colson P., Levasseur A. et al. Emergence and outcomes of the SARS-CoV-2 'Marseille-4' variant. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 106: 228—36.
45. Copin R., Baum A., Wloga E. et al. The monoclonal antibody combination REGEN-COV protects against SARS-CoV-2 mutational escape in preclinical and human studies. *Cell.* 2021; 184: 3949—61.
46. Chakraborty S. Evolutionary and structural analysis elucidates mutations on SARS-CoV2 spike protein with altered human ACE2 binding affinity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021; 534: 374—380.
47. Koenig P.-A., Das H., Liu H. et al. Structure-guided multivalent nanobodies block SARS-CoV-2 infection and suppress mutational escape. *Science.* 2021; 371: eabe6230.
48. Greaney A. J., Starr T. N., Gilchuk P. et al. Complete mapping of mutations to the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain that escape antibody recognition. *Cell Host Microbe.* 2021; 29: 44—57.
49. Starr T. N., Greaney A. J., Dingens A. S., Bloom J. D. Complete map of SARS-CoV-2 RBD mutations that escape the monoclonal antibody LY-CoV555 and its cocktail with LY-CoV016. *Cell Rep. Med.* 2021; 2: 100255.
50. Galloway S. E., Paul P., MacCannell D. R. et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage — United States, december 29, 2020 — january 12, 2021. *MMWR.* 2021; 70: 95—9.
51. CoVariants. <https://covariants.org/variants>. Accessed 3 July 2021.
52. Gupta R. K. Will SARS-CoV-2 variants of concern affect the promise of vaccines? *Nat. Rev. Immunol.* 2021; 21: 340—1.
53. McCallum M., De Marco A., Lempp F. A. et al. N-terminal domain antigenic mapping reveals a site of vulnerability for SARS-CoV-2. *Cell.* 2021; 184: 2332—47.
54. Starr T. N., Greaney A. J., Hilton S. K. et al. Deep MUTATIONAL scanning of SARS-CoV-2 receptor binding domain reveals constraints on folding and ACE2 binding. *Cell.* 2020; 182: 1295—1310.
55. Graham M. S., Sudre C. H., May A. et al. The effect of SARS-CoV-2 variant B.1.1.7 on symptomatology, re-infection and transmissibility. *medRxiv.* 2021.
56. Davies N. G., Jarvis C. I., van Zandvoort K. et al. Increased mortality in community-tested cases of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7. *Nature.* 2021; 593: 270—4.
57. Davies N. G., Abbott S., Barnard R. C. et al. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science.* 2021; 372: eabg3055.
58. Wu K., Werner A. P., Moliva J. I. et al. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv.* 2021.
59. Supasa P., Zhou D., Dejnirattisai W. et al. Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B.1.1.7 variant by convalescent and vaccine sera. *Cell.* 2021; 184: 2201—11.
60. Pinto D., Park Y.-J., Beltramello M. et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARSCoV antibody. *Nature.* 2020; 583: 290—5.
61. Ku Z., Xie X., Hinton P. R. et al. Nasal delivery of an IgM offers broad protection from SARS-CoV-2 variants. *Nature.* 2021; 595(7869): 718—23.
62. Tarke A., Sidney J., Methot N. et al. Negligible impact of SARS-CoV-2 variants on CD4+ and CD8+ T cell reactivity in COVID-19 exposed donors and vaccinees. *bioRxiv.* 2021.
63. McCallum M., Bassi J., De Marco A. et al. SARS-CoV-2 immune evasion by variant B.1.427/B.1.429. *bioRxiv.* 2021.
64. Copin R., Baum A., Wloga E. et al. In vitro and in vivo preclinical studies predict REGEN-COV protection against emergence of viral escape in humans. *bioRxiv.* 2021.
65. Baum A., Kyratsous C. A. SARS-CoV-2 spike therapeutic antibodies in the age of variants. *J. Exp. Med.* 2021; 218(5): e20210198.
66. Westendorf K., Zentelis S., Foster D. et al. LY-CoV1404 potently neutralizes SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv.* 2021.
67. Martinez D. R., Schaefer A., Gobeil S. et al. A broadly neutralizing antibody protects against SARS-CoV, pre-emergent bat CoVs, and SARS-CoV-2 variants in mice. *bioRxiv.* 2021.
68. Cele S., Gazy I., Jackson L. et al. Escape of SARS-CoV-2 501Y.V2 from neutralization by convalescent plasma. *Nature.* 2021; 593: 142—6.
69. Li Q., Nie J., Wu J. et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 variants lack higher infectivity but do have immune escape. *Cell.* 2021; 184: 2362—71.
70. Tegally H., Wilkinson E., Giovanetti M. et al. Detection of a SARS-CoV-2 variant of concern in South Africa. *Nature.* 2021; 592: 438—43.
71. Tang J. W., Toovey O. T. R., Harvey K. N., Hui D. D. Introduction of the South African SARS-CoV-2 variant 501Y.V2 into the UK. *J. Infect.* 2021; 82: e8—e10.
72. Wibmer C. K., Ayres F., Hermanus T. et al. SARS-CoV-2 501Y.V2 escapes neutralization by South African COVID-19 donor plasma. *Nat. Med.* 2021; 27: 622—5.
73. Zhou D., Dejnirattisai W., Supasa P. et al. Evidence of escape of SARS-CoV-2 variant B.1.351 from natural and vaccine-induced sera. *Cell.* 2021; 184: 2348—61.
74. Huang B., Dai L., Wang H. et al. Serum sample neutralisation of BBIBP-CorV and ZF2001 vaccines to SARS-CoV-2 501Y.V2. *Lancet Microbe.* 2021; 2(7): e285.
75. Naveca F., da Costa C., Nascimento V. et al. Three SARSCoV-2 reinfection cases by the new variant of concern (VOC) P.1/501Y.V3. *Res. Sq.* 2021.
76. Li M., Lou F., Fan H. SARS-CoV-2 variants: a new challenge to convalescent serum and mRNA vaccine neutralization efficiency. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2021; 6: 151.
77. Faria N. R., Mellan T. A., Whittaker C. et al. Genomics and epidemiology of the P.1 SARS-CoV-2 lineage in Manaus, Brazil. *Science.* 2021; 372: 815—21.
78. De Souza W. M., Amorim M. R., Sesti-Costa R. et al. Levels of SARS-CoV-2 lineage P.1 neutralization by antibodies elicited after natural infection and vaccination. *SSRN Electron. J.* 2021.



79. Hofmann M., Arora P., Grob R. et al. SARS-CoV-2 variants B.1.351 and P.1 escape from neutralizing antibodies. *Cell*. 2021; 184: 2384—93.
80. Vaidyanathan G. Coronavirus variants are spreading in India — what scientists know so far. *Nature*. 2021; 593: 321—2.
81. Cherian S., Potdar V., Jadhav S. et al. Convergent evolution of SARS-CoV-2 spike mutations, L452R, E484Q and P681R, in the second wave of COVID-19 in Maharashtra, India. *bioRxiv*. 2021.
82. Kannan S. R., Spratt A. N., Cohen A. R. et al. Evolutionary analysis of the Delta and Delta Plus variants of the SARSCoV-2 viruses. *J. Autoimmun.* 2021; 124: 102715.
83. Planas D., Veyer D., Baidaliuk A. et al. Reduced sensitivity of infectious SARS-CoV-2 variant B.1.617.2 to monoclonal antibodies and sera from convalescent and vaccinated individuals. *bioRxiv*. 2021.
84. Saito A., Irie T., Suzuki R. et al. SARS-CoV-2 spike P681R mutation, a hallmark of the Delta variant, enhances viral fusogenicity and pathogenicity. *BioRxiv*. 2021.
85. Mlcochova P., Kemp S., Dhar M. S. et al. SARS-CoV-2 B.1.617.2 Delta variant replication and immune evasion. *Nature*. 2021; 599(7883): 114—9.
86. Behrens G. M., Cossmann A., Stankov M. V. et al. SARSCoV-2 Delta variant neutralisation after heterologous ChAdOx1-S/BNT162b2 vaccination. *Lancet (London, Eng.)*. 2021; 398: 1041—2.
87. Hammerschmidt S. I., Bosnjak B., Bernhardt G. et al. Neutralization of the SARS-CoV-2 Delta variant after heterologous and homologous BNT162b2 or ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *Cell Mol. Immunol.* 2021; 18: 2455—6.
88. Sapkal G. N., Yadav P. D., Sahay R. R. et al. Neutralization of Delta variant with sera of Covishield™ vaccinees and COVID19 recovered vaccinated individuals. *J. Travel Med.* 2021; 28(7): taab119. doi: 10.1093/jtm/taab119.
89. Hofmann M., Hofmann-Winkler H., Kruger N. et al. (2021) SARS-CoV-2 variant B.1.617 is resistant to Bamlanivimab and evades antibodies induced by infection and vaccination. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2021.05.04.442663>.
90. Yadav P. D., Sapkal G. N., Abraham P. et al. Neutralization of variant under investigation B.10617 with sera of BBV152 vaccinees. *bioRxiv*. 2021.
91. Lasek-Nesselquist E., Lapierre P., Schneider E. et al. The localized rise of a B.1.526 SARS-CoV-2 variant containing an E484K mutation in New York State. *medRxiv*. 2021.
92. Annavajhala M. K., Mohri H., Wang P. et al. A novel and expanding SARS-CoV-2 variant, B.1.526, identified in New York. *medRxiv*. 2021.
93. Zahradnik J., Marciano S., Shemesh M. et al. SARSCoV-2 RBD in vitro evolution follows contagious mutation spread, yet generates an able infection inhibitor. *bioRxiv*. 2021.
94. Thompson C. N., Hughes S., Ngai S. et al. Rapid emergence and epidemiologic characteristics of the SARS-CoV-2 B.1.526 variant — New York City, New York, January 1 — April 5, 2021. *MMWR*. 2021; 70: 712—6.
95. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England, technical briefing 7. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/972247/Variants\\_of\\_Concern\\_VOC\\_Technical\\_Briefing\\_7\\_England.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/972247/Variants_of_Concern_VOC_Technical_Briefing_7_England.pdf). Accessed 3 June 2021.
96. Zhou H., Costa B. M., Samanovic M. I. et al. B.1.526 SARS-CoV-2 variants identified in New York City are neutralized by vaccine-elicited and therapeutic monoclonal antibodies. *bioRxiv*. 2021.
97. Araf Y., Akter F., Tang Y. D. et al. Omicron variant of SARSCoV2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID19 vaccines. *J. Med. Virol.* 2022; 94: 1825—32;
98. Kuzmina A., Khalaila Y., Voloshin O. et al. SARS-CoV-2 spike variants exhibit differential infectivity and neutralization resistance to convalescent or post-vaccination sera. *Cell Host Microbe*. 2021; 29: 522—8.
99. The coronavirus is mutating — but what determines how quickly? <https://www.nationalgeographic.com/science/article/the-coronavirus-is-mutating-but-what-determines-how-quickly>. Accessed 2 Oct 2021.
100. Banerjee A., Mossman K., Grandvaux N. Molecular determinants of SARS-CoV-2 variants. *Trends Microbiol.* 2021; 29: 871—3.
101. Ozono S., Zhang Y., Ode H. et al. SARS-CoV-2 D614G spike mutation increases entry efficiency with enhanced ACE2-binding affinity. *Nat Commun.* 2021; 12: 848.
102. Burioni R., Topol E. J. Assessing the human immune response to SARS-CoV-2 variants. *Nat Med*. 2021; 27: 571—2.
103. Padhi A. K., Tripathi T. Can SARS-CoV-2 accumulate mutations in the S-protein to increase pathogenicity? *ACS Pharmacol. Transl. Sci.* 2020; 3: 1023—6.
104. Greaney A. J., Starr T. N., Barnes C. O. et al. Mapping mutations to the SARS-CoV-2 RBD that escape binding by different A. Dubey et al. 13 classes of antibodies. *Nat. Commun.* 2021; 12: 4196.
105. Focosi D., Maggi F. Neutralising antibody escape of SARS-CoV-2 spike protein: risk assessment for antibody-based Covid-19 therapeutics and vaccines. *Rev. Med. Virol.* 2021. 31(6): e2231.

Поступила 17.06.2022.

Принята к печати 30.09.2022.



В. В. СУЩЕВИЧ, А. А. ЛИНКЕВИЧ

## ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ К ВИРУСУ SARS-COV-2 В РАМКАХ ТЕОРИИ САМОРЕГУЛЯЦИИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Минская областная клиническая больница, Минск, Беларусь

*Представлен обзор о развитии эпидемии, вызванной SARS-CoV-2, в рамках теории саморегуляции эпидемического процесса, индуцирование появления вирусов-мутантов гетерогенностью популяции «вирус — население», фазы развития эпидемического процесса и невозможность создания популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 в современных социальных и эпидемиологических условиях.*

**Ключевые слова:** SARS-CoV-2, теория саморегуляции эпидемического процесса, гетерогенность популяции, популяционный иммунитет.

*A review on the development of the epidemic caused by SARS-CoV-2 within the framework of the theory of self-regulation of the epidemic process, induction of the appearance of mutant viruses by the heterogeneity of the “virus — population” population, the phases of the development of the epidemic process and the impossibility of creating population immunity to SARS-CoV-2 in modern social and epidemiological conditions are presented.*

**Key words:** SARS-CoV-2, theory of self-regulation of the epidemic process, population heterogeneity, population immunity.

HEALTHCARE. 2022; 12: 42—51.

**POPULATION IMMUNITY TO THE SARS-CoV-2 VIRUS IN THE FRAMEWORK OF THE THEORY OF SELF-REGULATION OF THE EPIDEMIC PROCESS.**

V. V. Sushchevich, A. A. Linkevich

Возникновение инфекционного процесса и его развитие до уровня эпидемии/пандемии определяется эпидемиологическими законами жизнедеятельности возбудителя и гетерогенности популяции восприимчивого контингента, включая многофакторный эпидемиологический риск и динамику развития эпидемического процесса, контагиозность возбудителя и его свойства иммуногенности, характеристики восприимчивой популяции и этапы формирования иммунной прослойки.

COVID-19 — новая инфекция. Однако возбудитель пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19) известен ученым с 1965 г., когда впервые был изолирован штамм зооантропонозного коронавируса от больного ОРВИ и сформировано семейство (*Coronaviridae*), включающее 46 видов РНК-вирусов, объединенных в 2 подсемейства [1]. До 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих ОРВИ легкой степени клинического проявления. Впервые в период с 2002 по 2004 г. коронавирус SARS-CoV из рода *Betacoronavirus* (резервуар — летучие мыши) стал причиной развития эпидемии — атипичной пневмонии (ТОРС), далее в течение

20 лет в мире регистрировался ряд коронавирусных эпидемий [2]:

— вирус SARS-CoV, возбудитель атипичной пневмонии, первый случай заболевания был зарегистрирован в 2002 г. (подтверждены 774 случая смерти в 37 странах мира). С 2004 г. новых случаев атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрировано;

— вирус MERS-CoV, возбудитель ближневосточного респираторного синдрома и эпидемии 2012 г. (род *Betacoronavirus*, резервуар — верблюды) — на Аравийском полуострове (82,0 % случаев в Саудовской Аравии) с вовлечением 23 стран. До 2021 г. зарегистрировано более 5000 случаев и 912 летальных исходов. В настоящий момент MERS-CoV продолжает циркулировать в популяции людей;

— вирус SARS-CoV-2, ответственный за пандемию пневмонии нового типа в 2019—2022 гг. (род *Betacoronavirus*, подрод *Sarbecovirus*). Исходный штамм, выделенный в Ухане в декабре 2019 г., является референсным геномом. Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает 1000 генетических линий. Большинство зарегистрированных мутаций не имеют эпидемического значения.

Исходя из распространенности и биологических свойств (контагиозность, патогенность, отношение к нейтрализующей активности антител) ВОЗ выделяет варианты, вызывающие озабоченность (VOC), и варианты, вызывающие интерес (VOI).

Варианты эта, лямбда и мю отнесены к группе VOI (табл. 1), остальные — к группе VOC («вызывающий озабоченность»).

В январе 2022 г. в ЮАР обнаружен новый коронавирус NeoCov у летучих мышей. Он является родственным возбудителю MERS со степенью вирулентности, близкой к SARS-CoV-2. Ареолом обитания на данный момент являются летучие мыши [3]. Влияние на организм человека изучается.

**Популяционный иммунитет.** Именно высокая доля популяционного иммунитета является барьером к развитию эпидемии в отдельно взятых странах так и пандемии в целом. Чиновники министерств здравоохранения ряда стран заявляли о необходимости привить 70,0 % населения для прерывания распространения SARS-CoV-2 [5, 6].

Математические модели на основе законов эпидемиологии позволяют определить динамику развития эпидемического процесса, также и модель иммунитета, которая должна защищать население от новой инфекции [7, 8].

Значимый критерий — базовое репродуктивное число ( $R_0$ ) инфекционных заболеваний (табл. 2): количество людей, которые будут заражены в полностью не иммунизированном окружении при отсутствии противоэпидемических мер [9].

Декларируемое обоснование доли вакцинированного населения 70,0 % для достижения популяционного иммунитета базируется на расчетах P. Fine и соавт.: «ожидаемая совокупная заболеваемость равна 0, если охват привитых поддерживается выше  $VC = 1-1/R_0 = 67,0\%$ » [10], то есть выполняется требование для популяции  $R_0 < 1$ . Однако в переносе данных выводов на формирование популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 не учтены важные моменты, которые приведены у P. Fine: «Пороговый уровень популяционного иммунитета (67,0 %) обеспечивает защиту популяции от эпидемии, если  $R_0=3$  и наличие 100,0 % эффективной

Таблица 1

**Характеристика генетических линий SARS-CoV-2 [4]**

Наименование (ВОЗ)	Линия (PANGO)	Первое обнаружение	Значимые мутации	Клинические изменения	
				трансмиссивность, %	летальность, %
Альфа	V.1.1.7	Великобритания, 20.09.2020	N501Y V70 P681H	+29 [24—33]	+59 [44—74]
Бета	V.1.351	ЮАР, май 2020	N501Y K417N E484K	+25 [20—30]	Увеличение
Гамма	V.1.1.28	Бразилия, ноябрь 2020	K417T E484K N501Y	+38 [29—48]	+50 [20—90]
Дельта	V.1.617.2	Индия, октябрь 2020	L452R T478K P681R	+97 [76—117]	+137 [50—230]
Эпсилон	V.1.427	США, июль 2020	W152C L452R	+20 [19—24]	—
Дзета	V.1.1.28	Бразилия, ноябрь 2020	E484K	—	—
Эта	V.1.525	Великобритания, декабрь 2020	A67V H69	—	—
Тета	V.1.1.28 (P.3)	Филиппины, февраль 2021	N501Y E484K	—	—
Йота	V.1.526	США, ноябрь 2020	T95I	—	—
Каппа	V.1.617.1	Индия, декабрь 2020	L452R	—	—
Лямбда	C.37	Перу, август 2020	D253N L452Q	—	—
Мю	V.1.621	Колумбия, январь 2021	T95I	—	—
Омикрон	V.1.1.52.9	ЮАР, 08.11.2021	N501Y Q498R E484Q K417N	Повышенная	-75,0
Стелс-омикрон	BA.2	Ботсвана, Кения, ЮАР, ноябрь 2021	T19I P26S G142D	Повышенная	-75,0

Репродуктивные числа ( $R_0$ ) эпидемических инфекционных заболеваний

Заболевание	Способ передачи	$R_0$
Корь	Воздушный	12—18
Ветряная оспа	Воздушный	10—12
Эпидемический паротит	Воздушно-капельный	10—12
Краснуха	Воздушно-капельный	2—5
Коклюш	Воздушно-капельный	5,5
Натуральная оспа	Воздушно-капельный	3,5—6
Covid-19	Воздушно-капельный	1,4—5,7
Атипичная пневмония (SARS-CoV)	Воздушно-капельный	2—5
Дифтерия	Воздушно-капельный	1,7—4,3
Испанский грипп (H1N1), пандемия 1918 г.	Воздушно-капельный	1,4—2,8
Грипп (пандемичный вирус H1N1 09 — Pandemic (H1N1) 09 Virus), пандемия 2009 г.	Воздушно-капельный	1,4—1,6
Полиомиелит	Фекально-оральный	2—5
Эпидемия лихорадки Эбола в Западной Африке	Жидкости тела	1,5—1,9
Синдром приобретенного иммунного дефицита	Жидкости тела	2-5

вакцины ( $E=1,0$ )» (см. табл. 1), что не соответствует эпидемиологическим характеристикам COVID-19 ( $R_0=1,4—5,7$ ); также защита от симптоматического течения инфекции COVID-19 (эпидемиологическая эффективность) у вакцин: Gam-COVID-Vac (Sputnik V) — 91,0—91,6 %; Pfizer-BioNTech — 95,0 %; мРНК-1273 Moderna — 92,0 %; Oxford/AstraZeneca — 63,1 %; Sinovac-CoronaVac — 51,0 % [11—15].

Научные статьи в PubMed (база данных медицинских публикаций), опубликованных до 25.01.2022, отражают аналогичные или близкие к ним показатели эффективности вакцин [16].

Коэффициент  $R_0$  в последние годы получил широкое распространение в эпидемиологической характеристике инфекций, потеснив термин *индекс контагиозности* ( $I_c$ ) — долю лиц из числа восприимчивых (ранее не болевших и не привитых), которые заболели клинически выраженной формой болезни после их контакта с источником инфекции в пределах эпидемического очага. При характеристике  $I_c$  указывалось на зависимость его от вирулентности возбудителя и степени восприимчивости организма к возбудителю, которая обусловлена врожденным или приобретенным иммунитетом [17].

Однако согласно определениям это математические модели эпидемического процесса в условиях отсутствия противоэпидемических мероприятий, что на практике не встречается. Нами же рассчитывается  $R_0$ , исходя из регист-

рируемых показателей заболеваемости в рамках сложившейся эпидемической ситуации и комплекса противоэпидемических мер. Следовательно, расчетное значение  $R_0$  значительно ниже реального. Имеет место и ряд других эпидемиологических факторов, значимо влияющих на  $R_0$ .

В случае присутствия сезонного подъема или спада (что мы наблюдаем у COVID-19) количество зараженных варьирует в разные сезонные периоды года, следовательно, фиксированное значение  $R_0$  неприменимо для характеристики эпидемического процесса — важен диапазон [18, 19].

С целью учета влияния вакцинации на развитие эпидемического процесса и, следовательно, на  $R_0$  вводится коэффициент  $R$  — *эффективное репродуктивное число*, где  $R = R_0 - R_0 \times I$ , где  $I$  — доля иммунизированного населения. Если  $R_0 > 1$ , то на начальном этапе эпидемии число заболевших будет расти экспоненциально. Доля иммунного населения, которая останавливает развитие эпидемии, равна:  $I = 1 - 1/R_0$ . Но эффективность вакцин не 100,0 %, следовательно, охват вакцинацией, необходимый для предотвращения развития эпидемии SARS-CoV-2, должен быть очень высоким: 96,0—99,0 % (см. табл. 2) [20].

Ряд исследований в области доказательной медицины для прерывания эпидемии обосновывают долю привитых против вирусных

инфекций в 95,0—98,0 % случаев. Такой уровень популяционного иммунитета является основным требованием в национальных календарях профилактических прививок с целью профилактики эпидемий. Доля привитых менее 95,0 % не обеспечивает популяционного иммунитета. Рассмотрим подтверждающие факты.

В Англии снижение охвата вакцинацией до 80,0 % из-за боязни развития аутизма привело к возникновению более 1000 случаев кори в год. В США, где статус элиминации кори был достигнут в 2002 г., в 2011 г. зафиксировано 17 вспышек; 65,0 % заболевших не имели прививки против кори [21]. Также одним из индикаторов для элиминации кори ВОЗ ставит задачу: «число стран с уровнем охвата первой дозой противокоревой вакцинации  $\geq 95,0$  % на национальном уровне и  $\geq 90,0$  % во всех регионах» [22].

Для профилактики эпидемий с контактным механизмом передачи достаточно 80,0 % привитых людей, с воздушно-капельным — более 90,0 %. Однако на практике из-за генетических особенностей организма и ряда других причин не у всех людей вырабатываются напряженные титры антител, и, следовательно, с учетом доверительного интервала ( $p \pm S_p$ ) может потребоваться доля привитых не менее 95,0 %.

Отмечен интересный факт, что в обществе с относительно высокой долей непривитых людей риски заразиться высоки даже у привитых [23], что обусловлено гетерогенностью популяций «возбудитель — население». Появлению коллективного иммунитета могут также препятствовать: антигенный дрейф (мутации); завоз вирусов из других стран с иной антигенной структурой; высокий удельный вес непривитых; большая доля людей, у которых нет антител или их титр является низким; а также активность антипрививочного движения.

Однако даже при достижении коллективного иммунитета против какого-либо заболевания, как показывает практика, инфекция не исчезает. Единственным элиминированным заболеванием благодаря коллективному иммунитету является натуральная оспа (*Variola vera*), что было достигнуто благодаря массовой вакцинации.

В заявлении научной комиссии по COVID-19 журнала «Lancet» (п. 9, раздел 2), которая обобщила результаты исследований, говорится: «Если приобретенный иммунитет от перенесенной инфекции утрачивается по прошествии времени, нескольких месяцев или лет, то иммуни-

тет популяции также будет иметь ограниченные рамки» [24].

Научные данные по этому вопросу довольно противоречивы. Ряд авторов обнадеживают результатами исследований, что у выздоровевших после вспышки «первого» SARS-CoV в 2002—2003 гг. сохраняются клетки памяти, которые реагируют на белки этого вируса даже спустя 17 лет [25]. SARS-CoV-2 и SARS-CoV — это разные вирусы, но тем не менее родственные, из одного семейства.

В ряде публикаций (PubMed) указано, что риск реинфекции снизился на 80,5—100,0 % среди тех, кто перенес коронавирусную инфекцию; 0,7 % заразились повторно из популяции 9119 человек с COVID-19 (период 01.12.2019—13.11.2020). По данным австрийских исследователей, частота реинфекции составляла 5 на 14 840 (0,03 %) человек [26].

Авторам известно о 6 (0,84 %) случаях в 2021 г. повторной заболеваемости через 4—6 мес от перенесенного заболевания с типичными клиническими проявлениями средней степени тяжести в популяции переболевших численностью 712 человек, 1 из них — трижды.

#### **Формирование активного иммунитета к SARS-CoV-2**

Численность населения планеты на 01.01.2022 составила 7 939 797 941 человек. Количество переболевших COVID-19 в мире, по данным университета Дж. Хопкинса, на 01.01.2022 составило 289 928 718 человек, то есть удельный вес переболевших на планете составил  $3,65 \pm 2,0 \times 10^{-4}$  %. Очевидно, что данная доля переболевших даже по сравнению с рекомендуемым удельным весом резистентных к SARS-CoV-2 в 70,0 % случаев является крайне низкой и не может обеспечить иммунный барьер для населения земного шара. После заражения SARS-CoV-2 на 01.01.2022 в мире скончались 5 440 837 человек [27]. По данным портала Worldometer (<https://www.worldometers.info/ru/>), который специализируется на статистике по важнейшим мировым событиям, коэффициент смертности населения планеты на 01.01.2022 составил 0,07 %.

Данные критерии характеризуют общемировую тенденцию развития эпидемического процесса и являются тем эпидемическим прессом для SARS-CoV-2, который формирует барьер для распространения патогенного вируса и одновременно стимулом к генетической изменчивости.

Известно, что именно люди с ослабленным иммунитетом (получающие иммуносупрессивную терапию и пациенты с иммунодефицитом, а также с эндокринной патологией) являются тем «полигоном», на котором формируется генетическая изменчивость вируса [28]. Следовательно, именно эта когорта людей является скрытым и длительно функционирующим источником SARS-CoV-2 и резервуаром для последующего появления новых штаммов с потенциалом уклонения от сформированного популяционного иммунитета.

Группа ученых NIAID (США) описала случай у 71-летней женщины с хроническим лимфоцитарным лейкозом, которая в течение 70 сут являлась источником SARS-CoV-2. Аналогичные случаи описаны британскими учеными (61 сут); выделение SARS-CoV-2 у женщины с хронической лимфолейкемией (70 сут); геномной и субгеномной РНК (105 сут) после первоначально диагноза и также до 162 сут [29, 30].

Х. Хасслер поднимает важный вопрос, который решает судьбу популяционного иммунитета: «Какое время после заражения SARS-CoV-2 сохраняется иммунитет, прежде чем человек станет уязвимым для повторного заражения» [31].

Профессор Дж. П. Таунсенд и соавт. на основании математического моделирования утверждают, что повторное инфицирование SARS-CoV-2 в эндемичных условиях, наиболее вероятно, происходит в период от 3 мес до 5,1 года (в прогнозных значениях), после пикового значения антител, со средним значением 16 мес. Иммунная защита от SARS-CoV-2

составляет менее половины продолжительности, выявленной для других эпидемических коронавирусов, циркулирующих среди людей (95-й процентиль: от 15 мес до 10 лет для HCoV-OC43; от 31 мес до 12 лет для HCoV-NL63; от 16 мес до 12 лет для HCoV-229E; от 4 мес до 6 лет для SARS-CoV; для MERS-CoV не имели достоверных значений) [32].

### Формирование поствакцинного иммунитета

Данный вид иммунитета к SARS-CoV-2 формируется посредством ряда вакцин. На 01.01.2021 полный курс вакцинации в мире прошли 3 895 183 292 (49,9 %) человека. По данным ВОЗ, в мире введено более 7 млрд доз вакцины, но более 70,0 % от этого количества получили только 10 стран [33].

То есть ВОЗ признает, что создать в масштабах мира популяционный иммунитет не представляется возможным как из-за нехватки вакцин, так и из-за иных социально-экономических проблем.

Нельзя признать позитивным успехом борьбу с SARS-CoV-2 и в странах, благополучных по доступу к вакцинам. США, Израиль, страны ЕС, Россия являются лидерами по уровню заболеваемости. Доля привитых людей в странах-лидерах приведена в табл. 3.

### Саморегуляция паразитарных систем — путь к элиминации SARS-CoV-2

Теория саморегуляции эпидемического процесса (теория саморегуляции паразитарных систем) была сформулирована российским

Таблица 3

#### Эпидемиологические показатели по странам, ранжированным по доле привитых (на 01.02.2021)

Страна	Доля привитых, %	Заболеваемость		Плотность населения на 1 км <sup>2</sup>	Летальность*
		абс.	на 100 000 населения		
Китай	87,33	118 470	8,16	151,3	4,1
Франция	75,98	15 715 329	23880,95	119,8	0,8
Италия	75,53	9 418 256	15543,19	201,1	1,5
Швеция	73,00	1 741 710	17008,16	22,7	0,9
Германия	73,21	8 502 132	10150,9	234,6	1,4
Израиль	66,81	2 103 938	23682,23	402,6	0,4
Россия	64,41	10 754 905	7365,03	8,5	3,0
США	63,93	69 308 111	20678,41	34,8	1,2
Польша	56,73	4 406 553	11632,35	121,2	2,3
Индия	49,17	38 566 027	2737,02	428,7	1,3
Беларусь	39,28	721 103	7628,77	45,5	0,8
Украина	36,80	3 870 370	8890,5	75,5	2,5

\* — коэффициенты летальности не являются объективными ввиду разного подхода к статистическому учету умерших с основными и дополнительными диагнозами В34.2, В97.2 (МКБ-10).

эпидемиологом В. Д. Беляковым в 70—80-е гг. XX века как механизм внутренней регуляции развития динамики эпидемического процесса [34].

В теории выделены четыре положения, формирующие данный механизм:

- гено- и фенотипическая гетерогенность популяций паразита и хозяина (возбудитель — население) по признакам отношения друг к другу;
- взаимообусловленная изменчивость биологических свойств взаимодействующих популяций;
- фазовая самоперестройка популяций паразита и хозяина (возбудитель — население), определяющая неравномерность развития эпидемического процесса;
- регулирующая роль социальных и природных условий в фазовых преобразованиях эпидемического процесса.

Рассмотрим положения теории саморегуляции эпидемического процесса.

**Гено- и фенотипическая гетерогенность популяций паразита и хозяина (возбудитель — население) по признакам отношения друг к другу.** Результат взаимодействия системы «паразит — хозяин» («возбудитель — население») на популяционном уровне обуславливается наиболее значимыми свойствами: вирулентностью возбудителя и восприимчивостью населения. При этом популяция возбудителя неоднородна по вирулентности, а популяция населения — по восприимчивости/резистентности.

Причиной популяционной гетерогенности возбудителя является потенцирующее влияние друг на друга трех основных особенностей:

- 1) массивность и плотность популяции микроорганизмов и, как следствие, внутри- и межвидовой контакт;
- 2) постоянное возникновение мутаций;
- 3) дисфункция систем репарации (механизмов восстановления) возникающих мутаций, в то же время именно этот механизм обеспечивает эволюцию возбудителя.

Более того, именно популяционная гетерогенность в комплексе с мутационным процессом и естественным отбором лежат в основе адаптационной изменчивости возбудителя, которая фенотипически выражается в целом ряде свойств микроорганизмов, например в их способности приобретать резистентность к дезинфектантам и антибиотикам, а также изменять вирулентность, как следствие — изменение инфицирующей дозы и формирование домини-

рующего штамма с иными морфофункциональными свойствами.

SARS-CoV-2 в рамках жизнедеятельности, как и все РНКовые вирусы, активно накапливает нуклеотидные мутации, что приводит к образованию отдельных вирусных линий. Появление мутаций является ожидаемым, и большинство из них не оказывает влияния на морфофункциональные свойства вируса, однако ряд из них могут приводить к фенотипическим изменениям.

ВОЗ в соответствии с уровнями воздействия на популяцию населения новых вариантов SARS-CoV-2 на 01.01.2022 выделяет VOI (7 вариантов) и VOC (4 варианта).

Очевидно, по мере эволюции вируса будет рождаться разнонаправленная по вирулентности гено- и фенотипически гетерогенная популяция SARS-CoV-2. Глобальный геномный надзор за мутационной активностью является важным. Результаты геномной эпидемиологии используются для обоснования национальных и глобальных решений.

Гетерогенность популяции восприимчивого контингента/населения к инфекционным заболеваниям обусловлена:

- полиморфизмом генов, детерминирующих наследственные особенности иммунной системы;
- фенотипическим разнообразием, связанным с пребыванием в разных природно-социальных условиях;
- воздействием факторов, влияющих на функциональное состояние иммунной системы, а также на формирование и напряженность специфического иммунитета (в том числе поствакцинального).

**Взаимообусловленная изменчивость биологических свойств взаимодействующих популяций возбудителя и населения.** В ходе взаимодействия системы «возбудитель — человек» под влиянием внешних факторов и антагонистического взаимодействия возбудитель изменяет уровень вирулентности, а человек (население) — уровень восприимчивости/резистентности.

С целью анализа эволюции генома, построения филогенетических карт, мониторинга гетерогенности популяции SARS-CoV-2 ВОЗ сотрудничает с глобальной сетью экспертных лабораторий в разных странах мира — GISAID (информационная база данных по нуклеотидным последовательностям геномов вируса).

По данным генотипирования самым существенным и устойчивым изменением в геномах SARS-CoV-2 являются связанные единичные мутации в генах ORF1b (P314L) и S (D614G). Генетическая последовательность WIV04/2019, вероятно, является исходным штаммом, известным как «генетическая последовательность ноль» [35]. Замена в гене S (D614G) ассоциируется со снижением вирулентности штаммов SARS-CoV-2. Влияние мутации в гене ORF1b (P314L) на фенотипические свойства SARS-CoV-2 изучены недостаточно. Мутации P314L и D614G тесно связаны, и только их совместное присутствие в геноме дает преимущество в распространении данным штаммам. Анализ эпидемиологических данных свидетельствует о том, что распространение новых геновариантов SARS-CoV-2 связано с их биологическими свойствами, облегчающими передачу на популяционном уровне, при этом снижение летальности может отражать не только прогресс в методах лечения, но и ослабление вирулентности вируса. Чему подтверждение геновариант SARS-CoV-2 — омикрон (B.1.1.529), потомок SARS-CoV-2 — B.1.1 [36]. Данный штамм имеет много необычных особенностей. Часть мутаций (их более 30 в спайковом белке) похожа на мутации дельта- и бета-штаммов, однако, по данным на конец ноября 2021 г., не были выявлены штаммы с промежуточными мутациями, которые обычно происходят при эволюции «дикого» вируса. Отсутствие промежуточных мутаций вируса в популяции необычно и оказалось неожиданным для вирусологов. Омикрон настолько отличается от миллионов геномов SARS-CoV-2, которые были опубликованы, что определить его ближайшего родственника невозможно, говорит Э. Ходкрофт, вирусолог Бернского университета [37].

Регистрируемый потенциал распространения на фоне снижения вирулентности, вероятно, является основной формой адаптации нового штамма SARS-CoV-2 (омикрон) к человеческой популяции и будет продолжаться в дальнейшем в виде его интеграции в структуру сезонных возбудителей ОРВИ. С эпидемиологической точки зрения и с учетом клинических проявлений коронавирусной инфекции, вызванной Omicron, данный штамм, невзирая на его природное происхождение, теоретически можно отнести к категории вакцинных.

**Фазовая самоперестройка популяций паразита и хозяина (возбудитель — население), определяющая неравномерность развития эпидемического процесса.** Изменение свойств взаимодействующей системы «возбудитель — население» носит динамичный и фазовый характер (рисунок), что объясняет неравномерность проявлений эпидемического процесса в отдельных территориальных, социальных и возрастных группах населения. В жизненном цикле популяции возбудителя в рамках теории саморегуляции выделяют четыре фазы:

- 1) резервации;
- 2) эпидемического преобразования;
- 3) эпидемического распространения;
- 4) резервационного преобразования.

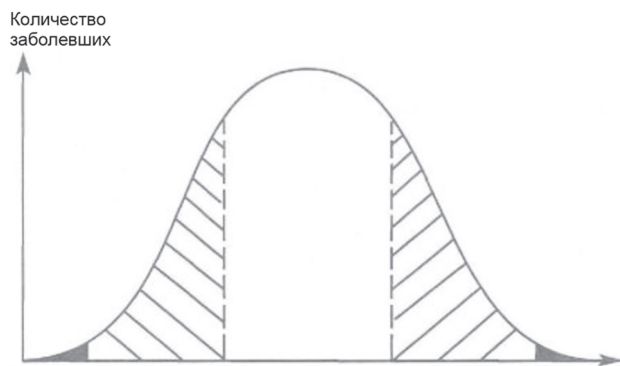
Основными факторами, определяющими скорость формирования эпидемического штамма и его вирулентный потенциал, являются численность восприимчивого контингента и активность проявления механизма передачи возбудителя, то есть количество восприимчивых лиц в цепи циркуляции возбудителя в единицу времени, следовательно, интенсивные показатели заболеваемости неодинаковы в коллективах разной плотности.

Однако саморегуляция эпидемического процесса — это ответная реакция вируса на регуляцию — внешнее воздействие. Эпидемии развиваются там и тогда, где создаются социальные и/или природные условия, стимулирующие переход от фазы резервации возбудителя к фазе эпидемического распространения.

Из этого следует, что природные и социальные факторы способны не только влиять, но и регулировать фазовые преобразования паразитарных систем, также создавать благоприятные или неблагоприятные условия для формирования и распространения эпидемического варианта возбудителя.

В ряде исследований на основе метаанализа указывается на наличие факторов, детерминирующих иммунологическую гетерогенность популяции населения. Наиболее «слабым звеном» популяции являются люди с иммунодефицитами или иммуносупрессивным состоянием. Данное состояние порождает не только гетерогенность популяции, но и способствует формированию мутантов и, как следствие, фазовому проявлению эпидемического процесса.





Фазы динамики развития эпидемического процесса.

На оси абсцисс — время (t);  
на оси ординат — показатели вирулентности и заболеваемости. I — фаза резервации;  
II — фаза эпидемического преобразования;  
III — фаза эпидемического распространения;  
IV — фаза резервационного преобразования

### Регулирующая роль социальных и природных условий в фазовых преобразованиях эпидемического процесса.

Взаимодействие популяционных систем «вирус — население» происходит в динамически меняющихся социальных и природных условиях, детерминирующих развитие эпидемического процесса, которые можно объединить в три группы:

- факторы, определяющие различные формы перемещения людей (миграционные и эмиграционные);
- факторы, определяющие активизацию/противодействие механизма передачи возбудителя;
- факторы, снижающие иммунитет и резистентность индивидуума (популяции).

Антигенный (генотипический) спектр возбудителя зависит от стадии развития эпидемического процесса. Так, переход из фазы эпидемического преобразования (II) в фазу эпидемического распространения (III) характеризуется не только ростом вирулентности доминирующего штамма, но и ростом числа мутантов (на пике эпидемии COVID-19 циркулировало 11 антигенных вариантов SARS-CoV-2: 7 VOI и 4 VOC).

Появление мутанта SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron и его циркуляция в популяции населения с учетом его уровня вирулентности и клинико-эпидемиологических характеристик привели эпидемический процесс коронавирусной инфекции к фазе резервации [38].

Однако факторы, детерминирующие гетерогенность популяции населения по степени резистентности, обусловленной иммунитетом, способствуют мутационной активности и появлению новых штаммов, что, в свою очередь,

переводит эпидемический процесс в фазу эпидемического распространения — новой волны заболеваемости.

Таким образом, именно короткий срок иммунной защиты (у переболевших — до 3 мес, у привитых — до 6 мес), а также низкая социальная ответственность населения к вакцинации практически во всех странах мира, полное отсутствие или низкое качество во многих странах мира работы с контактами первого уровня, сложность поиска и выявления источников вируса среди онкологических больных и в целом лиц со сниженным иммунитетом (иммуносупрессивных), низкий удельный вес вакцинированных как на Африканском континенте, так и в целом в мире (полный курс вакцинации получило 49,9 % населения) и одновременно невысокий удельный вес переболевших на планете (3,65 %), то есть популяционный иммунитет имеет уровень 53,6 %, а также резкое снижение активности вакцинопрофилактики в весенне-летний и осенний периоды влияют на резкое ухудшение эпидситуации по коронавирусной инфекции. Также активный антигенный дрейф и, конечно, многолетний опыт (при достижении иммунной прослойки в 93,0—95,0 %), отсутствие элиминации возбудителя инфекции (корь, краснуха, полиомиелит и др.) говорят о неоднозначности и сложных механизмах проявления эпидемического процесса. Следовательно, возможность формирования популяционного иммунитета к SARS-CoV-2 путем достижения иммунной прослойки в 70,0 % является дискуссионной, на что указывают и ряд иностранных исследователей [24].

Саморегуляция эпидемического процесса и гетерогенность популяций «возбудитель — население» привели к появлению мутантов типа омикрон (B.1.1.52.9) и стелс-омикрон (BA.2). Вытеснение эпидемического штамма SARS-CoV-2 (B.1.1) другими, что при высокой контагиозности мутантов и низкой вирулентности привело к активизации эпидемического процесса с выходом на фазу эпидемического распространения и проэпидемичивания населения. Именно естественные механизмы саморегуляции эпидемического процесса, которые дополняют проводимые в течение 2 лет противоэпидемические меры, явились значимыми в создании популяционного иммунитета к SARS-CoV-2. Однако в соответствии с законом саморегуляции паразитарных систем, результат которого — фазность эпидемического процесса

и гетерогенность популяции (на пике эпидемии COVID-19 циркулировало 11 антигенных вариантов SARS-CoV-2), следует ожидать появления новых мутантов с новыми антигенными свойствами и, как следствие, перехода эпидемического процесса SARS-CoV-2 из фазы резервации в фазу эпидемического распространения.

#### Контактная информация:

Сущевич Виктор Викторович — к. м. н., доцент, врач-методист (зав.) отделения медицинской статистики. Минская областная клиническая больница. Агр. гор. Лесной-1, 223041, Минский р-н. Сл. тел.+375 17 268-34-77.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. В. С., А. А. Л.  
Сбор и обработка материала: В. В. С., А. А. Л.  
Статистическая обработка данных: В. В. С.  
Написание текста: В. В. С.  
Редактирование: В. В. С., А. А. Л.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Таксономия вирусов. Сайт Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV). Режим доступа: [https://ictv-global.translate.google/?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=ru&\\_x\\_tr\\_hl=ru&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://ictv-global.translate.google/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc).
2. Коротяев А. И., Бабичев С. А. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. СПб.; 2008.
3. В «Векторе» оценили риск распространения нового коронавируса NeoCov. Режим доступа: <https://www.interfax.ru/russia/818677>.
4. CoVariants. Available at: <https://covariants.org/shared-mutations>.
5. Вакцинация во всемирном масштабе, ООН. Режим доступа: <https://news.un.org/ru/story/2021/09/1410442>.
6. Минздрав не исключает подъема заболеваемости в связи со стелс-омикроном. Режим доступа: <https://www.belta.by/society/view/minzdrav-ne-iskljuchaet-podjema-zabolevaemosti-v-svjazi-so-stels-omikronom>.
7. Файн П., Имс К., Хейманн Д. Коллективный иммунитет: практ. руководство. Клинические инфекционные заболевания. 2011; 52(7): 911—6.
8. Ученые оценили вероятность коллективного иммунитета остановить COVID-19. Режим доступа: <https://www.sechenov.ru/pressroom/news/uchenye-otsenili-veroyatnost-kollektivnogo-immuniteta-ostanovit-covid-19>.
9. Heesterbeek J. A. A brief history of R0 and a recipe for its calculation. Acta Biotheor. 2002; 50: 189—204.
10. Fine P., Eames K., Heymann D. L. Clinical Infectious diseases. 2011; 52(Iss. 7): 911—6.
11. Безопасность и эффективность гетерологичной первичной бустерной вакцины против COVID-19 на основе векторов rAd26 и rAd5. Режим доступа: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00234-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext).
12. Что необходимо знать о вакцине против COVID-19 компании Pfizer BioNTech (BNT162b2). Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>.
13. Что необходимо знать о вакцине против COVID-19 компании «Модерна» (мРНК 1273). Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know>.
14. Что необходимо знать о вакцине против COVID-19 Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1-S). Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>.
15. Что необходимо знать о вакцине против COVID-19 Sinovac-CoronaVac. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>.
16. Pubmed.gov. Available at: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=ru&\\_x\\_tr\\_hl=ru&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_hl=ru&_x_tr_pto=sc).
17. Индекс контагиозности. Режим доступа: [https://dic.academic.ru/dic.nsf/enc\\_medicine/180/](https://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/180/).
18. Li J., Blakeley D., Smith R. J. The failure of R0. Computational and mathematical methods in medicine. 2011.
19. Grassly N. C., Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. Proc. Biol. Sci. 2006; 1600: 2541—50.
20. Rubio P. P. Is the basic reproductive number (R0) for measles viruses observed in recent outbreaks lower than in the pre-vaccination era? Eurosurveillance. 2012; 17(Iss. 31): 20233.
21. Корь в Европейском регионе ВОЗ. Режим доступа: <https://yaprivit.ru/diseases/kor/>.
22. Стратегический план Европейского региона ВОЗ. Режим доступа: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0019/79030/E87772\\_R.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/79030/E87772_R.pdf).
23. Desai A. N. et al. What Is Herd Immunity? JAMA. 2020; 324(20): 2113—23.
24. A systematic review of deescalation strategies for redeployed staff and repurposed facilities in COVID-19. Available at: <https://static1.squarespace.com/static/1Lancet+Statement+-+RU.pdf>.
25. Информация ВОЗ. Режим доступа: <https://rsmf.med.by/ru/>.
26. What is the strength of immunity in those who have recovered from COVID-19. Available at: <https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/fulltext>.
27. Statistics. Available at: <https://countrymeters.info/ru/World>.
28. Increased viral variants in children and young adults with impaired humoral immunity and persistent SARS-CoV-2 infection. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33915337>.
29. Пример из практики: длительное инфекционное выделение SARS-CoV-2 от бессимптомного человека с ослабленным иммунитетом, большого раком. Режим доступа: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)31456-2#%20](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)31456-2#%20).
30. Персистирующая инфекция SARS-CoV-2 и рост вариантов вируса у детей и молодых людей с нарушением гуморального иммунитета. Режим доступа: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.27.21252099v1>.
31. SARS-CoV-2-specific antibody and T-cell responses 1 year after infection in people recovered from COVID-19: a longitudinal cohort study. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(22\)00036-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(22)00036-2/fulltext).
32. Стойкость иммунитета против повторного заражения SARS-CoV-2: эволюционное исследование. Режим доступа: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(21\)00219-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(21)00219-6/fulltext).
33. Прививки от коронавируса (COVID-19). Режим доступа: [https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID\\_WRL](https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL).
34. Теория саморегуляции паразитарных систем. Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>.

35. Анализ геномного разнообразия SARS-CoV-2 у эпидемиологических признаков адаптации возбудителя COVID-19 к человеческой популяции. Режим доступа: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-70-82/>.

36. Омикрон штамм. Режим доступа: [https://ru.wikipedia.org/wiki/\\_SARS-CoV-2/](https://ru.wikipedia.org/wiki/_SARS-CoV-2/).

37. Омикрон штамм. Режим доступа: <https://www.science.org/content/article/where-did-weird-omicron-come/>.

38. Ежедневные подтвержденные случаи COVID-19. Режим доступа: <https://ourworldindata.org/covid-cases/>.

## REFERENCES

1. Virus Taxonomy. International Committee on Taxonomy of Viruses: ICTV. Available at: [https://www.ictv-global.translate.google/?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=ru&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://www.ictv.global/translate.google/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_pto=sc). [(in Russian)]

2. Korotyayev A. I., Babichev S. A. Medical microbiology, immunology and virology. SPb.; 2008. [(in Russian)]

3. «Vector» assessed the risk of the spread of the new NeoCov coronavirus. Available at: <https://www.interfax.ru/russia/818677>. [(in Russian)]

4. CoVariants. Available at: <https://covariants.org/shared-mutations>.

5. Vaccination worldwide. UN. Available at: <https://news.un.org/ru/story/2021/09/1410442>. [(in Russian)]

6. The Ministry of Health does not rule out an increase in the incidence due to the Stealth-omicron. Available at: <https://www.belta.by/society/view/minzdrav-ne-iskljuchaet-podjema-zabolevaemosti-v-svjazi-so-stels-omikronom>. [(in Russian)]

7. Fayn P., Ims K., Kheyman D. Herd Immunity: A Practical Guide Klinicheskiye infektsionnyye zabolvaniya. 2011; 52(7): 911—6. [(in Russian)]

8. Scientists estimate the likelihood of herd immunity to stop COVID-19. Available at: <https://www.sechenov.ru/pressroom/news/uchenyje-otsenili-veroyatnost-kollektivnogo-immuniteta-ostanovit-covid-19>. [(in Russian)]

9. Heesterbeek J. A. A brief history of R0 and a recipe for its calculation. Acta Biotheor. 2002; 50: 189—204.

10. Fine P., Eames K., Heymann D. L. Clinical Infectious diseases. 2011; 52(Iss. 7): 911—6.

11. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00234-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00234-8/fulltext). [(in Russian)]

12. What you need to know about Pfizer BioNTech's COVID-19 Vaccine (BNT162b2). Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/who-can-take-the-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>. [(in Russian)]

13. What you need to know about Moderna's COVID-19 vaccine (mRNA 1273). Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-moderna-covid-19-mrna-1273-vaccine-what-you-need-to-know>. [(in Russian)]

14. What you need to know about the Oxford/AstraZeneca (ChAdOx1-S) COVID-19 vaccine. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-oxford-astrazeneca-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>. [(in Russian)]

15. What you need to know about the Sinovac-CoronaVac COVID-19 vaccine. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-sinovac-covid-19-vaccine-what-you-need-to-know>. [(in Russian)]

16. Pubmed.gov. Available at: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=ru&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.translate.google/?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=ru&_x_tr_pto=sc).

17. Contagiousness index. Available at: [https://dic.academic.ru/dic.nsf/enc\\_medicine/180/](https://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/180/). [(in Russian)]

18. Li J., Blakeley D., Smith R. J. The failure of R<sub>0</sub>. Computational and mathematical methods in medicine. 2011.

19. Grassly N. C., Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. Proc. Biol. Sci. 2006; 1600: 2541—50.

20. Rubio P. P. Is the basic reproductive number (R0) for measles viruses observed in recent outbreaks lower than in the pre-vaccination era? Eurosurveillance. 2012; 17(Iss. 31): 20233.

21. Measles in the WHO European Region. Available at: <https://yaprivit.ru/diseases/kor/>. [(in Russian)]

22. Strategic plan for the WHO European Region. Available at: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0019/79030/E87772\\_R.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/79030/E87772_R.pdf). [(in Russian)]

23. Desai A. N. et al. What Is Herd Immunity? JAMA. 2020; 324(20): 2113—23.

24. A systematic review of de-escalation strategies for redeployed staff and repurposed facilities in COVID-19. Available at: <https://static1.squarespace.com/static/Lancet+Statement+-+RU.pdf>.

25. WHO information. Available at: <https://rsm1.med.by/ru/>. [(in Russian)]

26. What is the strength of immunity in those who have recovered from COVID-19. Available at: <https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/fulltext>.

27. Statistics. Available at: <https://countrymeters.info/ru/World>.

28. Increased viral variants in children and young adults with impaired humoral immunity and persistent SARS-CoV-2 infection. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33915337>.

29. Case Study: Long-term infectious isolation of SARS-CoV-2 from an asymptomatic, immunocompromised individual with cancer. Available at: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)31456-2#%20](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)31456-2#%20). [(in Russian)]

30. Persistent infection with SARS-CoV-2 and the growth of viral variants in children and young people with impaired humoral immunity. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.27.21252099v1>. [(in Russian)]

31. SARS-CoV-2-specific antibody and T-cell responses 1 year after infection in people recovered from COVID-19: a longitudinal cohort study. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(22\)00036-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(22)00036-2/fulltext).

32. The durability of immunity against reinfection by SARS-CoV-2: a comparative evolutionary study. Available at: [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(21\)00219-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(21)00219-6/fulltext). [(in Russian)]

33. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Available at: [https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID\\_WRL](https://ourworldindata.org/covid-vaccinations?country=OWID_WRL). [(in Russian)]

34. Theory of self-regulation of parasitic systems. Available at: <https://ru.wikipedia.org/wiki/>. [(in Russian)]

35. Genomic Diversity Analysis of SARS-CoV-2 and Epidemiological Features of Adaptation of COVID-19. Available at: <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2020-3-70-82/>. [(in Russian)]

36. SARS-CoV-2 omicron variant. Available at: [https://ru.wikipedia.org/wiki/\\_SARS-CoV-2/](https://ru.wikipedia.org/wiki/_SARS-CoV-2/). [(in Russian)]

37. SARS-CoV-2 omicron variant. Available at: <https://www.science.org/content/article/where-did-weird-omicron-come/>.

38. Coronavirus (COVID-19) Cases. Available at: <https://ourworldindata.org/covid-cases/>. [(in Russian)]

Поступила 27.05.2022.

Принята к печати 28.10.2022.



<sup>1</sup>В. С. КОРОВКИН, <sup>2</sup>М. И. КАРАТЫШ, <sup>1</sup>Е. И. КАТИБНИКОВА, <sup>1</sup>Е. А. ЛАПТЕВА,  
<sup>1</sup>О. Н. ХАРЕВИЧ, <sup>1</sup>И. В. КОВАЛЕНКО, <sup>2</sup>Л. А. БАЙГАЧЕВА

## СИНДРОМ ХЕЕРФОРДТА — ВАЛЬДЕНСТРЕМА У ПАЦИЕНТА С САРКОИДОЗОМ

<sup>1</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь,

<sup>2</sup>Минский областной противотуберкулезный диспансер, Минск, Беларусь

*Приведено редкое клиническое проявление генерализованного саркоидоза с поражением легких, лимфузлов средостения, околоушных, слюнных желез, лицевого нерва (синдром Хеерфордта — Вальденстрема). Комплексное лечение глюкокортикоидом пролонгированного действия, ингибитором ФДЭ, антиоксидантами через 2 мес выявило положительную динамику. Больной продолжает лечение.*

**Ключевые слова:** саркоидоз, синдром Хеерфордта — Вальденстрема, лечение.

*A rare clinical manifestation of generalized sarcoidosis with lesions of the lungs, mediastinal lymph nodes, parotid, salivary glands, and facial nerve (Heerfordt — Waldenstrom syndrome) is presented. Complex treatment with a long-acting glucocorticoid, a PDE inhibitor, and antioxidants after 2 months revealed a positive changes. The patient continues treatment.*

**Key words:** sarcoidosis, Heerfordt — Waldenstrom syndrome, treatment.

HEALTHCARE. 2022; 12: 52—55.

HEERFORDT — WALDENSTROM SYNDROME IN A PATIENT WITH SARCOIDOSIS

V. S. Korovkin, M. I. Karatysh, E. I. Katibnikova, E. A. Lapteva, O. N. Harevich, I. V. Kovalenko, L. A. Bagajcheva

По современным представлениям саркоидоз — мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в пораженных органах эпителиоидно-клеточных гранул без казеоза. Морфологическим субстратом саркоидоза является эпителиоидно-клеточная гранулема — компактное скопление мононуклеарных фагоцитов: макрофагов и эпителиоидных клеток с наличием гигантских многоядерных клеток, лимфоцитов и гранулоцитов или без них. По данным Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению саркоидоза, заболеваемость им в России составляет от 2 до 7 случаев на 100 000 взрослого населения, а распространенность — от 22 до 47 случаев на 100 000 [1].

Одним из редких проявлений саркоидоза (рубрика D86.8 по МКБ-10) является синдром Хеерфордта — Вальденстрема (нейроувеопаротидный синдром, синдром Хеерфордта — Милиуса, увеопаротит, увеопаротитная лихорадка, увеопаротит Вальденстрема, сочетание плотной (узловой) инфильтрации обеих околоушных желез, иридоциклита, субфебрилитета с признаками поражения черепных нервов (чаще всего лицевого и глазодвигательного, реже — слухового и блуждающего), спинно-

мозговых нервов, ствола мозга и менингеальных симптомов). Эти симптомы появляются на фоне потери аппетита, похудения, головной боли, вегетативной дистонии, увеличения медиастинальных лимфоузлов, поражения легких, изменения функции других органов.

Синдром Хеерфордта (увеопаротит, увеопаротитная лихорадка) впервые был описан в 1909 г. датским офтальмологом К. Ф. Хеерфордтом (1871—1953) и немецким офтальмологом К. Милиусом (1896—1991). Подробное описание неизвестной болезни представил также шведский терапевт Я. Г. Вальденстрем (1906—1996) в 1937 г., который своими наблюдениями дополнил научную картину и квалифицировал это состояние как проявление саркоидоза.

Симптоматология синдрома Хеерфордта — Вальденстрема:

- длительная субфебрильная температура.
- истощение, изнурение.
- узелковый иридоциклит.
- хронический паротит с увеличением и уплотнением железы.
- часто двустороннее узелковое увеличение и уплотнение слезных желез (иногда процесс распространяется также на слюнные железы, особенно на подчелюстные).

- хронические воспалительные процессы в молочной железе, яичниках или яичках.

- нередко в патологический процесс вовлекается центральная нервная система, в таких случаях выявляют параличи черепномозговых нервов (особенно лицевого и глазодвигательного), параличи спинальных нервов, симптомы поражения мозгового ствола, проявления менингеальной реакции [2, 3].

Согласно статистическим данным, при саркоидозе у 6 % пациентов диагностируют поражение слюнных желез, у 25—36 % — поражение глаз. Передний увеит выявляют в 2 раза чаще, чем задний. Патология преимущественно встречается у лиц среднего возраста. Предрасположенность к болезни у женщин выше, чем у мужчин. Самопроизвольное излечение наблюдается в 90 % случаев. Только 10 % больных страдают хронической увеопаротитной лихорадкой со склонностью к рецидивирующему течению.

Неврологические симптомы при саркоидозе разнообразны. Может развиваться паралич Белла — односторонний паралич лицевого нерва, один из признаков хорошего течения заболевания. Паралич Белла — идиопатическая, самая распространенная форма нейропатии лицевого нерва. Названо заболевание в честь Ч. Белла (1774—1842), шотландского физиолога и анатома. По данным литературы, заболевание встречается примерно у 23 человек на 100 000 [4]. В Японии до 2000 г. было описано 53 случая синдрома Хеерфордта. Чаще это были пациенты в возрасте 20—40 лет, у женщин вероятность развития синдрома была выше, чем у мужчин. Окончательный диагноз саркоидоза подтверждали при биопсии. Авторы отметили, что полезным в диагностике было сканирование с галлием-67, которое выявляло повышенный захват изотопа при поражении глаз, паротидных желез и корней легких. Применение преднизолона понадобилось в отдельных случаях при параличе лицевого нерва [5].

Изначально при параличе возникает боль за ухом, затем появляется слабость или паралич половины лица. Пациент перестает чувствовать вкус передней частью языка на пораженной стороне. При одностороннем параличе человеку кажется, что лицо перекошено, при двустороннем оно становится как маска и ничего не выражает. Некоторым пациентам тяжело наморщить лоб или моргнуть. Из-за этого больной реже моргает, нарушается слезоотделение,

что приводит к сухости глаз. Звуки кажутся более громкими, чем есть на самом деле.

В лечении невропатии лицевого нерва доказана эффективность глюкокортикоидных гормонов (преднизолон, дексаметазон). В случае необходимости симптоматическое лечение направлено на увлажнение глаз (использование увлажняющих глазных капель). Также может применяться мимическая гимнастика. В сложных случаях осуществляется хирургическое лечение.

В литературе есть сообщения о синдроме Хеерфордта — Вальденстрема, однако они единичные, содержат, на наш взгляд, мало информации и не описывают подробных схем комплексного медикаментозного лечения.

Приводим собственное наблюдение. Больной Л., 39 лет, 14.01.2022 поступил в хирургическое отделение УЗ «МОКБ» для проведения оперативного вмешательства по поводу паховой грыжи. При рентгенологическом исследовании выявлены изменения в легких: внутригрудная лимфаденопатия и немногочисленные очаги (рис. 1). 18.01.2022 в УЗ «МОКБ» пациенту произведена операция, послеоперационный период прошел без осложнений.

15.02.2022 у пациента повысилась температура до 38,5 °С, появились неприятные ощущения в области грудной клетки, сухой кашель, слабость. Взят нозофарингиальный мазок, выявлена инфекция COVID-19. Лечился амбулаторно. Через несколько дней появились болезненность



Рис. 1. Рентгенограмма пациента Л. от 14.04.2022

и припухлость в области околоушных желез, пациент отметил невозможность спать на боку, присоединился паралич правой половины лица (рис. 2). В дальнейшем стала беспокоить сухость во рту, что создавало значительные неудобства при приеме пищи, это привело к потере веса — пациент похудел на 15 кг. При обращении к стоматологу, лор-врачу по месту жительства патологий не выявлено.

18.02.2022 пациент консультирован в медицинском центре «ЛОУДЭ»: жалобы на сухость во рту, першение в горле, утомляемость, уплотнения в области околоушных желез. При осмотре: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, увеличены и уплотнены околоушные железы с обеих сторон, болезненные при пальпации, гипосаливация. В легких везикулярное дыхание, перкуторный легочный звук, SpO<sub>2</sub> 98 %, ЧСС 90 уд/мин. Рентгеновская компьютерная томография органов грудной клетки: медиастинальная лимфаденопатия, утолщение и деформация внутريدолькового и междолькового интерстиция, узловые уплотнения. Общий и биохимический анализ крови, мочи без особенностей. Функция внешнего дыхания не нарушена. С предварительным диагнозом «саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов» направлен в Минский областной противотуберкулезный диспансер (МОПД), где было назначено лечение: кеналог-40 1 мл внутримышечно 2 раза в мес, трентал 400 мг 3 раза в сут, анти-



Рис. 2. Пациент Л. через 2 мес после начала лечения

оксидантный комплекс с Zn и Se, витамин E 200 мг 2 раза в сут, омега-3, эссенциалекс.

Через 2 мес в результате проведенной терапии уменьшились околоушные железы, исчезли явления паралича лицевого нерва справа, однако появились признаки паралича лицевого нерва слева. Пациент 18.04.2022 был госпитализирован в МОПД (клиническая база кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом алергологии, иммунологии и профпатологии).

Общий анализ крови: лейкоциты —  $6,3 \times 10^9/\text{л}$ , эритроциты —  $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобин — 146 г/л, гематокрит — 40,6 %, тромбоциты —  $258 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы — 62 %, лимфоциты — 16,5 %, моноциты — 19 %, эозинофилы — 2 %, базофилы — 0,5 %. Общий анализ мочи: удельный вес — 1010 г/л, белка, глюкозы нет, плоский эпителий — 3—4 в поле зрения, лейкоциты — 3—6 в поле зрения.

Мокрота на наличие кислотоустойчивых бактерий от 13.04.2022: не обнаружены.

Gene Xpert от 13.04.2022: ДНК микобактерий туберкулеза не обнаружены.

Биохимический анализ крови от 13.04.2022: АЛТ — 27,8 ЕД/л; АСТ — 21,1 ЕД/л; щелочная фосфатаза — 184 ЕД/л; кальций — 2,61 ммоль/л; СРБ — 14 мг/л; креатинин — 66,4 мкмоль/л; мочевины — 4 ммоль/л; ЛДГ — 430 ЕД/л; общий белок — 74,3 г/л; альбумин — 41,2 г/л; холестерин — 4,48 ммоль/л; глюкоза — 4,75 ммоль/л; билирубин общий — 11,9 мкмоль/л; билирубин связанный — 3,05 мкмоль/л.

D-димеры от 13.04.2022 — 120 мкг/л.

Анализ на ВИЧ, гепатиты от 15.04.2022 — отрицательный.

Рентгенография органов грудной клетки от 11.04.2022: в легких не наблюдаются видимые очаговые и инфильтративные тени, легочный рисунок в прикорневых отделах незначительно обогащен; корни расширены, полициклические, больше справа; синусы свободны, сердце без особенностей.

Компьютерная томография (КТ) головного мозга от 22.04.2022: при нативной КТ головного мозга очаги патологической плотности в веществе головного мозга, объемные образования в полости черепа не определены. Срединные структуры мозга не смещены. Желудочки не деформированы, не расширены, практически симметричны. Борозды мозжечка и кортикальные борозды головного мозга не углублены. Отмечается физиологическое обызвествление шишковидной железы и сосудистых сплетений

задних рогов боковых желудочков. Параселлярные области без особенностей. Дополнительных образований в области мостомозжечковых углов не выявлено. Ретробульбарное пространство без дополнительных образований, зрительные нервы не утолщены. Пирамидки височных костей правильной формы. Воздухоносные ячейки сосцевидных отростков и пирамидок развиты, пневматизация их не снижена. Структура костей без признаков патологической перестройки и деструкции. Наружные и внутренние слуховые проходы симметричны, не деформированы, в их просветах дополнительных образований, патологических включений не выявлено. Околоносовые пазухи в зоне сканирования не изменены. Костно-деструктивных и травматических изменений со стороны костей черепа не выявлено. Достоверно исключить нейродегенеративные изменения не представляется возможным — предел метода.

Заключение: РКТ-признаков объемных образований и патологических изменений мозга не выявлено.

Консультация невролога от 20.04.2022: демиелинизирующее заболевание ЦНС? с двусторонним прозопарезом: легким справа, умеренным слева, легким стволово-мозжечковым синдромом.

В нашей клинике был выставлен диагноз: генерализованный саркоидоз с поражением легких, лимфоузлов средостения, околоушных, слюнных желез, лицевого нерва (синдром Хеерфордта — Вальденстрема). Пациент находится на стационарном лечении в МОГД, продолжает назначенную терапию: кеналог-40 1 мл внутримышечно 2 раза в мес, трентал 300 мг 3 раза в сут, антиоксикапс с селеном 200 мг 2 раза в сут. В настоящее время отмечается положительная динамика: значительное улучшение самочувствия, сухость во рту сохраняется.

Таким образом, приведенная история болезни — проявление одной из форм загадочной патологии человека под названием «саркоидоз», свидетельство разнообразия ее клинических и патоморфологических манифестаций, что в конечном итоге обуславливает необходимость быстрой и точной диагностики, своевременного и эффективного лечения. Синдром Хеерфордта — Вальденстрема считается достаточно редким проявлением саркоидоза. Диагноз ставится на основании совокупности симптомов наряду с повышенным уровнем АПФ в сыворотке крови и биопсией лимфатических узлов с определением неказеозных гранул.

Как и в случае с другими проявлениями саркоидоза, кортикостероиды являются основой лечения. Если отказаться от гормонального лечения неврита лицевого нерва, вероятность стойкого паралича увеличивается.

#### Контактная информация:

Коровкин Валентин Сергеевич — д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии и фтизиатрии с курсом аллергологии, иммунологии и профпатологии. Белорусская медицинская академия последипломного образования. Ул. П. Бровки, 3, к. 3, 220013, г. Минск. Сл. тел. +375 17 265-21-35.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В. С. К. Написание текста: В. С. К., М. И. К., Е. И. К., Е. А. Л. Редактирование: Е. И. К., О. Н. Х., Е. А. Л., И. В. К. Выполнение МСКТ: О. П. Е.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза. Резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций. Ч. I. Классификация, этиопатогенез, клиника. Вестник современной клинической медицины. 2014; 7(4): 62—70.
2. Heerfordt C. F. Uberne «Febris uveo parotidea subchronica» an der uvea des auges lokalisiert und haufug mit paresen cerebrospinales nerven kompliziert. Albrecht von graffes archive fur ophhthalmologie. 1909; 70: 254—73.
3. Waldestrom J. G. Some observation on uveoparotitis and allied covditions with special reference to the symptoms from the nervous system. Acta Medica Scandinavica (Stockholm). 1937; 91: 53—68.
4. Яременко А. И., Разумова А. Я., Кутукова С. И., Байкалова П. М. Диагностика синдрома Хеерфордта — Вальденстрема. Два клинических случая. Стоматология. 2019; 98(6): 117—20.
5. Takahashi N., Horie T. Heerfordt syndrome. Nippon Rinsho. 2002; 60(9): 1822—6.

## REFERENCES

1. Chuchalin A. G., Vizel A. A., Ilkovich M. M. i dr. Diagnosis and treatment of sarcoidosis. Summary of Federal Consensus Clinical Guidelines. Part I. Classification, etiopathogenesis, clinic. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2014; 7(4): 62—70. [in Russian]
2. Heerfordt C. F. Uberne «Febris uveo parotidea subchronica» an der uvea des auges lokalisiert und haufug mit paresen cerebrospinales nerven kompliziert. Albrecht von graffes archive fur ophhthalmologie. 1909; 70: 254—73.
3. Waldestrom J. G. Some observation on uveoparotitis and allied covditions with special reference to the symptoms from the nervous system. Acta Medica Scandinavica (Stockholm). 1937; 91: 53—68.
4. Yaremenko A. I., Razumova A. Ya., Kutukova S. I., Baikalova P. M. Diagnosis of the Heerfordt — Waldenstrom syndrome. Two clinical cases. Stomatologiya. 2019; 98(6): 117—20. [in Russian]
5. Takahashi N., Horie T. Heerfordt syndrome. Nippon Rinsho. 2002; 60(9): 1822—6.

Поступила 31.05.2022.

Принята к печати 21.07.2022.

Г. А. КОШМАН

## УСТАЛОСТНЫЙ ПЕРЕЛОМ КЛЮЧИЦЫ

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Усталостные переломы чаще происходят в нижних конечностях. Причиной данной патологии является субмаксимальная нагрузка на кость либо снижение плотности костной ткани. Стресс-переломы ключицы — редкая патология, описанная при разнообразных клинических ситуациях, таких как перелом после реверсивного эндопротезирования плечевого сустава, радикальная диссекция шеи, у спортсменов, занимающихся греблей, дайвингом, гимнастикой и бейсболом. Приводится клинический случай усталостного перелома левой ключицы у 34-летнего пациента, занимающегося пауэрлифтингом.

**Ключевые слова:** усталостный перелом, ключица, спортивная травма, боль плечевого сустава.

*Stress fractures are more common in the lower extremities. The cause of this pathology is a submaximal exercise on the bone or a decrease bone density. Stress fractures of the clavicle are a very rare pathology, described in a variety of clinical situations, such as fracture after reverse shoulder replacement, radical neck dissection, rowing, diving, gymnastics and baseball athletes. This article describes a clinical case of a stress-fracture of the left clavicle in a 34-year-old powerlifting patient.*

**Key words:** stress fracture, clavicle, sports injury, shoulder joint pain.

HEALTHCARE. 2022; 12: 56—58.

STRESS FRACTURE OF THE CLAVICLE

G. A. Koshman

Переломы ключицы являются одними из частых повреждений опорно-двигательной системы человека, составляя в среднем 1 на 1000 населения, или 2,6—4 % переломов костей скелета. Усталостные переломы ключицы встречаются редко, составляют около 2 % повреждений скелета у спортсменов. В литературе описаны усталостные переломы ключицы, встречающиеся при занятиях спортом типа гребли, гимнастики, дайвинга, бейсбола, выполнении определенных профессий (производство канатов, бариста) и неврологических заболеваниях [1—7]. Стрессовый перелом ключицы встречался после хирургических операций: реверсивного эндопротезирования плечевого сустава, реконструкции клювовидно-ключичной связки и радикальной шейной диссекции [8—10]. В доступной литературе описано лишь 8 случаев у пациентов, занимающихся спортом [11]. В данной статье описан случай усталостного перелома ключицы у пациента, занимающегося пауэрлифтингом.

### Материал и методы

Пациент М., мужчина, 34 года, правша, без хронической сопутствующей патологии, обратился с жалобами на боли в левой ключице и левом плечевом суставе, наблюдающиеся в течение последних 2 нед, усиливающиеся после физических нагрузок и занятий фитнесом.

В анамнезе пациент отрицал наличие травмы левого надплечья. При осмотре и пальпации наблюдалось наличие болезненного твердого опухолевидного образования средней трети левой ключицы размером 3,0×1,5 см, не спаянного с кожей и окружающими тканями. Кожа над образованием была мобильна, без признаков воспаления. Неврологических расстройств со стороны левой верхней конечности не было. Объем движений в левом плечевом суставе был ограничен из-за появления болевого синдрома при отведении более чем на 120°, разгибании более чем на 40° и наружной ротации более 80°. Также усиление болей наблюдалось при выполнении теста Jobe.

После выполнения рентгенографии обеих ключиц на рентгенограмме имелись признаки наличия утолщения кортикального слоя в средней трети левой ключицы и был поставлен предварительный диагноз: «Остеома левой ключицы(?) с рекомендацией рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) левого надплечья». На РКТ обнаружилось наличие линии перелома и признаки костной мозоли в средней трети левой ключицы (рис. 1).

Лабораторные исследования в виде общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи были в пределах референсных значений.

Пациенту назначено консервативное лечение в виде иммобилизации, приема анальгетиков



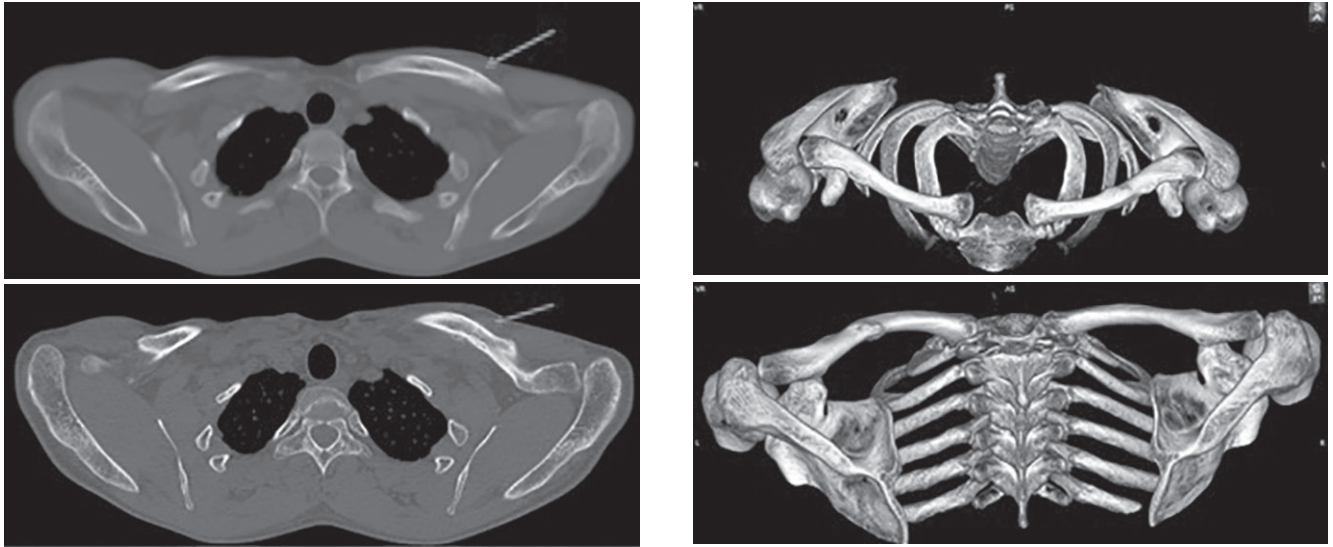


Рис. 1. РКТ-аксиальные сканы и 3D-реконструкция левой ключицы при первичном обращении

и ограничения физических нагрузок в течение 1 мес. Данный вид лечения значительно уменьшил болевой синдром, однако в течение 4 нед пациента стало беспокоить наличие увеличивающегося опухолевидного образования в средней трети левой ключицы, в связи с чем была назначена повторная РКТ (рис. 2).

Впоследствии болевой синдром исчез, опухолевидное образование уменьшилось и исчезло в течение 3 мес. Далее выполняли контрольную рентгенографию, на которой отмечено отсутствие линии перелома и наличие признаков ремоделирования костной мозоли.

Через 3 года после первичного обследования пациент чувствовал себя хорошо, жалоб не

предъявлял. Объем движений в левом плечевом суставе был полный, безболезненный. На контрольной рентгенографии левой ключицы — признаки полной консолидации перелома, без симптомов опухолевидного процесса, остеомиелита или метаболической патологии костной ткани (рис. 3).

Лабораторные показатели были в пределах нормы.

### Обсуждение

Ключица является единственной костью, соединяющей верхнюю конечность с туловищем. Большая грудная и дельтовидная мышцы создают тянущее усилие книзу, а грудино-ключично-

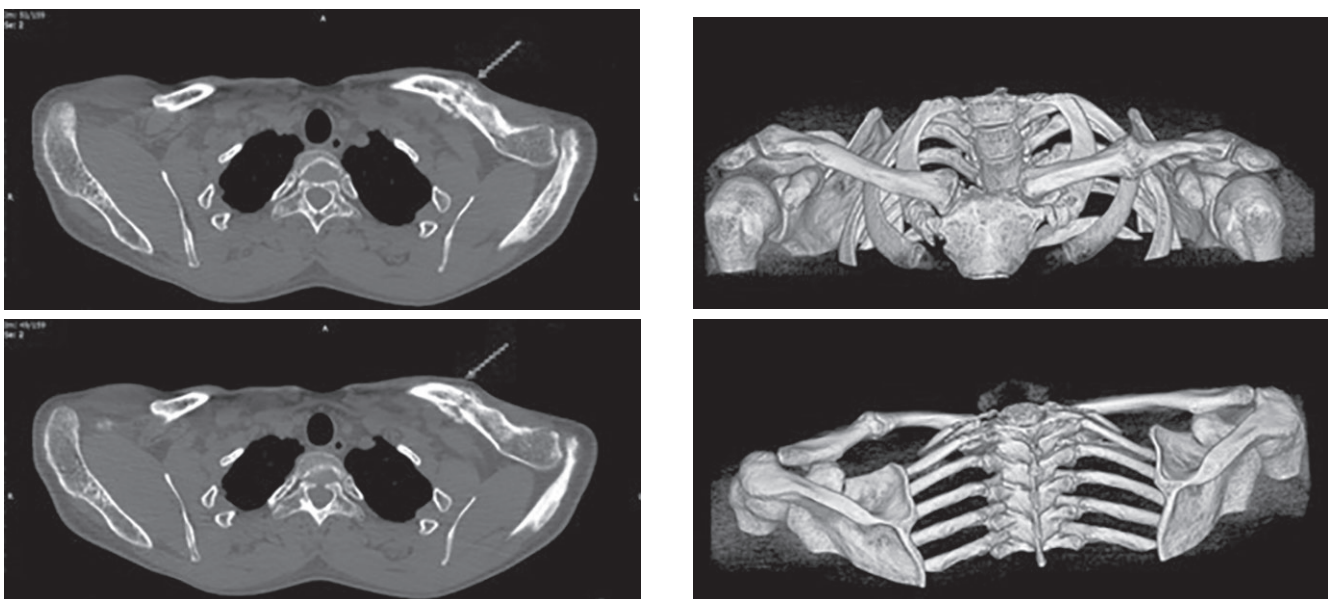


Рис. 2. Контрольная РКТ через 1 мес после первичного обращения. Наблюдаются выраженная линия перелома и костная мозоль средней трети левой ключицы



Рис. 3. Контрольная рентгенограмма левой ключицы через 3 года после первичного обращения. Наблюдаются признаки полной консолидации усталостного перелома и ремоделирования костной мозоли

сосцевидная и трапецевидная мышцы — сверху, по воздействию являясь антагонистами на ключицу. Избыточные нагрузки на данную группу мышц приводят к субмаксимальным нагрузкам на костную ткань ключицы, приводящим к развитию усталостного перелома [1]. Однако точные биомеханические механизмы, приводящие к развитию усталостного перелома ключицы до настоящего времени неизвестны [11].

Дифференциальная диагностика должна включать травматический и патологический переломы, возникающие на фоне метаболических и диспластических заболеваний скелета, артериовенозных мальформаций, остеомиелита, неоплазии, а также при неврологических заболеваниях [12—14].

Усталостный перелом ключицы характеризуется, как правило, отсутствием нестабильности перелома и наличием костной мозоли, однако описан случай наличия стрессового перелома акромиального конца ключицы с развитием несращения и необходимости хирургического лечения [15].

Таким образом, описан редкий случай усталостного перелома ключицы, наблюдаемый при занятиях пауэрлифтингом. Пациент успешно лечился консервативно, отдаленных последствий в виде нарушения функции левого плечевого сустава не отмечено.

Учитывая вышеизложенное наблюдение, клиницисты должны иметь в виду данную редкую патологию при проведении дифференциаль-

ной диагностики у пациентов с болями в области плечевого сустава, занимающихся пауэрлифтингом.

#### Контактная информация:

Кошман Геннадий Алексеевич — к. м. н., старший преподаватель кафедры травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии. Гродненский государственный медицинский университет. Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно. Сл. тел. +375 152 68-19-69.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Abbot A. E., Hannafin J. A. Stress fracture of the clavicle in a female lightweight rower. A case report and review of the literature. *Am. J. Sports Med.* 2001; 29: 370.
2. Fallon K. E., Fricker P. A. Stress fracture of the clavicle in a young female gymnast. *Br. J. Sports Med.* 2001; 35: 448.
3. Waninger K. N. Stress fracture of the clavicle in a collegiate diver. *Clin. J. Sport Med.* 1997; 7:66—8.
4. Wu C. D., Chen Y. L. Stress fracture of the clavicle in a professional baseball player. *J. Shoulder Elbow Surg.* 1998; 7: 164—7.
5. Peebles C. R., Sulkin T., Sampson M. A. 'Cable-maker's clavicle': stress fracture of the medial clavicle. *Skeletal Radiol.* 2000; 29: 421.
6. Yusuf B. S., Segaren N., Segaren N. et al. Barista's fracture: a new occupational hazard. *JRSM Open.* 2020; 11(5): 2054270420918493.
7. Yamada K., Sugiura H., Suzuki Y. Stress fracture of the medial clavicle secondary to nervous tic. *Skeletal Radiol.* 2004; 33: 534.
8. Anakwenze O. A., Pifer M. A., Singh A. Clavicle stress fracture after reverse shoulder arthroplasty. *J. Shoulder Elbow Surg.* 2014; 23: e170—e172.
9. Dust W. N., Lenczner E. M. Stress fracture of the clavicle leading to nonunion secondary to coracoclavicular reconstruction with Dacron. *Am. J. Sports Med.* 1989; 17: 128—9.
10. Nariai Y., Odawara S., Ichiyama T. et al. Fracture of the clavicle following radical neck dissection and deconstruction using pectoralis major myocutaneous flap accompanied by postoperative radiotherapy. *Craniofacial Trauma Reconstr.* 2018; 11(2): 138—41.
11. Kang M., Kohli S., Naumowicz Z. et al. Stress fracture of the clavicle in a young adolescent male - A case report. *Trauma Case Rep.* 2021; 36: 100558.
12. Verbruggen L. A., Bruyland M., Shahabpour M. Osteomalacia in a patient with anorexia nervosa. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 512—7.
13. Daffner R. H., Gehweiler J. A. Case report 236. Neuropathic arthropathy of the sternoclavicular joint secondary to syringomyelia. *Skeletal Radiol.* 1983; 10: 113—6.
14. Mnaymneh W., Vargas A., Kaplan J. Pathologic fracture of the clavicle caused by arteriovenous malformation. *Clin. Orthop.* 1980; 148: 256—8.
15. Shellhaas J. S., Glaser D. L., Drezner J. A. Distal clavicular stress fracture in a female weight lifter: A case report. *Am. J. Sports Med.* 2004; 32: 1755—8.

Поступила 25.07.2022.

Принята к печати 28.10.2022.



И. В. ВАСИЛЕВСКИЙ

## СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ НАРУШЕНИЯ У ДЕТЕЙ С МУЛЬТИСИСТЕМНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ СИНДРОМОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С ИНФЕКЦИЕЙ SARS-COV-2

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

На основании современных данных литературы приводится комплексный анализ сердечно-сосудистых нарушений у детей, переносящих новую коронавирусную инфекцию SARS-CoV-2 (COVID-19) с наличием мультисистемного воспалительного синдрома. На данный момент в мировой литературе накоплено достаточное количество публикаций по клинико-диагностической характеристике мультисистемного воспалительного синдрома у детей, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2. Обращает на себя внимание тот факт, что среди различных клинических признаков у 67—80 % детей с мультисистемным воспалительным синдромом имеет место поражение сердца, причем патологические сердечные проявления чаще встречаются именно при данной патологии, чем при болезни Кавасаки, с которой мультисистемный воспалительный синдром имеет сходство. Факторы риска, которые предрасполагают к развитию мультисистемного воспалительного синдрома у детей, и лежащая в их основе иммунопатология до сих пор полностью не изучены. Подчеркивается важная роль детского кардиолога в диспансерном наблюдении за детьми, перенесшими инфекцию SARS-CoV-2, особенно в виде мультисистемного воспалительного синдрома с наличием признаков поражения сердечно-сосудистой системы. Представленная информация имеет большое значение для практикующих врачей.

**Ключевые слова:** инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19), дети, мультисистемный воспалительный синдром, сердечно-сосудистые нарушения, практикующие врачи.

Based on current literature data the article provides a comprehensive analysis of cardiovascular disorders in children with a new coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19) with multisystem inflammatory syndrome. At the moment the world literature has accumulated a sufficient number of publications on the clinical and diagnostic characteristics of the multisystem inflammatory syndrome in children associated with SARS-Cov-2 infection. It is noteworthy that among the various clinical signs, 67-80 % of children with multisystem inflammatory syndrome have heart damage, and pathological cardiac manifestations are more common in this particular pathology than in Kawasaki disease, with which multisystem inflammatory syndrome has similarities. The risk factors that predispose to the development of multisystem inflammatory syndrome in children and the underlying immunopathology are still not fully understood. The important role of a pediatric cardiologist in the follow-up of children who have had SARS-CoV-2 infection, especially in the form of a multisystem inflammatory syndrome with signs of damage to the cardiovascular system, is emphasized. The presented information is of great importance for medical practitioners.

**Key words:** SARS-CoV-2 (COVID-19) infection, children, multisystem inflammatory syndrome, cardiovascular disorders, medical practitioners.

HEALTHCARE. 2022; 12: 59—67.

CARDIOVASCULAR DISORDERS IN CHILDREN WITH MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH SARS-CoV-2 INFECTION

I. V. Vasilevski

В первоначальных отчетах об инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) описывалось, что дети в значительной степени избавлены от тяжелых проявлений и только 2—6 % детей нуждаются в интенсивной терапии. Однако с середины апреля 2020 г. были зарегистрированы кластеры педиатрических случаев тяжелого системного гипервоспаления и шока, эпидемиологически связанных с COVID-19. Это состояние было названо мультисистемным воспалительным синдромом (MBC), связанным с SARS-CoV-2

у детей, и показало сходство с болезнью Кавасаки [1—3]. Необходимо отметить тот тревожный факт, что MBC может развиваться и при бессимптомном течении инфекции SARS-CoV-2 [4].

На данный момент в мировой литературе накоплено достаточное количество публикаций по клинико-диагностической характеристике MBC у детей, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19) [5—7]. Обращает на себя внимание тот факт, что среди различных клинических признаков у 67—80 % детей с MBC

имеет место поражение сердца, причем патологические сердечные проявления чаще встречаются именно при МВС, чем при болезни Kawasaki [8—10]. Поражения сердца включают нарушения проводимости и аритмии, дисфункцию желудочков, аневризмы коронарных артерий. E. Y. Wu и соавт. обнаружили сердечно-сосудистые осложнения у 79,3 % пациентов с МВС. В структуре данная патология была представлена следующим образом: тахикардия — у 76,7 % пациентов, гемодинамический шок или гипотензия — у 59,9 %, миокардит — у 41,4 %, легкое или умеренное снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) — у 40,4 % обследованных пациентов с МВС [11]. Большинство пациентов с поражением сердца (включая угнетение функции желудочков или аритмии) обычно выздоравливают [12]. Однако не менее чем у 20—45 % пациентов на момент выписки из стационара все еще может наблюдаться умеренно сниженная фракция выброса [13, 14].

Факторы риска, которые предрасполагают к развитию МВС у некоторых детей, и лежащая в их основе иммунопатология до сих пор полностью не изучены. МВС возникает через 2—4 нед после заражения SARS-CoV-2, у большинства пациентов наблюдается положительный ответ антител IgG, что свидетельствует о поствирусной воспалительной реакции. У детей с острым МВС, ранее не получавших лечения, гиперовоспалительная реакция характеризуется повышенным уровнем цитокинов, включая интерлейкины (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17,  $\alpha$ -фактор некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ),  $\gamma$ -интерферон (IFN- $\gamma$ ) и антагонист рецептора IL-2 [15, 16]. Гиперовоспалительная реакция также связана с эндотелиальной дисфункцией и микроангиопатией. У пациентов с МВС повышены биомаркеры, связанные с воспалением и повреждением сосудов [17]. Как доказательство наличия микроангиопатии у данных пациентов часто в мазках периферической крови обнаруживают шистоциты, что является тревожным сигналом развития микроангиопатической гемолитической анемии на фоне ДВС-синдрома. Пациенты с МВС также имеют высокие уровни растворимого C5b-9 (sC5b-9) — продукта активации терминального каскада комплемента, который связан с развитием микроангиопатии при других токсических состояниях [18].

Известно, что нарушения электролитного баланса в сочетании с окислением Ca<sup>2+</sup>/каль-

модулинзависимой протеинкиназы II ответственны за аритмии, наблюдаемые на фоне инфекции SARS-CoV-2. Точно так же чрезмерное увеличение продукции IL-6 активирует экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что приводит к увеличению проницаемости сосудов и выпоту, который может прогрессировать до тампонады сердца [19]. Кроме того, из-за нарушенных профилей коагуляции и повышенного уровня циркулирующего ангиотензина II нижестоящие пути, включающие эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс, предвещают начало тромбоемболических событий [20]. Оба подробно описанных выше пути приводят к увеличению продукции мононуклеарных инфильтратов, которые направлены на миокард, что приводит к миокардиту [21].

Повреждение миокарда может быть связано с системным воспалением, вирусным миокардитом, кардиомиопатией, гипоксией и/или поражением коронарных сосудов, приводящим к ишемии [1, 22]. Результаты вскрытия продемонстрировали признаки перикардита, миокардита и эндокардита с инфильтрацией воспалительными клетками, а также наличие вируса SARS-CoV-2 в сердечной ткани [23].

Наиболее распространенными патологическими изменениями на ЭКГ являются нарушения реполяризации, ишемические изменения и атриовентрикулярная блокада первой степени [24]. Другие данные включают блокаду ножек пучка Гиса, удлинение интервала QT и атриовентрикулярную блокаду высокой степени [25]. На рентгенограммах грудной клетки у пациентов с МВС чаще встречались кардиомегалия (63 %), кардиогенный отек легких (56 %) и ателектаз (56 %) [26]. Эхокардиограмму обязательно выполняют у пациентов с МВС как для исключения наличия аневризматического расширения коронарных артерий, так и из-за сердечной дисфункции в связи с возможным развитием миокардита [7, 27]. Наиболее частым признаком является снижение ФВЛЖ, наблюдаемое у 45—60 % пациентов [28, 29]. Аномалии коронарных артерий могут присутствовать у 8—50 % пациентов [2, 25]. Эхокардиограмма может выявить перикардальный выпот (28 %), митральную (43 %) или трикуспидальную (6 %) регургитацию [30, 31]. Комплексная эхокардиография также может быть использована для оценки диаметра коронарных артерий,

описанного с помощью Z-показателя. Z-оценка представляет собой измерение диаметра коронарной артерии по сравнению со средним диаметром для ребенка с такой же площадью поверхности тела. Нормальные значения Z-показателя равны 0, при этом значения выше 0 представляют собой расширение коронарной артерии [31].

М. Ahmed и соавт. в систематическом обзоре, посвященном анализу клиничко-лабораторно-инструментальных признаков у детей с МВС, указывают на то, что измененная эхокардиограмма обнаружена у 54,0 % обследованных детей (объем выборки — 581 пациент) [7]. Частой патологией у них была сниженная ФВЛЖ (n=262, 45,1 %). Аневризмы возникли у 47 (8,1 %) пациентов.

Факторы риска тяжелого заболевания у детей включают молодой возраст [32—34] и ранее существовавшие заболевания, такие как ожирение, астма, сахарный диабет, рак; особым фактором риска является инфекция в неонатальном периоде [35].

МВС у детей, ассоциированный с инфекцией SARS-CoV-2, имеет общие черты с болезнью Кавасаки, но это отдельный синдром с позиции эпидемиологии, проявлений клинических симптомов и лабораторных признаков [3, 27]. Чаще всего он характеризуется лихорадкой, сыпью, инъекцией конъюнктивы, желудочно-кишечными симптомами (особенно болью) и шоком из-за дисфункции миокарда. Лабораторные признаки включают лимфопению, выраженное воспаление (нейтрофилез, повышение С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина и ферритина), коагулопатию (повышение D-димера) и дисфункцию миокарда (повышение тропонина и проМНП) [8, 36]. В более тяжелых случаях эхокардиография может выявить дисфункцию миокарда, ведущую к шоку, в 4 % случаев может потребоваться экстракорпоральная мембранная оксигенация [37]. Как и при болезни Кавасаки, дилатация коронарных артерий или аневризмы возникают в 15—25 % случаев [22, 31]. Как ни странно, поражение коронарных артерий выглядит менее тяжелым, чем при болезни Кавасаки, и разрешается быстрее [38]. Более легкие случаи все чаще выявляются в условиях высокой заболеваемости COVID-19. У большинства детей с МВС с тяжелыми кардиальными проявлениями клиническое выздоровление наступало в течение 30 сут [39].

ЭКГ и эхокардиограмма являются ключевыми компонентами полной диагностической оценки. Эхокардиограмма должна включать количественную оценку размера левого желудочка и систолической функции с использованием конечно-диастолического объема (и Z-показателя) и фракции выброса [40]. Необходимо детальная оценка всех сегментов коронарных артерий и нормализация измерений коронарных артерий к площади поверхности тела с использованием Z-показателей [41]. Кардиологические лабораторные показатели на момент постановки диагноза, особенно уровни тропонина Т и натрийуретического пептида типа В (BNP)/N-концевого проМНП (NT-proBNP), могут помочь выявить пациентов с сердечными последствиями МВС [42—44]. В частности, значительно повышенные уровни BNP/NT-proBNP могут быть полезны для дифференцировки пациентов с МВС с дисфункцией левого желудочка и без нее; однако легкое и преходящее повышение этих лабораторных параметров, вероятно, будет неспецифическим и не обязательно указывает на поражение сердца. BNP, в частности, является реагентом острой фазы и, следовательно, может быть повышен при воспалительных состояниях без вовлечения сердца [45].

В иммунопатологическом отношении при болезни Кавасаки доказано активное участие в воспалительной реакции IL-17A. Это провоспалительный цитокин, секретируемый активированными Т-лимфоцитами. Является сильным агентом, индуцирующим созревание CD34<sup>+</sup>-гематопозитических предшественников в нейтрофилы. Характерно, что роль указанного цитокина в цитокиновом шторме и количественная характеристика IL-17A более выражена при БК по сравнению с МВС [17, 46].

Известно, что МВС у детей имеет клиническое сходство с болезнью Кавасаки, вирусным миокардитом и синдромом токсического шока (СТШ). Дифференциация фенотипов МВС, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2, имеет решающее значение как на этапе диагностики, так и при лечении и профилактике осложнений. S. S. Mohsin и соавт. представили результаты клинических и лабораторных особенностей у детей с диагнозом МВС с последующим 2-месячным наблюдением, которые дают представление о фенотипических вариантах течения МВС [47]. Авторы обосновывают

наличие трех фенотипов МВС, ассоциированного с инфекцией SARS-CoV-2 у детей. Прежде всего, это Kawasaki-подобный вариант (МВС БК-подобный фенотип болезни). В то время как МВС и болезнь Kawasaki имеют ряд общих симптомов, эпидемиология МВС отличается от эпидемиологии БК. Диагноз МВС был поставлен большинству пациентов на основании положительного результата ПЦР или серологии на SARS-CoV-2. Средний возраст пациентов с подтвержденными случаями МВС составляет 7—11 лет, тогда как 80—90 % случаев болезни Kawasaki возникают у детей в возрасте до 5 лет [6, 27]. МВС отличается от классической болезни Kawasaki преобладанием пациентов мужского пола, лабораторными маркерами (более низкое количество лимфоцитов тромбоцитов и более высокое содержание СРБ), характером поражения коронарных артерий и исходом при полном разрешении в течение 1 мес.

Следует вспомнить, что болезнь Kawasaki — это васкулит, который обычно проявляется высокой лихорадкой и острым кожно-слизистым воспалением преимущественно у детей младше 5 лет. Заболевание можно разделить на классическую и неполную формы в зависимости от количества клинических проявлений, наблюдаемых у пациентов. Лихорадка в течение 5 сут с 4 признаками и более (инъекция конъюнктивы, сыпь, эритема, отек рук и ног, шейная лимфаденопатия, изменения слизистой рта) характерна для классической болезни Kawasaki. Диагноз неполной формы болезни Kawasaki включает лихорадку с 2—3 основными признаками [48]. В Клиническом руководстве Американского колледжа ревматологов по МВС у детей, связанным с SARS-CoV-2, и гипервоспалению у детей с COVID-19 (версия 3) указывается, что только от четверти до половины пациентов с зарегистрированным диагнозом МВС соответствуют полному диагностическим критериям болезни Kawasaki [36].

Вторым фенотипом течения МВС является вариант МВС у детей с преимущественным поражением миокарда (МВС ВМ-фенотип). У детей с МВС ВМ-фенотипом чаще наблюдались fulminantные проявления со сниженной ФВЛЖ, тяжелой клапанной регургитацией и наличием перикардального выпота [49]. У 32—76 % пациентов с МВС в случае тяжелого вирусного миокардита за счет поражения кардиомиоцитов инфекционными токсинами и воз-

действием образующихся противокордиальных антител имеют место признаки шока (кардиогенного или вазодилататорного) [1, 50, 51]. M. Gottlieb и соавт. указывают, что у многих детей на фоне МВС развивается вазодилататорный шок, который может быть невосприимчив к адекватному восполнению объема. Подобным пациентам может потребоваться вазопрессорная поддержка такими препаратами, как эпинефрин или норэпинефрин [12].

Хотя смертность пациентов была высокой в течение первых 6 ч после госпитализации, у 100 % выживших отмечено полное выздоровление при современном раннем адекватном ведении детей с МВС ВМ-фенотипом заболевания. Клиническая картина наряду с отчетливыми лабораторными и эхокардиографическими особенностями может помочь в постановке диагноза, а своевременное лечение может ограничить смертность пациентов в этой группе [47].

В 26 % случаев отмечался третий фенотип МВС. Это были пациенты с клиническими проявлениями, соответствующими синдрому токсического шока (фенотип МВС СТШ). Его отличительные черты — наличие рвоты, диареи, рефрактерного к жидкости шока, требующего инотропной поддержки, слизисто-кожных изменений и сохраненных функций сердца. Этот подтип отличается от миокардита (МВС ВМ-фенотипа) как клиническими проявлениями, так и исходом [47].

Для практических врачей пристального внимания заслуживает сравнительная характеристика основных клинико-лабораторных признаков, имевших место у детей с МВС, ассоциированным с инфекцией SARS-CoV-2, и у пациентов с COVID-19 без МВС (группа сравнения). С этой целью использованы опубликованные M. Ahmed и соавт. данные систематического обзора, включавшего анализ рассматриваемых параметров у 662 пациентов с МВС и 2445 — из группы сравнения [7]. Указанная информация представлена в таблице.

Как видно из таблицы, величина анализируемых признаков различается у детей с МВС и с наличием инфекции SARS-CoV-2 без развития МВС. Наиболее информативными для МВС являются показатели содержания у пациентов прокальцитонина (превышение в 122 раза), ферритина (превышение в 18,9 раза), СРБ (превышение в 17 раз). Развитие аневризм

### Сравнительная характеристика клинико-лабораторно-инструментальных признаков у детей с МВС и у пациентов без МВС (в модификации автора)

Показатель	Пациенты с МВС (1-я группа)		Пациенты без МВС (2-я группа)		Индекс сравнения величин (1-я гр./2-я гр.)
	n	M±SD	n	M±SD	
Коморбидность, %	558	48,0	655	35,6	1,35
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /мкл	395	13,2±0,8	811	7,1±0,3	1,86
Нейтрофилы, %	276	80,7±7,8	512	44,4±2,7	1,82
Лимфоциты, %	306	9,8±0,8	672	39,9±2,0	0,24
Гемоглобин, г/дл	211	10,2±0,8	211	12,9±0,9	0,79
АЛТ, ЕД/л	226	59,8±4,1	656	19,5±1,0	3,07
АСТ, ЕД/л	145	57,3±5,3	469	29,4±2,2	1,95
Креатинин, мг/дл	158	0,9±0,1	449	0,3±0,0	3,0
СРБ, мг/л	439	160±7,0	643	9,4±0,5	17,02
Ферритин, нг/мл	303	977±55,8	22	51,6±13,2	18,9
Прокальцитонин, нг/мл	312	30,5±2,1	259	0,25±0,0	122,0
ЛДГ, ЕД/л	300	478±45,4	404	277±25,9	1,73
IL-6, пг/мл	257	184±15,6	92	26,1±3,7	7,05
D-димер, мг/л	349	3,5±0,4	285	0,7±0,1	5,0
Фибриноген, мг/дл	267	499±58,3	179	224±1,3	2,23
СОЭ, мм/ч	191	59,4±9,1	134	14,1±3,4	4,21
Аневризма, %	662	7,1	7780*	0	7,1
Летальный исход, %	662	1,7	7780*	0,09	18,9

Примечание: \* — обобщенное число пациентов с COVID-19 без МВС (цит. по [7]).

отмечалось у 7,1 % пациентов с МВС, этот признак отсутствовал у детей, не имевших клинических признаков МВС. Считаем, что представленная информация должна быть использована практическими врачами на этапе дифференциальной диагностики и мониторинга состояния пациентов при установленном диагнозе.

По мнению многих исследователей, сердечно-сосудистые нарушения при МВС чаще нормализуются перед выпиской пациента из больницы, но у ряда пациентов обнаруживаются остаточные явления поражения сердца, включая прогрессирование аневризмы коронарной артерии. Следует указать на ограниченность знаний на современном этапе по поводу возможности прогноза долгосрочных осложнений. Этот факт диктует необходимость важности среднесрочного и долгосрочного наблюдения за такими пациентами [1].

Все пациенты с различными фенотипическими особенностями течения МВС должны наблюдаться у детского кардиолога с анализом эхокардиограммы. Сроки последующего наблюдения и визуализирующих исследований будут зависеть от клинического течения, а также от типа и тяжести поражения сердца. Пациенты с сохраняющимися аномалиями коронарных артерий или сниженной функцией же-

лудочков должны продолжать наблюдаться у детского кардиолога пока присутствуют последствия МВС. Учитывая неизвестность длительного прогноза, даже те пациенты, у которых восстановилась функция желудочков или исчезла коронарная дилатация, требуют дальнейшего наблюдения в течение долгого времени. Из-за высокой распространенности поражения миокарда при МВС после выписки из стационара требуется осторожность при возвращении к физической активности. F. Sperotto и соавт. после перенесенного острого миокардита на фоне МВС рекомендуют ограничение физической активности в течение как минимум 6 мес после постановки диагноза с предварительной оценкой данных эхокардиограммы и тестов с физической нагрузкой [1]. Таким образом, роль детского кардиолога в диспансерном наблюдении за детьми, перенесшими инфекцию SARS-CoV-2, особенно в виде МВС с наличием признаков поражения сердечно-сосудистой системы, является чрезвычайно важной [6, 36, 52].

#### Контактная информация:

Василевский Игорь Вениаминович — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 282-91-32

Конфликт интересов отсутствует

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sperotto F., Friedman K. G., Son M. B. F. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180(2): 307—22.
2. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324(3): 259—69.
3. Howard Jones A. R., Burgner D. P., Nigel W. et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J. Paediatr. Child Health.* 2021. 10.1111/jpc.15811.
4. Chiotos K., Bassiri H., Behrens E. M. multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2020; 9(3): 393—98.
5. Кантемирова М. Г., Новикова Ю. Ю., Овсянников Д. Ю. и др. Детский мультисистемный синдром, ассоциированный с новой короновирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение. *Педиатрическая фармакология.* 2020; 17(3): 219—29.
6. Намазова-Баранова Л. С., Баранов А. А. COVID-19: что педиатры узнали об особенностях иммунного ответа на новую короновирусную инфекцию за год борьбы с ней. *Педиатрия им. Г. Н. Сперанского.* 2020; 99(6): 32—51.
7. Ahmed M., Advani S., Moreira A. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *E. Clin. Med.* 2020; 26: 100527.
8. Feldstein L. R., Tenforde M. W., Friedman K. G. et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA.* 2021; 325(11): 1074—87.
9. Zhang Q. Y., Xu B. W., Du J. B. Similarities and differences between multiple inflammatory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J. Pediatr.* 2021; 17(4): 335—40.
10. Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180 (7): 2019—2034.
11. Wu E.Y., Campbell M.J. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr. Cardiol. Rep.* 2021; 23(11): 168.
12. Gottlieb M., Bridwell R., Ravera J., Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 49: 148—52.
13. Capone C. A., Subramony A., Sweberg T. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J. Pediatr.* 2020; 224: 141—5.
14. Yasuhara J., Watanabe K., Takagi H. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56(5): 837—48.
15. Carter M. J., Fish M., Jennings A. et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 2020; 26(11): 1701—7.
16. Василевский И. В. Роль цитокинов при инфекции SARS-COV-2 и пути блокады цитокинового шторма. *Здравоохранение. Healthcare.* 2022; 3: 31—41.
17. Consiglio C. R., Cotugno N., Sardh F. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell.* 2020; 183(4): 968—81.
18. Diorio C., Henrickson S. E., Vella L. A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(11): 5967—75.
19. Purohit A., Rokita A.G., Guan X. et al. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation.* 2013; 128: 1748—57.
20. Siddiqi H. K., Mehra M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung. Transplant.* 2020; 39: 405—7.
21. Liu K., Fang Y. Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J.* 2020; 133: 1025—31.
22. Rowley A. H., Shulman S. T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(11): 5619—21.
23. Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R. A. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020; 4(10): 790—4.
24. Bautista-Rodriguez C., Sanchez-de-Toledo J., Clark B. C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: An International Survey. *Pediatrics.* 2021; 147(2): e2020024554.
25. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation.* 2021; 143(1): 21—32.
26. Blumfield E., Levin T. L., Kurian J. Imaging findings in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease (COVID-19). *AJR.* 2021; 216(2): 507—17.
27. Waseem M., Shariff M. A., Tay E. T. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J. Emerg. Med.* 2022; 62(1): 28—37.
28. Theocharis P., Wong J., Pushparajah K. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2020. doi: 10.1093/ehjci/jeaa212.
29. Matsubara D., Kauffman H. L., Wang Y. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(17): 1947—61.
30. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10239): 1771—8.
31. Ronai C., Hamaoka-Okamoto A., Baker A.L. Coronary artery aneurysm measurement and Z score variability in Kawasaki disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 29: 150—7.
32. Shi Q., Wang Z., Liu J. et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine.* 2021; 41: 101155.



33. Parcha V., Booker K. S., Kalra R. et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID-19 patients in the United States. *Sci. Rep.* 2021; 11: 10231.
34. Василевский И. В. Генетические факторы человека, связанные с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 и тяжестью заболевания COVID-19. *Здравоохранение. Healthcare.* 2022; 4: 20—30.
35. Gale C., Quigley M. A., Placzek A. et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARSCoV2 infection in the UK: A prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2021; 5: 113—21.
36. Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS—CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(4): e1—e20.
37. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin — angiotensin — aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17): 1653—9.
38. SinghGrewal D., Lucas R., McCarthy K. et al. Update on the COVID-19 associated inflammatory syndrome in children and adolescents; paediatric inflammatory multisystem syndrometemporally associated with SARSCoV2. *J. Paediatr. Child Health.* 2020; 56: 1173—7.
39. Nikolopoulou G. B., Maltezou H. C. 'COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch. Med. Res.* 2022; 53(1): 1—8.
40. McCrindle B. W., Rowley A. H., Newburger J. W. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135: e927—99.
41. Colan S. D. The why and how of Z scores. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013; 26: 38—40.
42. Toubiana J., Poirault C., Corsia A. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020; 369: m2094.
43. Gao L., Jiang D., Wen X. S. et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir. Res.* 2020; 21(1): 83.
44. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multi-system syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324: 259—69.
45. Melendez E., Whitney J. E., Norton J. S. et al. A pilot study of the association of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and severity of illness in pediatric septic shock. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2019; 20: e55—60.
46. Василевский И. В. Иммунопатогенез и лечение новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19): позиция клинического фармаколога. *Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. Под ред. В. А. Горбунова. Минск; 2021: 171—4.*
47. Mohsin S.S., Abbas Q., Chowdhary D. et al. Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in Pakistani children: A description of the phenotypes and comparison with historical cohorts of children with Kawasaki disease and myocarditis. *PLoS ONE.* 2021; 16(6): e0253625.
48. Mir T., Almas T., Kaur J. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem review of pathophysiology. *Ann. Med. Surg. (Lond.).* 2021; 69: 102745.
49. Belhadjer Z., Meot M., Bajolle F. et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation.* 2020; 142(5): 429—36.
50. Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H. K. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020; 4(9): 669—77.
51. Feldstein L. R., Rose E. B., Horwitz S. M. Overcoming COVID-19 investigators; CDC COVID-19 response team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. *N. Engl. J. Med.* 2020; 383(4): 334—46.
52. Niaz T., Hope K., Michael Fremed M. et al. Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. *Pediatr. Cardiol.* 2021; 42(1): 19—35.

## REFERENCES

- Sperotto F., Friedman K. G., Son M. B. F. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180(2): 307—22.
- Whittaker E., Bamford A., Kenny J. PIMS-TS Study Group and EUCLIDS and PERFORM Consortia. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324(3): 259—69.
- HowardJones A. R., Burgner D. P., Nigel W. et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J. Paediatr. Child Health.* 2021. 10.1111/jpc.15811.
- Chiotos K., Bassiri H., Behrens E. M. multisystem inflammatory syndrome in children during the coronavirus 2019 pandemic: a case series. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2020; 9(3): 393—98.
- Kantemirova M. G., Novikova Yu. Yu., Ovsyannikov D. Yu. i dr. Children's multisystem syndrome associated with a new coronavirus infection COVID-19: current information and clinical observation. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2020; 17(3): 219—29. [(in Russian)]
- Namazova-Baranova L. S., Baranov A. A. COVID-19: what pediatricians have learned about the characteristics of the immune response to a new coronavirus infection in a year of fighting it. *Pediatriya im. G. N. Speranskogo.* 2020; 99(6): 32—51. [(in Russian)]
- Ahmed M., Advani S., Moreira A. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *E. Clin. Med.* 2020; 26: 100527.
- Feldstein L. R., Tenforde M. W., Friedman K. G. et al. Characteristics and outcomes of US children and adolescents with multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) compared with severe acute COVID-19. *JAMA.* 2021; 325(11): 1074—87.
- Zhang Q. Y., Xu B. W., Du J. B. Similarities and differences between multiple inflam-matory syndrome in children associated with COVID-19 and Kawasaki disease: clinical presentations, diagnosis, and treatment. *World J. Pediatr.* 2021; 17(4): 335—40.
- Hoste L., Van Paemel R., Haerynck F. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: a systematic review. *Eur. J. Pediatr.* 2021; 180 (7): 2019—2034.
- Wu E.Y., Campbell M.J. Cardiac Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Following COVID-19. *Curr. Cardiol. Rep.* 2021; 23(11): 168.

12. Gottlieb M., Bridwell R., Ravera J., Long B. Multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 49: 148—52.
13. Capone C. A., Subramony A., Sweberg T. Characteristics, cardiac involvement, and outcomes of multisystem inflammatory syndrome of childhood associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J. Pediatr.* 2020; 224: 141—5.
14. Yasuhara J., Watanabe K., Takagi H. et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Pulmonol.* 2021; 56(5): 837—48.
15. Carter M. J., Fish M., Jennings A. et al. Peripheral immunophenotypes in children with multisystem inflammatory syndrome associated with SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 2020; 26(11): 1701—7.
16. Vasilevski I. V. The role of cytokines in SARS-CoV-2 infection and cytokine storm blockade pathways. *Zdravookhraneniye. Healthcare.* 2022; 3: 31—41. [(in Russian)]
17. Consiglio C. R., Cotugno N., Sardh F. The immunology of multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19. *Cell.* 2020; 183(4): 968—81.
18. Diorio C., Henrickson S. E., Vella L. A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(11): 5967—75.
19. Purohit A., Rokita A.G., Guan X. et al. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation.* 2013; 128: 1748—57.
20. Siddiqi H. K., Mehra M. R. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: a clinical-therapeutic staging proposal. *J. Heart Lung. Transplant.* 2020; 39: 405—7.
21. Liu K., Fang Y. Y., Deng Y. et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin. Med. J.* 2020; 133: 1025—31.
22. Rowley A. H., Shulman S. T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. *J. Clin. Invest.* 2020; 130(11): 5619—21.
23. Dolhnikoff M., Ferreira Ferranti J., de Almeida Monteiro R. A. SARS-CoV-2 in cardiac tissue of a child with COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2020; 4(10): 790—4.
24. Bautista-Rodriguez C., Sanchez-de-Toledo J., Clark B. C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: An International Survey. *Pediatrics.* 2021; 147(2): e2020024554.
25. Valverde I., Singh Y., Sanchez-de-Toledo J. Acute cardiovascular manifestations in 286 children with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 infection in Europe. *Circulation.* 2021; 143(1): 21—32.
26. Blumfield E., Levin T. L., Kurian J. Imaging findings in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) associated with coronavirus disease (COVID-19). *AJR.* 2021; 216(2): 507—17.
27. Waseem M., Shariff M. A., Tay E. T. et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J. Emerg. Med.* 2022; 62(1): 28—37.
28. Theocharis P., Wong J., Pushparajah K. Multimodality cardiac evaluation in children and young adults with multisystem inflammation associated with COVID-19. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2020. doi: 10.1093/ehjci/jeaa212.
29. Matsubara D., Kauffman H. L., Wang Y. Echocardiographic findings in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in the United States. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 76(17): 1947—61.
30. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10239): 1771—8.
31. Ronai C., Hamaoka-Okamoto A., Baker A.L. Coronary artery aneurysm measurement and Z score variability in Kawasaki disease. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015; 29: 150—7.
32. Shi Q., Wang Z., Liu J. et al. Risk factors for poor prognosis in children and adolescents with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine.* 2021; 41: 101155.
33. Parcha V., Booker K. S., Kalra R. et al. A retrospective cohort study of 12,306 pediatric COVID19 patients in the United States. *Sci. Rep.* 2021; 11: 10231.
34. Vasilevski I. V. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19 disease. *Zdravookhraneniye. Healthcare.* 2022; 4: 20—30. [(in Russian)]
35. Gale C., Quigley M. A., Placzek A. et al. Characteristics and outcomes of neonatal SARSCoV2 infection in the UK: A prospective national cohort study using active surveillance. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2021; 5: 113—21.
36. Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS—CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol.* 2022; 74(4): e1—e20.
37. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin — angiotensin — aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382(17): 1653—9.
38. SinghGrewal D., Lucas R., McCarthy K. et al. Update on the COVID19associated inflammatory syndrome in children and adolescents; paediatric inflammatory multisystem syndrometemporally associated with SARSCoV2. *J. Paediatr. Child Health.* 2020; 56: 1173—7.
39. Nikolopoulou G. B., Maltezos H. C. /COVID-19 in Children: Where do we Stand? *Arch. Med. Res.* 2022; 53(1): 1—8.
40. McCrindle B. W., Rowley A. H., Newburger J. W. et al. Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a scientific statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 2017; 135: e927—99.
41. Colan S. D. The why and how of Z scores. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2013; 26: 38—40.
42. Toubiana J., Poirault C., Corsia A. et al. Kawasaki-like multisystem inflammatory syndrome in children during the covid-19 pandemic in Paris, France: prospective observational study. *BMJ.* 2020; 369: m2094.
43. Gao L., Jiang D., Wen X. S. et al. Prognostic value of NT-proBNP in patients with severe COVID-19. *Respir. Res.* 2020; 21(1): 83.
44. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. et al. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multi-system syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA.* 2020; 324: 259—69.
45. Melendez E., Whitney J. E., Norton J. S. et al. A pilot study of the association of amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and severity of illness in pediatric septic shock. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2019; 20: e55—60.

46. Vasilevski I. V. *Immunopathogenesis and treatment of the new coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19): the position of a clinical pharmacologist. Modern problems of human infectious pathology: Sat. scientific tr. Pod red. V. A. Gorbunova. Minsk; 2021: 171—4. [(in Russian)]*

47. Mohsin S. S., Abbas Q., Chowdhary D. et al. *Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) in Pakistani children: A description of the phenotypes and comparison with historical cohorts of children with Kawasaki disease and myocarditis. PLoS ONE. 2021; 16(6): e0253625.*

48. Mir T., Almas T., Kaur J. et al. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem review of pathophysiology. Ann. Med. Surg. (Lond.). 2021; 69: 102745.*

49. Belhadjer Z., Meot M., Bajolle F. et al. *Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C)*

*in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation. 2020; 142(5): 429—36.*

50. Davies P., Evans C., Kanthimathinathan H. K. *Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. Lancet Child Adolesc. Health. 2020; 4(9): 669—77.*

51. Feldstein L. R., Rose E. B., Horwitz S. M. *Overcoming COVID-19 investigators; CDC COVID-19 response team. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. children and adolescents. N. Engl. J. Med. 2020; 383(4): 334—46.*

52. Niaz T., Hope K., Michael Fremed M. et al. *Role of a Pediatric Cardiologist in the COVID-19 Pandemic. Pediatr. Cardiol. 2021; 42(1): 19—35.*

Поступила 29.08.2022.

Принята к печати 30.09.2022.

## Читайте в следующих номерах:

### Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- ✔ Жук С. А. и соавт. Анализ структуры плановых хирургических вмешательств при паховых грыжах у пациентов пожилого возраста в Гродненской области

### Лекции и обзоры

- ✔ Никитченко Д. Ю. и соавт. Механизмы апоптоза в повреждении головного мозга у детей
- ✔ Строчкий А. В. Хирургическая орхиалгия

### Школа молодого ученого

- ✔ Селье Г. Как говорить?

### Медицинское право

- ✔ Мороз В. П. Реализация принципа автономии в отношении пациента, находящегося в состоянии конца жизни

### В помощь практическому врачу

- ✔ Сорока Н. Ф. и соавт. ASIA синдром



Т. М. СТУДЕНИКИНА, И. Л. КОТОВИЧ

## ГИСТОГЕНЕЗ И ОРГАНОГЕНЕЗ ЛЕГКОГО В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА. СОЗРЕВАНИЕ СУРФАКТАНТНОЙ СИСТЕМЫ ЛЕГКИХ

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Статья посвящена развитию и формированию легкого в эмбриональном периоде развития. Охарактеризованы источники формирования, механизмы и последовательные стадии гистогенеза бронхиального дерева, бронхиол и альвеол. Приведены особенности морфологического и биохимического созревания сурфактанта. Изучение особенностей эмбрионального гисто- и органогенеза легкого позволяет определить морфологическую основу формирования пороков развития и заболеваний этого органа.

**Ключевые слова:** развитие легкого, эмбриональное легкое, дифференцировка пневмоцитов II типа, гистогенез бронхов, созревание сурфактанта.

The article is dedicated to the histogenesis and organogenesis of the lung's structures. The sources of formation, mechanisms and sequential stages of the bronchial tree, bronchioles and alveoli histogenesis are characterized. The article contains the data about morphological and biochemical maturation of surfactant. The study of features of embryonic histogenesis and organogenesis of the lung helps to determine morphological basis for the formation of malformations and diseases of this organ.

**Key words:** lung development, embryonic lung, II type pneumocyte differentiation, bronchi histogenesis, surfactant maturation

HEALTHCARE. 2022; 12: 68—80.

LUNG'S HISTOGENESIS AND ORGANOGENESIS DURING PRENATAL PERIOD OF ONTOGENESIS. MATURATION OF THE LUNG SURFACTANT SYSTEM

Т. М. Studenikina, I. L. Kotovich

Дыхательная система — единственная система в развивающемся организме, которая не выполняет своей основной функции в период эмбриогенеза. Поэтому процессы детерминации и дифференцировки различных структур легкого протекают на протяжении всего эмбриогенеза; критические периоды их развития растянуты во времени, что делает легкие уязвимым органом для действия неблагоприятных факторов окружающей среды. В связи с этим пороки развития легких — достаточно частая патология [1—4]. Тем не менее в период внутриутробного развития легкие выполняют ряд функций, влияющих на рост и созревание собственных структур, секреторную и иммунную функции.

Источниками развития органов дыхания являются прехордальная пластинка и мезенхима. Участок прехордальной пластинки, входящий в состав передней кишки, является источником формирования эпителия органов дыхания, а мезенхима — соединительной, хрящевой, гладкой мышечной тканей в различных структурах легкого и кровеносных сосудов. Нейроэктодерма участвует в образовании эндокринных клеток [3, 5].

**Механизмы регуляции.** Основные события в раннем морфогенезе легкого контролируются генами *mbx4*, *sox2* и *sox9* или их транскрипционными факторами, белками из групп FGF, WNT, TGF, SHH [4, 6—11]. Так, формирование и определенная локализация закладки легкого зависят от повышения концентрации ретиноевой кислоты, которая продуцируется клетками окружающей мезенхимы и является продуктом активации транскрипционного фактора *TBX4*. Этот транскрипционный фактор изначально ответственен за формирование передней кишки, затем за закладку, дальнейший рост и дифференцировку легкого. Белки WNT отвечают за сегментацию органа, семейство SHH является одним из основных морфогенов, контролирующих локализацию и лево-правую симметрию многих органов, в том числе легких. Белки FGF играют роль в ангиогенезе и дифференцировке других производных мезенхимы; повышение их концентрации является сигналом к ветвлению эпителиальных тяжей и трубочек. Белки TGF также важны в процессах формирования внеклеточного матрикса и его взаимодействия с эпителием.

В эпителиально-мезенхимальных взаимодействиях мезенхима играет инструктивную роль, включая разные наборы генов отвечающих эпителиальных клеток. При этом большую роль играет место локализации мезенхимы [12—14]. Так, респираторный дивертикул в области шеи не ветвится (образование трахеи), а начинает ветвиться лишь в грудном отделе (формирование главных и долевых бронхов). В эксперименте при переносе мезенхимы из области шеи в грудной отдел ветвление респираторного дивертикула там прекращается.

Одним из предположений, каким образом воздействие мезенхимы при развитии легкого обеспечивает ветвление эпителиальных трубочек, является следующее. Мезенхимальные клетки формируют коллагеновые фибриллы, которые, образуя пучок у слепого конца трубочки, предотвращают разрушение базальной мембраны эпителия в этом локусе. Ферменты, также секретируемые мезенхимальными клетками, расщепляют компоненты базальной мембраны соседних участков. Нарушение структуры базальной мембраны стимулирует митозы эпителиальных клеток этих областей, что приводит к формированию и углублению щели в месте локализации пучка коллагеновых фибрилл и удлинению двух трубочек по бокам щели — происходит дихотомическое разделение.

В развитии легкого выделяют 4 стадии.

1-я стадия — закладка легкого, которая происходит на 4-й неделе эмбриогенеза [2, 3, 10,

15]. Эпителий вентральной стенки передней кишки врастает в окружающую мезенхиму. Вначале закладка легкого сообщается с кишкой, но по мере удлинения закладки образуются две продольные трахеопищеводные складки, которые формируют перегородку, отделяющую трахею от пищевода (рис. 1).

Под индуцирующим влиянием со стороны мезенхимы эпителиальная трубка делится, формируя на этой стадии зачатки будущей трахеи, внелегочных главных и долевых бронхов (рис. 1, Г).

Нарушения формирования трахеопищеводной перегородки приводят к различным типам атрезии пищевода с трахеопищеводными фистулами или без них (рис. 2). Новорожденный с таким дефектом свободно дышит, но порок развития обнаруживается при первом же кормлении. При атрезии пищевода без фистулы небольшие порции молока сразу же срыгивает и сливает молоко через нос; при наличии фистулы молоко попадает в трахею и возникает аспирация.

Зачастую подобные аномалии ассоциированы с другими дефектами развития. Так, трахеопищеводные фистулы могут быть частью VACTERL-синдрома (аномалии позвоночника (vertebral anomalies), атрезия ануса (anal atresia), дефекты сердца (cardiac defects), трахеопищеводная фистула (tracheoesophageal fistula), атрезия пищевода (esophageal atresia), аномалия почек (renal anomalies), дефекты конечностей (limb defects)) [1, 10, 15].

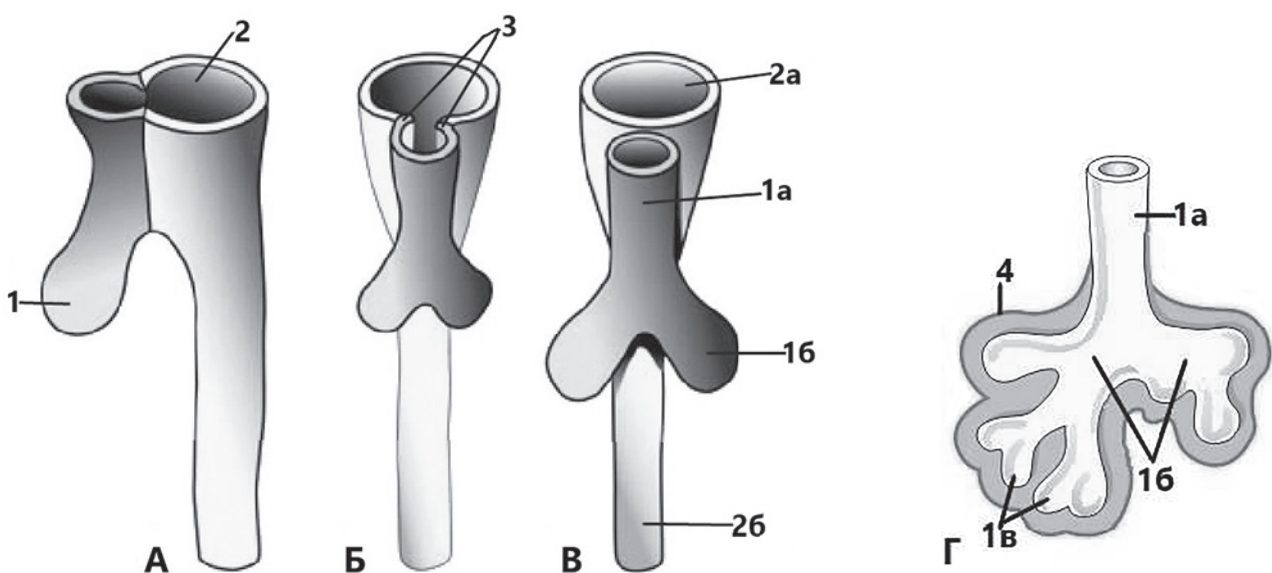


Рис. 1. Закладка органов дыхания [10, 15]: А — начало 4-й недели; Б — конец 4-й недели; В и Г — 5-я неделя; 1 — респираторный дивертикул (1а — зачаток трахеи, 1б — зачаток внелегочных бронхов, 1в — зачатки долевых бронхов); 2 — передняя кишка (2а — глотка, 2б — пищевод); 3 — трахеопищеводная перегородка; 4 — мезенхима

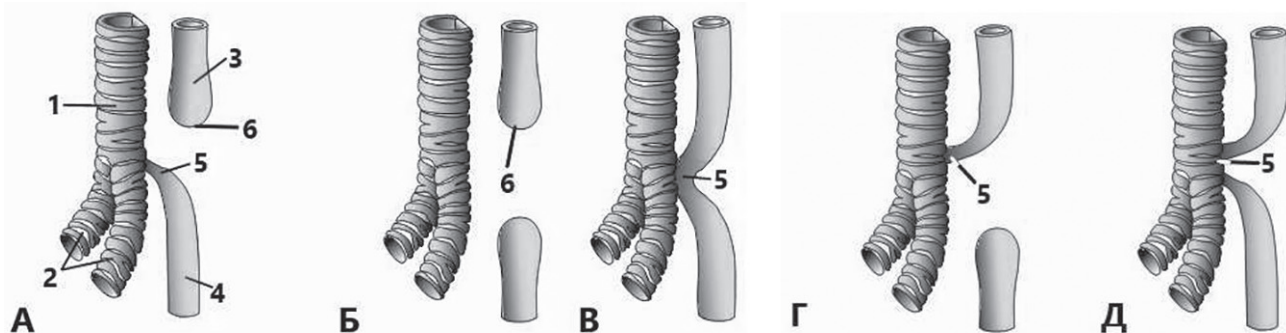
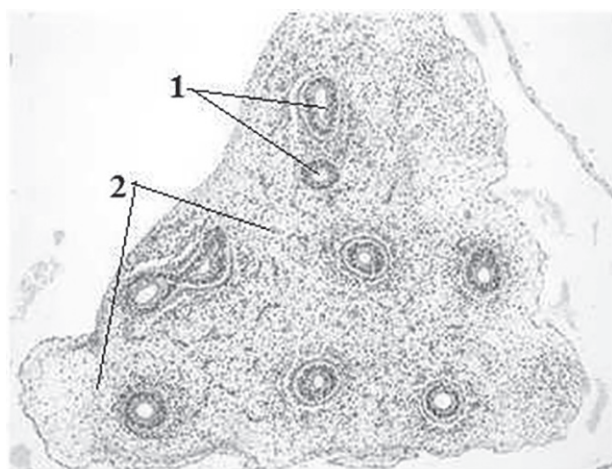


Рис. 2. Варианты нарушений при разделении дыхательной и пищеварительной систем [15]:  
1 — трахея; 2 — бронхи; 3 — проксимальная часть пищевода; 4 — дистальная часть пищевода;  
5 — трахеопищеводная фистула; 6 — атрезия пищевода

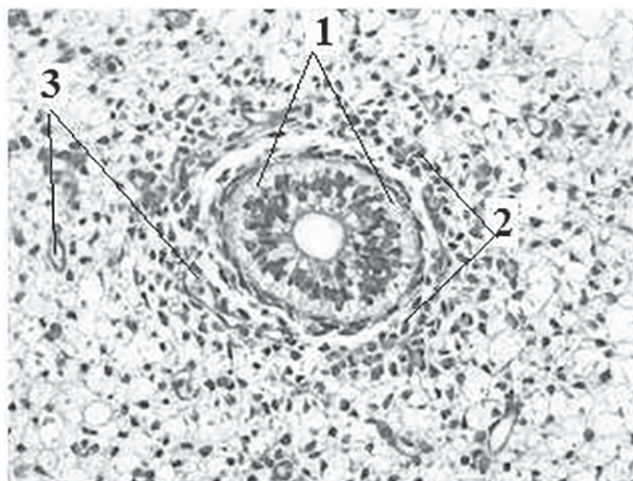
2-я стадия — псевдожелезистая. В период с 5-й по 15-ю неделю путем ветвления эпителиальных трубок в мезенхиме формируется воздухопроводящий отдел (рис. 3). Ветвление по-прежнему регулируется эпителиально-мезенхимальными взаимодействиями. Название стадии отражает гистологическую картину легкого: эпителий будущих бронхов заметно вакуолизирован, что придает срезу органа вид экзокринной железы (рис. 4) [2, 6, 10, 14—16].

В начале 5-й недели эпителиальные трубочки занимают около одной трети среза легкого (рис. 4, А), а остальные две трети приходятся на мезенхиму, но к концу 15-й недели каждая из закладок занимает около половины среза (рис. 5). Дифференцировка стенок будущих брон-

хов происходит по мере их ветвления, поэтому трахея и крупные бронхи более дифференцированы, а мелкие бронхи — менее [2, 5, 17].



А



Б

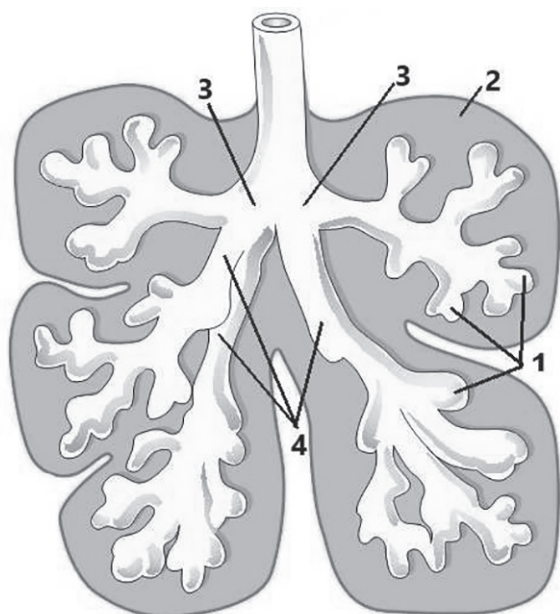


Рис. 3. Формирование бронхиального дерева, 8 нед [15]: 1 — ветвления эпителиальной трубки; 2 — мезенхима; 3 — главные бронхи; 4 — долевые бронхи

Рис. 4. Псевдожелезистая стадия развития легкого, 7 нед [16]: А — общий вид органа: 1 — эпителиальные трубки; 2 — мезенхима; Б — поперечный срез примитивного бронха: виден высокий столбчатый вакуолизированный эпителий (1), сгущения мезенхимы (2) вокруг эпителиальной выстилки, кровеносные сосуды (3)

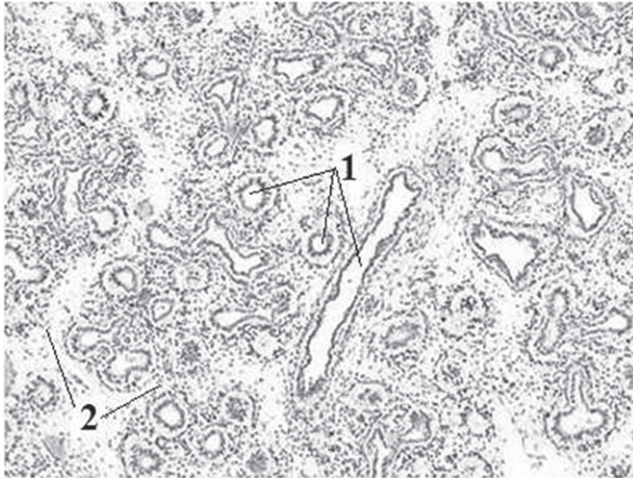


Рис. 5. Псевдожелезистая стадия развития легкого, 15 нед [16]: видны поперечные срезы бронхов (1), которые занимают около половины среза органа; вторая половина приходится на мезенхиму (2)

Так, в начале псевдожелезистой стадии трубки имеют толстые эпителиальные стенки, выстланные столбчатым или кубическим эпителием и окруженные уплотненной мезенхимой (рис. 6 —

для трахеи и крупных бронхов, 5-я (А) и 10-я (Б) недели соответственно). Эпителиоциты имеют одинаковую форму и практически не отличаются друг от друга: органеллы немногочисленны, но клетки содержат много гликогена.

К окончанию псевдожелезистой стадии трахея и крупные бронхи (долевые и сегментарные) выстланы многорядным цилиндрическим эпителием, в котором определяются реснитчатые, секреторные (в будущем — бокаловидные), базальные клетки, появляются нейроэндокринные клетки. Очевидно, секреторные клетки уже на этой стадии начинают выделять в просвет незначительное количество секрета. В подслизистой оболочке формируются железы, появляются хрящи, определяются артерии (рис. 6, В — для долевых бронхов, 12-я неделя) [2, 3, 10, 14, 17].

В этот же период (11—15-я недели) более поздние генерации (мелкие бронхи, терминальные бронхиолы) представляют собой тяжи, не имеющие просвета, или трубочки, выстланные

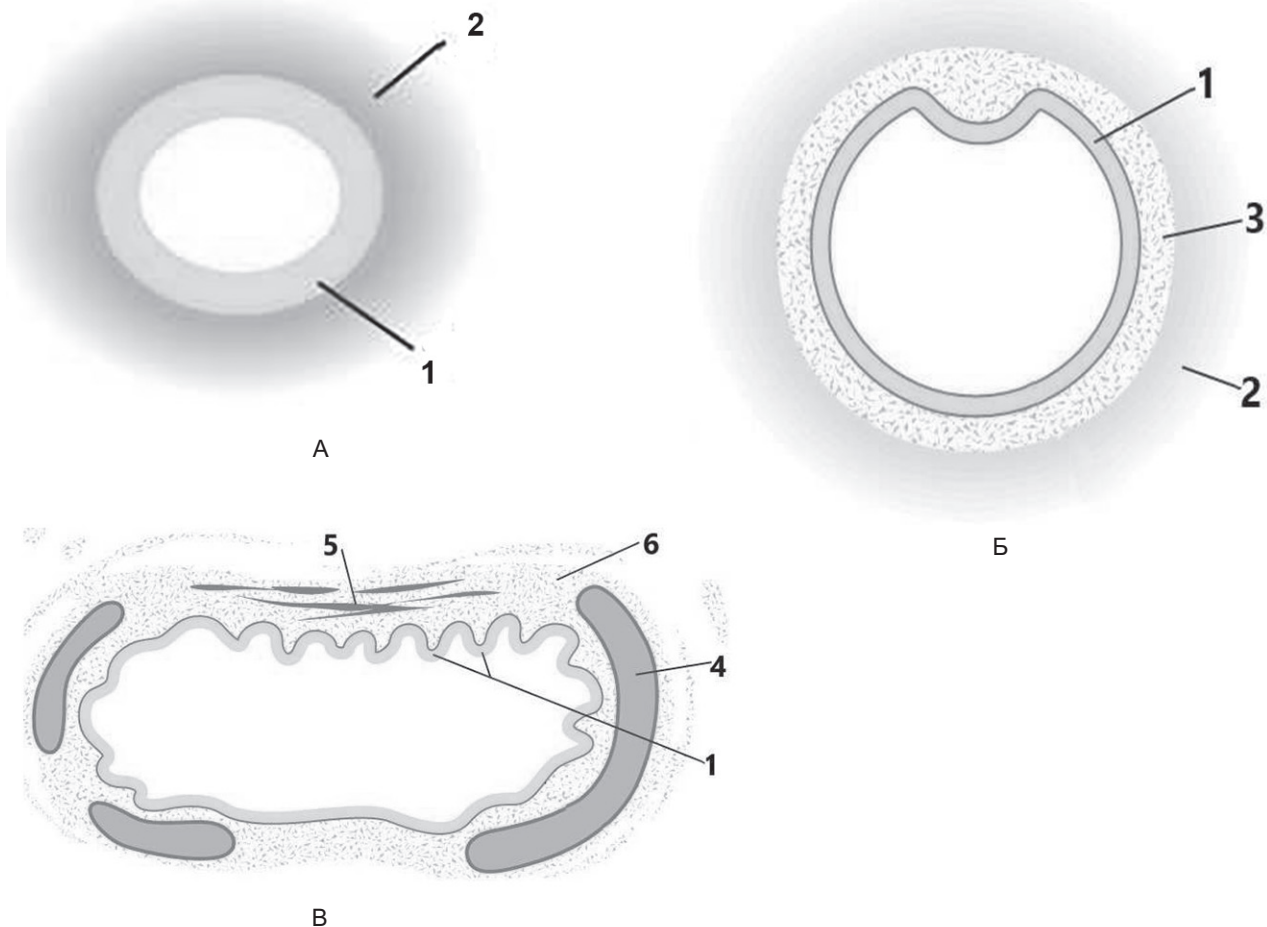


Рис. 6. Этапы гистогенеза стенки бронха [15]: 1 — эпителий; 2 — мезенхима; 3 — развивающийся хрящ; 4 — сформированный хрящ; 5 — образование гладкой мышечной ткани; 6 — образование соединительной ткани

однослойным цилиндрическим или кубическим эпителием с включениями гликогена без признаков дифференцировки. Вокруг трубочек концентрируется мезенхима (рис. 6, Б, рис. 7). Сосуды малочисленны.

В середине псевдожелезистой стадии (6—10-я недели эмбриогенеза) в просвете гортани формируется эпителиальная пробка. Физиологическая атрезия гортани делает невозможным сообщение амниотической полости и дыхательных путей [18]. На 10-й неделе происходит инволюция окклюзии и околоплодные воды проникают в дыхательные пути. Примерно в это же время (после 10-й недели) у плода человека возникают первые эпизодические внутриутробные дыхательные движения. При сокращении диафрагмы (вдох) давление в трахее уменьшается и небольшой объем амниотической жидкости перемещается в сторону легких. Околоплодные воды вместе с секретом бронхиального эпителия образуют внутрилегочную фетальную жидкость. При выдохе внутрилегочная жидкость вытекает в амниотическую полость. Происходит обмен содержимым между фетальными легкими и амниотической полостью. Поэтому компоненты внутрилегочной жидкости определяются в околоплодных водах. Очевидно, внутриутробные дыхательные движения необходимы не только для подготовки дыхательной мускулатуры к осуществлению дыхательной функции, но и для циркуляции легочной жидкости. Она освобождает эпителиальную выстилку от клеточного детрита, увлажняет

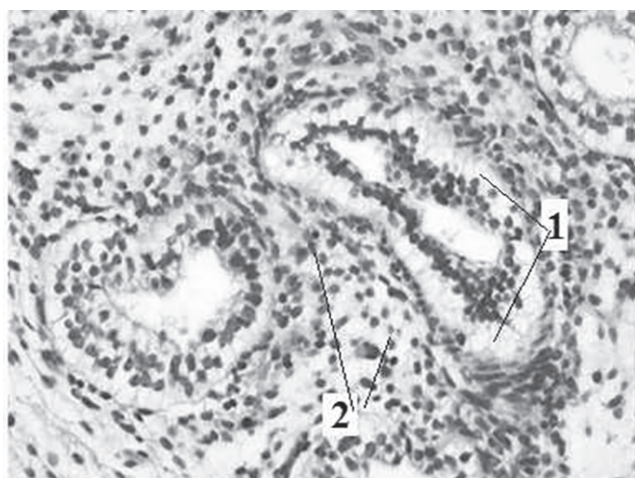


Рис. 7. Гистогенез стенки мелкого бронха на псевдожелезистой стадии развития, 10—11 нед [16]: бронх имеет вид трубочки, выстланной однослойным столбчатым вакуолизированным эпителием (1) без признаков дифференцировки; 2 — мезенхима

и защищает эпителий, оказывает необходимое стимулирующее давление при ветвлении, росте, формировании просвета бронхов, а в дальнейшем — бронхиол, альвеолярных ходов и мешочков. Если объем амниотической жидкости снижен, то внутрилегочного давления недостаточно для нормального ветвления и роста бронхиального и бронхиолярного дерева, альвеолярных ходов и мешочков. Подтверждением этого служит тот факт, что при врожденных аномалиях дыхательной мускулатуры, нарушениях формирования диафрагмального нерва, когда внутриутробные дыхательные движения несовершенны, может возникнуть гипоплазия легких.

Таким образом, в течение псевдожелезистой стадии:

- формируются все ветвления воздухопроводящего отдела. Ветвление эпителиальной закладки происходит за счет индуцирующего влияния со стороны мезенхимы и давления небольшого объема внутрилегочной фетальной жидкости (секрет бронхиальных эпителиоцитов и желез, околоплодных вод);

- происходит активная пролиферация и начинается дифференцировка всех клеточных популяций (эпителия, соединительнотканых, гладкомышечных, хрящевых элементов). Из-за активности происходящих процессов эта стадия является критическим периодом развития легкого [2, 3, 5, 14, 17].

3-я стадия — каналикулярная (16—25-я недели), характеризуется формированием примитивного респираторного отдела — дыхательных бронхиол и ацинусов. В этот период продолжается рост и активное ветвление как полых эпителиальных трубочек, так и тяжей, не имеющих просвета [2, 3, 10, 15].

К концу каналикулярной стадии соотношение между эпителием и мезенхимой сдвигается в сторону эпителия и становится равным 3 : 1 (рис. 8). Окончание стадии знаменуется формированием примитивного ацинуса: терминальная бронхиола ветвится на дыхательные бронхиолы трех порядков, от каждой из которых отходят альвеолярные ходы (рис. 9). Терминальная бронхиола выстлана однослойным цилиндрическим эпителием, дыхательная — однослойным кубическим. Закладки альвеолярных мешочков на этой стадии представлены терминальными почками — скоплением пролиферирующих эпителиоцитов, не имеющих просвета.



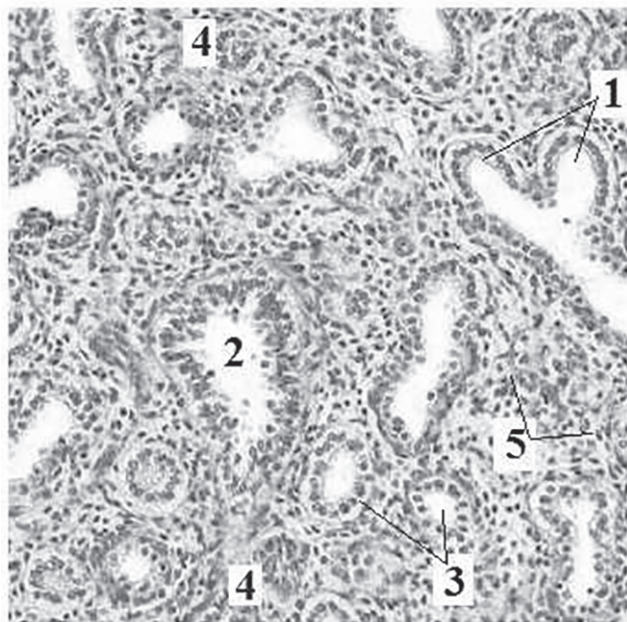


Рис. 8. Каналикулярная стадия развития легкого, 18 нед [16]: на срезе легкого видны активно делящиеся эпителиальные трубочки (1), дифференцирующийся мелкий бронх (2), терминальные бронхиолы (3), эпителиальные тяжи будущих бронхиол, еще не имеющие просвета (4); площадь среза, занимаемая мезенхимой (5), еще достаточно велика, но существенно меньше, чем на предыдущей стадии

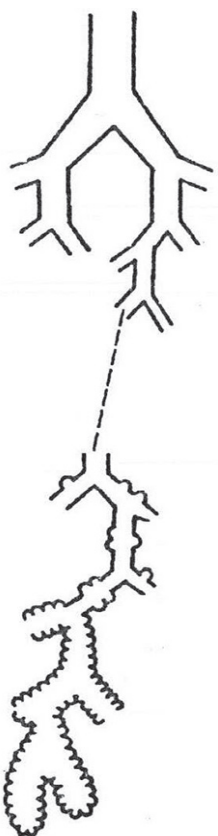


Рис. 9. Формирование структур легкого в течение эмбриогенеза

На 22—24-й неделях развития происходит дифференцировка кубических эпителиоцитов дыхательных бронхиол на пневмоциты 1-го и 2-го типов [19—21]. Часть кубических эпителиоцитов незначительно уплощается, количество органелл в них уменьшается, клетки утрачивают способность к пролиферации — начинается дифференцировка пневмоцитов 1-го типа. Другая часть кубических клеток (будущие пневмоциты 2-го типа) не меняет форму, но теряет включения гликогена. Очевидно, он используется как источник глюкозы, которая является субстратом для синтеза фосфолипидов сурфактанта (созревание системы сурфактанта изложено ниже).

Очень важным событием каналикулярной стадии развития легкого является интенсивное новообразование кровеносных капилляров (рис. 10). Капилляры вплотную подходят к эпителиальному пласту и иногда даже выпячиваются между эпителиальными клетками в полости — так называемая канализация полостей (откуда происходит название стадии, так как трубки теряют свою правильную форму и принимают вид неравномерных каналов) [2, 3, 5, 10, 14, 17].

Таким образом, в течение каналикулярной стадии:

— полностью заканчивается дифференцировка структур воздухопроводящего отдела: стенка всех генераций бронхов сформирована.

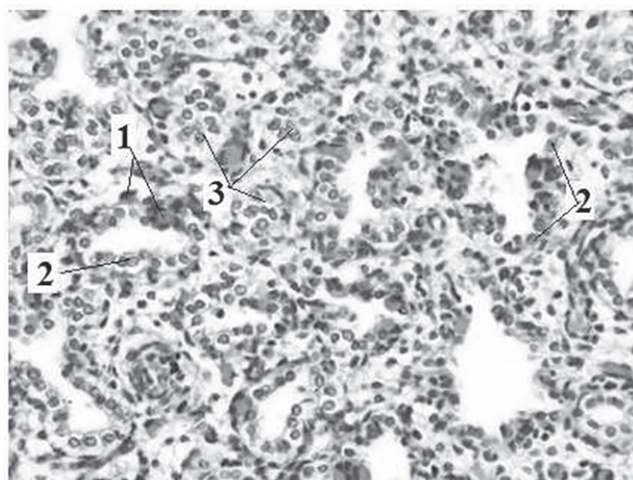


Рис. 10. Каналикулярная стадия развития легкого, 23 нед [16]: на срезе легкого видны капилляры (1), которые вплотную подходят к эпителиальному пласту (2) и иногда даже выпячиваются между эпителиальными клетками в полости; также обнаруживаются зачатки (почки) альвеолярных мешочков, не имеющие просвета (3)

Исключением является лишь недостаточное развитие эластических волокон в собственной и мышечной пластинках. В бронхах значительно усиливается секреция фетального легочного содержимого. Из плазмы эпителиоциты путем активного транспорта переносят ионы хлора, калия,  $\text{HCO}_3^-$ -ионы, то есть на этой стадии в легочную жидкость добавляется и транссудат плазмы;

— формируется модель респираторного отдела легких;

— эпителий дыхательных бронхиол дифференцируется на пневмоциты 1-го и 2-го типов, начинается синтез фосфолипидов сурфактанта, которыми обогащается фетальная легочная жидкость. Начало формирования сурфактанта (22—24-я недели) также считают критическим периодом развития легкого;

— появляются закладки альвеолярных мешочков, не имеющие просвета;

— в мезенхиме активно формируются кровеносные сосуды; капилляры подрастают к пневмоцитам 1-го типа — закладывается основа для формирования аэрогематического барьера;

4-я стадия — сакулярная (26—38-я недели), характеризуется тем, что в терминальных

почках, которыми заканчивались альвеолярные ходы, появляется просвет, они расширяются и ветвятся. Образуются примитивные альвеолярные мешочки — округлые структуры, в отличие от трубчатых структур, которые формировались в легком до сих пор (рис. 11, А) [2, 3, 22].

Постепенно в стенках респираторных бронхиол и альвеолярных мешочков появляются примитивные альвеолы (рис. 11, Б): мешочки значительно расширяются, разделяются тонкими септами, содержащими кровеносные сосуды, эпителиоциты уплощаются (рис. 12). Капилляры подходят вплотную к эпителиальным клеткам, формируется примитивный аэрогематический барьер. В интерстиции наблюдается много фибробластов, макрофагов, лимфоцитов. Фибробласты продуцируют компоненты межклеточного вещества и регуляторы роста эпителиальных структур. Коллагеновых и эластических волокон в интерстиции мало. К концу внутриутробного периода развития количество соединительной ткани существенно снижается [3, 10, 15, 22].

В периферических частях легкого альвеолы приобретают округлую форму и напоминают дефинитивные (рис. 13); в центральных

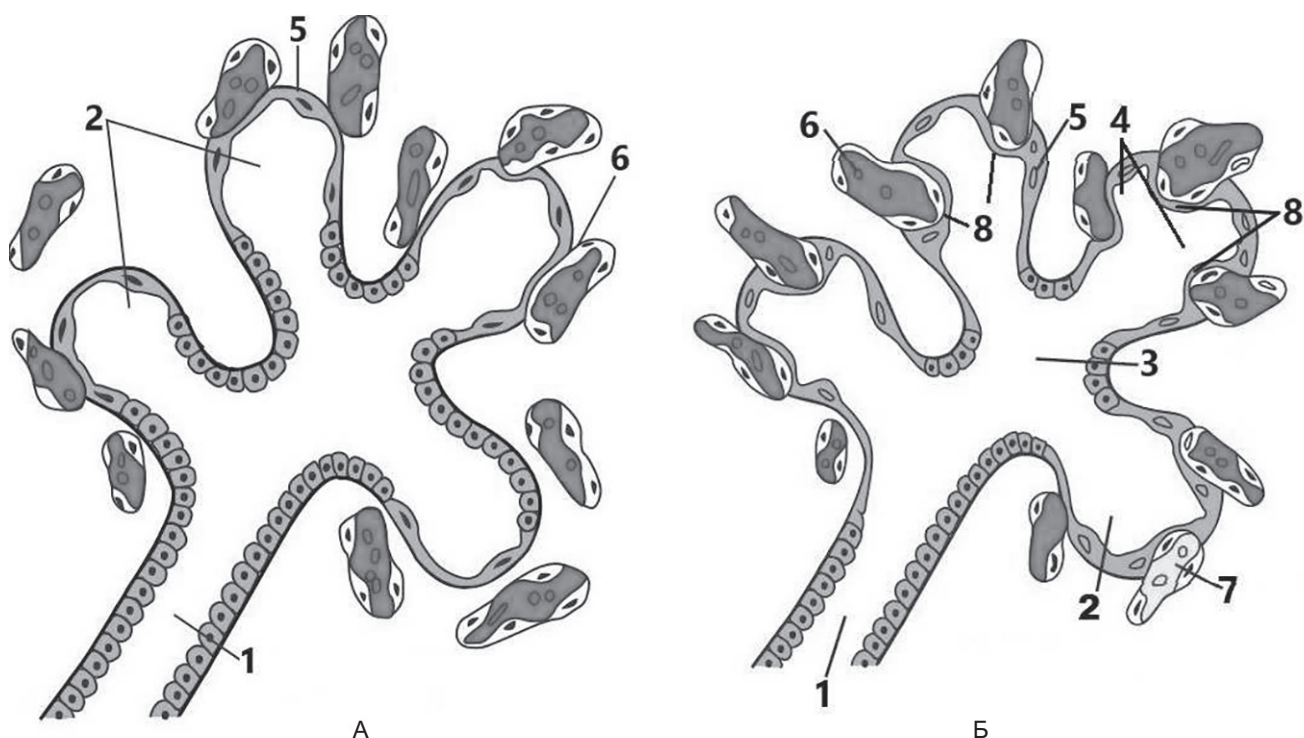


Рис. 11. Сакулярная стадия развития легкого [10]: А — формирование альвеолярных мешочков (28—30-я недели);

Б — формирование примитивных альвеол (35—37-я недели); 1 — дыхательная бронхиола;

2 — альвеолярные мешочки; 3 — альвеолярный ход; 4 — примитивная альвеола; 5 — пневмоциты;

6 — капилляр; 7 — лимфатический капилляр; 8 — формирующиеся межальвеольные перегородки

и прикорневых частях сохраняются неправильные вытянутые очертания и более примитивное строение, часть альвеол находится в спавшемся состоянии. К 30—37-й неделям заканчивается формирование ацинусов. К рождению количество альвеол составляет около 24 млн (у взрослого — 300—600 млн).

Важнейшим процессом в течение сакулярного периода является биохимическое созревание сурфактанта фетального легкого. Система легочного сурфактанта является одной из последних систем, созревающих в процессе гестации [23—25]. Недостаточность сурфактанта является фактором развития одного из наиболее часто встречающихся осложнений у недоношенных новорожденных в постнатальном периоде — синдрома дыхательных расстройств.

Зрелый сурфактант — это поверхностно-активный липопротеиновый комплекс, который выстилает альвеолы изнутри. Он способствует расправлению альвеол на вдохе и препятствует их спадению на выдохе, то есть снижает поверхностное натяжение в альвеолах. Собственно, название сурфактанта и происходит от сокращения английских слов, описывающих его главное свойство (surface active).

Зрелый легочной сурфактант приблизительно на 80—85 % состоит из фосфолипидов, на 5—10 % — из нейтральных липидов (главным

образом, холестерина) и на 5—10 % — из сурфактант-ассоциированных белков.

Главным компонентом легочного сурфактанта являются фосфолипиды. В основном это глицерофосфолипиды (их «скелет» представлен глицеролом): фосфатидилхолин (или лецитин — 70—80 %), фосфатидилглицерол (до 10 %); в меньших количествах присутствуют фосфатидилинозитол, фосфатидилсерин, фосфатидилэтанолламин, фосфатидная кислота [26]. Незначительное количество фосфолипидов зрелого сурфактанта приходится на сфингофосфолипиды (их «скелет» образован сфингозином), основным представителем этого класса является сфингомиелин (СМ).

Именно с преобладающим фосфолипидным компонентом — фосфатидилхолином (ФХ) — связывают снижение поверхностного натяжения в альвеолах. Более половины ФХ в сурфактанте представлено динасыщенными формами, которые содержат остатки двух насыщенных жирных кислот, в отличие от мембранных фосфолипидов, где, как правило, одна из жирных кислот является ненасыщенной. Типичным для сурфактанта является дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ), содержащий два остатка пальмитата — насыщенной 16-углеродной кислоты. Такой жирнокислотный состав имеет важное значение для структурно-функциональной организации сурфактанта. Благодаря линейной пространственной конфигурации насыщенных жирных кислот ДПФХ способен сформировать хорошо упорядоченный плотный компактный монослой, который успешно снижает поверхностное натяжение

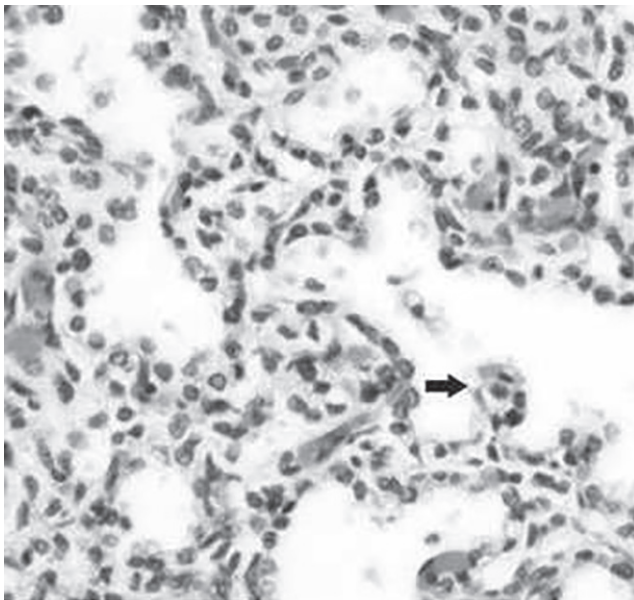


Рис. 12. Сакулярная стадия развития легкого, 28 нед [16]: на срезе легкого видны полости, которые делятся перегородками (стрелка) на более мелкие, в септах обнаруживаются кровеносные сосуды

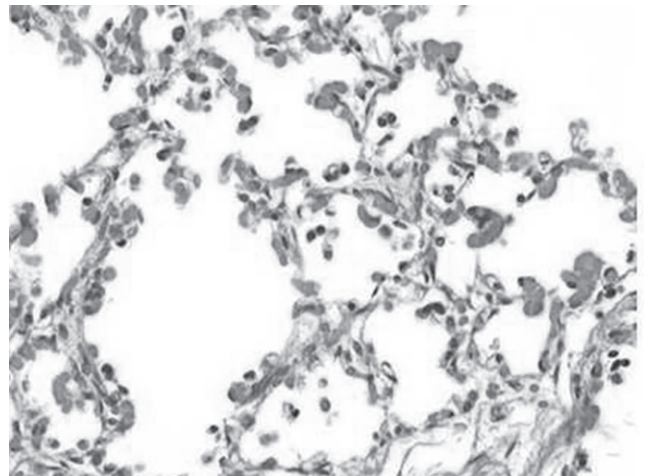


Рис. 13. Сакулярная стадия развития легкого, 36 нед [16]: на срезе периферического участка легкого видны сформированные альвеолы с хорошо васкуляризированными стенками

и противостоит «слипанию» стенок альвеол в процессе выдоха [27]. Фосфолипидный слой, содержащий ненасыщенные жирнокислотные остатки, становится более «рыхлым» из-за наличия изгибов в местах расположения двойных связей с цис-конфигурацией. Такой слой приобретает большую текучесть и хуже противостоит сжатиям-расправлениям в процессе дыхания. Кроме того, ненасыщенные жирные кислоты в большей степени подвержены перекисному окислению в богатой кислородом альвеолярной среде. Однако наличие ненасыщенных форм необходимо для лучшего распределения ДПФХ по поверхности альвеол [26].

Белковый компонент сурфактанта представлен несколькими видами протеинов. Наиболее хорошо изучены четыре сурфактант-ассоциированных белка (SP — surfactant protein): SP-A, SP-B, SP-C и SP-D [28]. Два из них, SP-B и SP-C, являются гидрофобными и усиливают адсорбцию и распределение липидов на поверхности альвеол. SP-A и SP-D являются гидрофильными и участвуют в реализации защитных иммунных реакций в легких.

Сурфактант продуцируется клетками альвеолярного эпителия — пневмоцитами 2-го типа. В образовании липидных и белковых компонентов задействованы гладкая и гранулярная эндоплазматические сети и комплекс Гольджи (рис. 14). На выходе из комплекса Гольджи из синтезированных молекул формируются мультивезикулярные тельца (МВТ) — большие пузырьки, ограниченные мембраной и содержащие множество мелких. Постепенно МВТ созревают: мелкие пузырьки сливаются, их мембраны образуют цистерны, а затем плотно упакованные пластины. Формируется новый вид включений — осмиофильные пластинчатые (ламеллярные) тельца (ОПТ). В их составе преобладают мембраны, состоящие из фосфолипидов, а также обнаруживаются практически все белковые компоненты (кроме SP-A), что позволяет считать пластинчатые тельца внутриклеточным пулом сурфактанта и, вероятно, формой его депонирования в пневмоцитах 2-го типа [27].

После секреции пластинчатых телец в альвеолярное пространство их жидкое содержимое формирует гипофазу — слой жидкости, непосредственно прилегающий к альвеолярному эпителию, в котором располагаются мембраны пластинчатых телец. Они трансформируются в особый упорядоченный тип внеклеточного

депо сурфактанта — тубулярный миелин (см. рис. 14). По мере необходимости резервный тубулярный миелин переходит из гипофазы на границу с воздухом и «раскручивается» из тубулы в мономолекулярный слой фосфолипидов — апофазу или поверхностный сурфактант. Дифильная природа фосфолипидов обеспечивает их расположение в монослое полярными головками к гипофазе, а гидрофобными «хвостами» жирных кислот — в сторону воздушного пространства альвеол.

В эмбриогенезе, когда на 22—24-й неделях гестации появляются пневмоциты 2-го типа, они уже имеют все необходимые органеллы для синтеза компонентов сурфактанта [29, 30]. Основным субстратом для синтеза фосфолипидов служит глюкоза, которая запасается в клетках в виде гликогена. По мере уменьшения количества гликогена в клетках увеличивается количество мультивезикулярных, а затем осмиофильных пластинчатых телец. SP-B и SP-C в виде предшественников (пробелков) обнаруживаются в кубических клетках уже на 12—15-й неделях, однако их полноценный синтез,

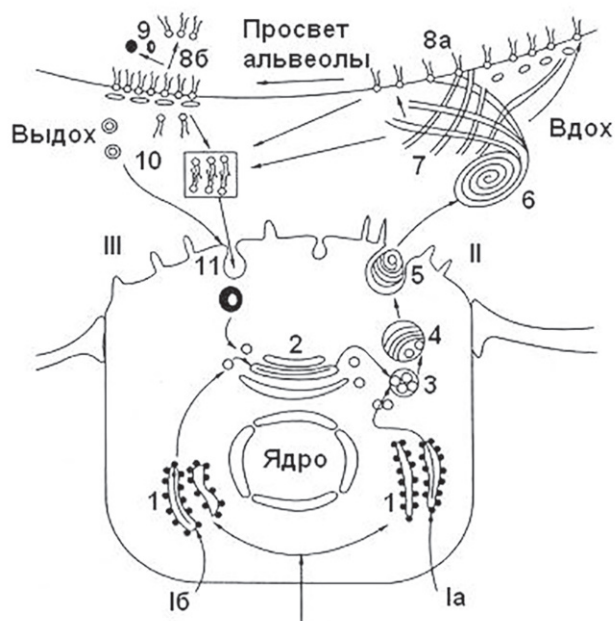


Рис. 14. Метаболизм сурфактанта [3]: Ia — синтез фосфолипидов; Ib — синтез апопротеинов; II — секреция сурфактанта; III — утилизация сурфактанта; 1 — синтез продуктов в ЭПС; 2 — сборка в комплексе Гольджи; 3 — формирование простого МВТ; 4 — комбинированное МВТ; 5 — ОПТ; 6 — секреция ОПТ; 7 — тубулярный миелин; 8 — поверхностный сурфактант (a — во время вдоха, б — во время выдоха); 9 — избыток сурфактанта; 10 — избыточные и деградированные фосфолипиды в гипофазе; 11 — реутилизация сурфактанта

созревание и включение в состав пластинчатых телец происходит только после 24-й недели. Первые признаки секреции пластинчатых телец в просвет бронхиол определяются на 25—26-й неделях эмбриогенеза. Однако такая секреция наблюдается только в крайних дистальных отделах воздухопроводящих путей, а общее количество поверхностно-активных веществ явно недостаточно для обеспечения нормальной работы респираторного отдела новорожденного в случае преждевременных родов [29, 30].

В сакулярной стадии (с 26-й недели) происходит постепенное увеличение синтетической и секреторной активности пневмоцитов 2-го типа, о чем свидетельствует нарастающее количество тубулярного миелина в просвете респираторных путей, а также увеличение количества компонентов сурфактанта в амниотической жидкости [31, 32].

Наиболее выраженное усиление секреции наблюдается после 30-й недели. В это время происходят не только количественные, но и качественные изменения состава фосфолипидов. До 28-й недели в легких плода синтезируется главным образом СМ. В дальнейшем постепенно усиливается синтез главного поверхностно-активного вещества — ФХ, и к 32-й неделе отношение ФХ : СМ становится равным 1 : 1.

Формирование зрелого сурфактанта происходит примерно после 34—35-й недели и характеризуется резким ростом уровня фосфатидилхолина (соотношение ФХ : СМ превышает 2 : 1, что свидетельствует о достаточной зрелости легких плода) [33]. В эти же сроки (35-я неделя) в амниотической жидкости впервые обнаруживаются фосфатидилглицерол и SP-A — наиболее поздние маркеры зрелости сурфактанта. Напомним, что для обеспечения оптимальных поверхностно-активных свойств необходимо наличие достаточного количества ДПФХ и всех минорных фракций, способствующих лучшему формированию монослоя и распределению ДПФХ в альвеолах.

Таким образом, признаки образования сурфактанта в пренатальном онтогенезе обнаруживаются задолго до рождения, но относительно полноценным он становится между 29-й и 32-й неделями, а в полной мере зрелым можно считать сурфактант после 36-й недели [29, 30].

Фосфолипиды сурфактанта в амниотической жидкости способны активировать макрофаги в полости амниона. Активированные клетки мигрируют через плацентарный барьер, продуцируют некоторые иммунные белки, например интерлейкин-1в. Этот протеин может вызвать увеличение продукции материнских простагландинов, которые стимулируют сокращение матки. Таким образом, созревание сурфактанта может служить стимулом к началу родовой деятельности.

Описанные изменения сурфактантной системы в эмбриогенезе послужили основой для разработки клинических тестов определения зрелости легких плода. Соотношение фосфатидилхолин/сфингомиелин в амниотической жидкости было первым из предложенных тестов (1971), и спустя несколько десятилетий клинического применения данный показатель по-прежнему признается наиболее надежным [34]. Позже были предложены «пенный тест» (стабильность пузырьков при встряхивании равных объемов амниотической жидкости с 95 % этанолом), определение концентрации пластинчатых телец, фосфатидилглицерола, SP-A в амниотической жидкости, соотношение сурфактант/альбумин [34, 35]. Несмотря на то что все эти тесты демонстрируют хорошую информативность, в настоящее время их клиническая значимость невелика. В первую очередь это обусловлено инвазивностью процедуры амниоцентеза, а также достаточно высокой степенью корреляции риска легочной патологии у новорожденных с гестационным возрастом.

Вместе с тем нельзя не отметить, что у некоторых недоношенных детей, рожденных даже на ранних стадиях сакулярной стадии (26—28 нед), не развивается синдром дыхательных расстройств, что свидетельствует о высоком потенциале функциональной и компенсаторной способности легкого. Напротив, респираторный дистресс-синдром с выраженным дефицитом сурфактанта может иметь место и у доношенного новорожденного. Следует учитывать, что продукция сурфактанта находится под контролем множества факторов и может лимитироваться, например, дефицитом субстратов (глюкозы) и кислорода (гипоксия). Гипотиреоз, адреналэктомия, фенобарбитал тормозят биохимическое созревание сурфактанта. Известно также, что морфофункциональное созревание легких происходит раньше у девочек, чем

у мальчиков, что связывают с подавляющим действием тестостерона и дигидротестостерона на созревание системы сурфактанта [36].

Продукцию и секрецию сурфактанта стимулируют механические воздействия (растяжение легких), а также глюкокортикостероиды, тиреоидные гормоны, аденозинтрифосфат, TGF- $\beta$ , бета-агонисты, цАМФ, муколитики (амброксол) [28]. Наибольшее распространение получила профилактика дыхательных расстройств у новорожденных за счет введения глюкокортикостероидов беременным с риском преждевременных родов [37]. Положительный эффект глюкокортикостероидов обусловлен не только влиянием на синтез и секрецию сурфактантных фосфолипидов и белков, но и прямым стимулирующим действием на продукцию глюкозы (обеспечение субстратом синтеза фосфатидилхолина), секрецию тиреоидных гормонов, ремоделирование тканей, дифференцировку клеток альвеолярного эпителия, реабсорбцию жидкости из легких плода [29, 30]. При недостаточной эффективности профилактических мероприятий новорожденным проводят заместительную терапию препаратами сурфактанта.

Первый вдох новорожденного происходит под влиянием изменения газового состава крови после пережатия пуповины (гиперкапния, ацидоз и гипоксия) и резкого усиления потока афферентных импульсов от рецепторов кожи (холодовых, тактильных), проприоцепторов, вестибулорецепторов, происходящих в процессе родов и сразу после рождения. Эти факторы стимулируют активность нейронов дыхательного центра. Кроме этого, внутриутробно раздражение амниотической жидкостью рецепторов, расположенных в области ноздрей, сильно тормозит дыхание («рефлекс ныряльщика»), поэтому еще одним фактором, способствующим возникновению первого вдоха, является устранение источников торможения дыхательного центра [22, 38, 39].

Нейроны дыхательного центра дают сигнал к сокращению диафрагмы и других мышц вдоха, увеличению объема грудной клетки, а значит, и легких. Воздух попадает в дыхательные пути. Хотя фетальная жидкость может оказывать сопротивление вдыхаемому воздуху, ее резорбция происходит сравнительно быстро: при прохождении плода через родовые пути легкие сдавливаются, и значительная часть легочной жидкости вытекает, другая уходит че-

рез лимфатические и кровеносные сосуды; резорбция легочной жидкости способствует катехоламины, активно секретируемые в момент рождения ребенка [2, 3, 10, 15].

Более значительное сопротивление вдыхаемому воздуху оказывает поверхностное натяжение в альвеолах. Сила поверхностного натяжения в альвеолах уменьшается сурфактантом. При вдохе уплощаются пневмоциты 1-го типа, истончаются межальвеолярные перегородки, формируется истинный аэрогематический барьер и начинается газообмен, происходит активная секреция пластинчатых телец из пневмоцитов 2-го типа, «раскручивание» мембранных пластин по поверхности альвеолы, что обеспечивает неспадение альвеол уже при первом выдохе [2, 3, 22]. Вместе с тем в стенках бронхиол и межальвеолярных перегородках легкого новорожденного мало эластических элементов. Растяжимость легочной ткани и способность вернуться в исходное положение остается сниженной еще долгое время. Из-за этого ребенок выполняет большую по сравнению со взрослым работу для обеспечения вентиляции легких.

#### Контактная информация:

Студеникина Татьяна Михайловна — к. м. н., доцент, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии. Белорусский государственный медицинский университет. Пр. Дзержинского 83, 220116, г. Минск. Сл. тел. +375 17 272-64-65.

#### Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т. М. С. Сбор и обработка материала: Т. М. С., И. Л. К. Написание текста: Т. М. С., И. Л. К. Редактирование: Т. М. С., И. Л. К.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блинова С. А., Орипов Ф. С., Хамидова Ф. М. Клеточные и молекулярные механизмы развития пороков легких. *Гены & Клетки*. 2021; XVI(1): 24—8.
2. Волкова О. В., Пекарский М. И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. Москва: Медицина; 1976. 415 с.
3. Клеточная биология легких в норме и при патологии. Под ред. В. В. Ерохина, Л. К. Романовой. Москва: Медицина; 2000. 494 с.
4. Morrissey E. E., Cardoso W. V., Lane R. H. et al. Molecular determinants of lung development. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2013; 10(2): 12—6.
5. Mullasery D., Smith N. P. Lung development. *Semin. Pediatr. Surg.* 2015; 24(4): 152—5.
6. Cardoso W. V., Lu J. Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies. *Dev.* 2006; 133(9): 1611—24.
7. Li C., Bellusci S., Borok Z. et al. Non-canonical WNT signalling in the lung. *J. Biochem.* 2015; 158(5): 355—65.

8. Nabhan A. N., Brownfield D. G., Harbury P. B. et al. Single-cell Wnt signaling niches maintain stemness of alveolar type 2 cells. *Science*. 2018; 359: 1118—23.
9. Raslan A. A.; Yoon J. K. WNT Signaling in Lung Repair and Regeneration. *Mol. Cells*. 2020; 43: 774—83.
10. Sadler T. W. *Lagman's medical embryology*. 13<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer; 2015. 407 p.
11. Volpe M.-A.V., Pham L., Lessin M. et al. Expression of Hoxb-5 during human lung development and in congenital lung malformations. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol*. 2003; 67(8): 550—6.
12. Гилберт С. Биология развития. Москва: Мир; 1993; 3. 352 с.
13. Zepp J. A., Morrissey E. E. Cellular crosstalk in the development and regeneration of the respiratory system. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol*. 2019; 20(9): 551—6.
14. Nikolic M. Z., Sun D., Rawlins E. L. Human lung development: recent progress and new challenges. *Dev*. 2018; 145(16): 163485.
15. Moore K. L. *The developing human*. 10<sup>th</sup> ed. W. B. Saunders Company; 2016. 462 p.
16. Ernst L. M., Ruchelli E. D., Huff D. S. *Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology*. Springer; 2011. 399 p.
17. Schittny J. C. Development of the lung. *Cell Tissue Res*. 2017; 367(3): 427—44.
18. Лобко П. И., Петрова Р. М., Чайка Е. Н. Физиологическая атрезия: эмбриогенез, функциональная анатомия. Минск: Беларусь; 1983. 254 с.
19. Fehrenbach, H. Alveolar epithelial type II cell: Defender of the alveolus revisited. *Respir. Res*. 2001; 2: 33—46.
20. Mason R. J. Biology of alveolar type II cells. *Respirology*. 2006; 11: S12—S15.
21. Ruaro B., Salton F., Braga L. et al. The History and Mystery of Alveolar Epithelial Type II Cells: Focus on Their Physiologic and Pathologic Role in Lung. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22: 2566.
22. Чепурная М. М. Эмбриогенез и антенатальное развитие легких. Москва; 2016. 246 с.
23. Вауэр Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных. Москва; 2011. 96 с.
24. Bernhard W. Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology. *Ann. Anat*. 2016; 208: 146—50.
25. Dumpa V., Bhandari V. Surfactant, steroids and non-invasive ventilation in the prevention of BPD. *Semin. Perinatol*. 2018; 42(7): 444—52.
26. Veldhuizen R., Nag K., Orgeig S., Possmayer F. The role of lipids in pulmonary surfactant. *BBA Mol. Basis Dis*. 1998; 1408(2—3): 90—108.
27. Chakraborty M., Kotecha S. Pulmonary surfactant in newborn infants and children. *Breathe*. 2013; 9(6): 477—88.
28. Nkadi P., Merritt T. A., Pillers D.-A. M. O. An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease. *Mol. Genet. Metab*. 2009; 97(2): 95—101.
29. Smith L. J., McKay K., van Asperen P., Fitzgerald D. A. Normal development of the lung and premature birth. *Paediatr. Respir. Rev*. 2010; 11(3): 135—42.
30. Smith L. J., McKay K. O., van Asperen P. P. et al. Normal Development of the Lung and Premature Birth. *Paed. Respir. Rev*. 2010; 11: 135—42.
31. Frerking I., Gьnther A., Seeger W., Pison, U. Pulmonary surfactant: Functions, abnormalities and therapeutic options. *Intens. Care Med*. 2001; 27: 1699—1717.
32. Rooney S. A. Regulation of surfactant secretion. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol*. 2001; 129: 233—43.
33. St Clair C., Norwitz E. R., Woensdregt K. et al. The probability of neonatal respiratory distress syndrome as a function of gestational age and lecithin/sphingomyelin ratio. *Perinatol*. 2008; 25(8): 473—80.
34. Besnard A. E., Wirjosekarto S. A. M., Broeze K. A. et al. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis. *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol*. 2013; 169(2): 177—83.
35. Grenache D. G., Gronowski A. M. Fetal lung maturity. *Clin. Bioch*. 2006; 39(1): 1—10.
36. Nielsen H. C. Testosterone regulation of sex differences in fetal lung development. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med*. 1992; 199(4): 446—52.
37. Spencer C., Neales K. Antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome. *BMJ*. 2000; 320(7231): 325—6.
38. Bush A. Lung Development and Aging. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2016; 13(Suppl 5): S438—S446.
39. Morrissey E. E., Hogan B. L. M. Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development. *Dev. Cell*. 2010; 18(1): 8—23.

## REFERENCES

1. Blinova S. A., Oripov F. S., Hamidova F. M. Cell's and molecular mechanisms of the lung's malformation development. *Geny & Kletki*. 2021; XVI(1): 24—8. [(in Russian)]
2. Volkova O. V., Pekarskij M. I. Embryogenesis and aging morphology of the inner organs of human. Moscow: Meditsina; 1976. 415 s. [(in Russian)]
3. Cell biology of the normal and pathological lung. Pod red. V. V. Erohina, L. K. Romanovoj. Moscow: Meditsina; 2000. 494 s. [(in Russian)]
4. Morrissey E. E., Cardoso W. V., Lane R. H. et al. Molecular determinants of lung development. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2013; 10(2): 12—6.
5. Mullassery D., Smith N. P. Lung development. *Semin. Pediatr. Surg*. 2015; 24(4): 152—5.
6. Cardoso W. V., Lu J. Regulation of early lung morphogenesis: questions, facts and controversies. *Dev*. 2006; 133(9): 1611—24.
7. Li C., Bellusci S., Borok Z. et al. Non-canonical WNT signalling in the lung. *J. Biochem*. 2015; 158(5): 355—65.
8. Nabhan A. N., Brownfield D. G., Harbury P. B. et al. Single-cell Wnt signaling niches maintain stemness of alveolar type 2 cells. *Science*. 2018; 359: 1118—23.
9. Raslan A. A.; Yoon J. K. WNT Signaling in Lung Repair and Regeneration. *Mol. Cells*. 2020; 43: 774—83.
10. Sadler T. W. *Lagman's medical embryology*. 13<sup>th</sup> ed. Wolters Kluwer; 2015. 407 p.
11. Volpe M.-A.V., Pham L., Lessin M. et al. Expression of Hoxb-5 during human lung development and in congenital lung malformations. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol*. 2003; 67(8): 550—6.
12. Gilbert S. *Biology of the development*. Moscow: Mir; 1993; 3. 352 s. [(in Russian)]

13. Zepp J. A., Morrisey E. E. Cellular crosstalk in the development and regeneration of the respiratory system. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2019; 20(9): 551—6.
14. Nikolic, M. Z., Sun D., Rawlins E. L. Human lung development: recent progress and new challenges. *Dev.* 2018; 145(16): 163485.
15. Moore K. L. *The developing human*. 10<sup>th</sup> ed. W. B. Saunders Company; 2016. 462 p.
16. Ernst L. M., Ruchelli E. D., Huff D. S. *Color Atlas of Fetal and Neonatal Histology*. Springer; 2011. 399 p.
17. Schitny J. C. Development of the lung. *Cell Tissue Res.* 2017; 367(3): 427—44.
18. Lobko P. I., Petrova R. M., Chajka E. N. *Physiological atresia: embryogenesis, functional anatomy*. Minsk: Belarus; 1983. 254 s. [(in Russian)]
19. Fehrenbach, H. Alveolar epithelial type II cell: Defender of the alveolus revisited. *Respir. Res.* 2001; 2: 33—46.
20. Mason R. J. *Biology of alveolar type II cells*. *Respirology*. 2006; 11: S12—S15.
21. Ruaro B., Salton F., Braga L. et al. *The History and Mystery of Alveolar Epithelial Type II Cells: Focus on Their Physiologic and Pathologic Role in Lung*. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 2566.
22. Chepurnaja M. M. *Embryogenesis and antenatal lung development*. Moscow; 2016. 246 s. [(in Russian)]
23. Vaujer R. *Surfactant in neonatology. Prevention and treatment of the neonatal distress-syndrome*. Moscow; 2011. 96 s. [(in Russian)]
24. Bernhard W. *Lung surfactant: Function and composition in the context of development and respiratory physiology*. *Ann. Anat.* 2016; 208: 146—50.
25. Dumpa V., Bhandari V. *Surfactant, steroids and non-invasive ventilation in the prevention of BPD*. *Semin. Perinatol.* 2018; 42(7): 444—52.
26. Veldhuizen R., Nag K., Orgeig S., Possmayer F. *The role of lipids in pulmonary surfactant*. *BBA Mol. Basis Dis.* 1998; 1408(2—3): 90—108.
27. Chakraborty M., Kotecha S. *Pulmonary surfactant in newborn infants and children*. *Breathe*. 2013; 9(6): 477—88.
28. Nkadi P., Merritt T. A., Pillers D.-A. M. O. *An overview of pulmonary surfactant in the neonate: genetics, metabolism, and the role of surfactant in health and disease*. *Mol. Genet. Metab.* 2009; 97(2): 95—101.
29. Smith L. J., McKay K., van Asperen P., Fitzgerald D. A. *Normal development of the lung and premature birth*. *Paediatr. Respir. Rev.* 2010; 11(3): 135—42.
30. Smith L. J., McKay K. O., van Asperen P. P. et al. *Normal Development of the Lung and Premature Birth*. *Paed. Respir. Rev.* 2010; 11: 135—42.
31. Frerking I., Günther A., Seeger W., Pison U. *Pulmonary surfactant: Functions, abnormalities and therapeutic options*. *Intens. Care Med.* 2001; 27: 1699—1717.
32. Rooney S. A. *Regulation of surfactant secretion*. *Comp. Biochem. Physiol. A Mol. Integr. Physiol.* 2001; 129: 233—43.
33. St Clair C., Norwitz E. R., Woensdregt K. et al. *The probability of neonatal respiratory distress syndrome as a function of gestational age and lecithin/sphingomyelin ratio*. *Perinatol.* 2008; 25(8): 473—80.
34. Besnard A. E., Wirjosekarto S. A. M., Broeze K. A. et al. *Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis*. *Eur. J. Obstetr. Gynecol. Reprod. Biol.* 2013; 169(2): 177—83.
35. Grenache D. G., Gronowski A. M. *Fetal lung maturity*. *Clin. Biochem.* 2006; 39(1): 1—10.
36. Nielsen H. C. *Testosterone regulation of sex differences in fetal lung development*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1992; 199(4): 446—52.
37. Spencer C., Neales K. *Antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome*. *BMJ.* 2000; 320(7231): 325—6.
38. Bush A. *Lung Development and Aging*. *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2016; 13(Suppl 5): S438—S446.
39. Morrisey E. E., Hogan B. L. M. *Preparing for the first breath: genetic and cellular mechanisms in lung development*. *Dev. Cell.* 2010; 18(1): 8—23.

Поступила 26.02.2022.

Принята к печати 28.10.2022.

#### Адрес редакции:

ул. Фабрициуса, 28, комн. 402

220007, г. Минск

Телефоны: +375 17 368-21-66, +375 17 368-21-48

E-mail: zdrav@tut.by

С информацией «К сведению авторов» можно ознакомиться

на сайте [www.zdrav.by](http://www.zdrav.by)

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных объявлений.

При использовании материалов журнала ссылка на «Здравоохранение» обязательна.

#### Подписные индексы:

для организаций – 749122,

для индивидуальных подписчиков – 74912

Свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 562 от 09.09.2016, выданное Министерством информации Республики Беларусь

Информация, реклама Т. П. Вронская

Верстка Н. Ф. Гелжец

Редакторы: Е. М. Бильдюк, С. К. Свирская

Дизайн обложки Сергей Саркисов

Подписано в печать 01.12.2022. Тираж 924 экз. Заказ

Государственное предприятие «СтройМедиаПроект».

ЛП № 02330/71 от 23.01.2014.

Ул. Веры Хоружей, 13/61, 220123, г. Минск.