

Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

Главная тема: COVID-19

Новейшая информация о COVID-19: обзор

Jakhmola S, Indari O, Kashyap D, Varshney N, Rani A, Sonkar C, Baral B, Chatterjee S, Das A, Kumar R, Jha HC. Recent updates on COVID-19: A holistic review. Heliyon 2020 Dec; 6 (12): 05706. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e05706. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33324769; PMCID: PMC7729279.

Коронавирусы – это крупные РНК-содержащие вирусы с положительной цепью, на оболочке которых присутствуют пепломеры в форме шипообразных выростов. Штаммы вирусов семейства *Coronaviridae*, которые поражают различные виды животных, принято считать причиной нескольких вспышек заболеваний, в том числе эпидемий SARS и MERS. COVID-19 – одна из недавних вспышек заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2, впервые идентифицированным в г. Ухань в Китае. ВОЗ признала вспышку COVID-19 пандемией 11 марта 2020 г. В настоящем обзоре рассмотрены различные аспекты заболевания – от происхождения, путей передачи и мутаций вируса до патофизиологических изменений в организме хозяина и доступных способов диагностики и лечения заболевания. Особое внимание уделено зоонозному происхождению SARS-CoV-2, нуклеотидная последовательность которого на 96,2% совпадает с последовательностью коронавируса летучих мышей. Следует отметить, что во всем мире зарегистрировано несколько мутаций спайкового белка SARS-CoV-2, нуклеокапсидного белка, PLg₂ и ORF3a. Указанные мутации могут влиять на связывание белка с рецептором, слияние вируса с клеткой хозяина, а также репликацию вируса и сборку вирусных частиц. Это значит, что изучение этих мутаций может помочь в исследовании вирулентности вируса и при разработке способов лечения заболевания. Кроме того, усиленный иммунный ответ на COVID-19 может стать причиной летального исхода. Артериальная гипертензия, диабет и сердечно-сосудистые заболевания – это сопутствующие заболевания, в значительной степени связанные с инфицированием SARS-CoV-2. В настоящем обзоре представлено обсуждение указанных аспектов, в том числе влияния различных сопутствующих заболеваний на исход COVID-19. Следует отметить, что отсутствие специфических препаратов вынуждает врачей-клиницистов прибегать к использованию таких препаратов как ремдесивир, хлорохин и т.д. Сейчас для диагностики

COVID-19 применяют ОТ-ПЦР, компьютерную томографию, серологическое тестирование и т.д. Чтобы предоставить информацию научному сообществу и ускорить исследования, мы представили обзор указанных аспектов.

Повторное заражение медицинского работника SARS-CoV-2 во время нозокомиальной вспышки в Бельгии несмотря на наличие нейтрализующих антител

Selhorst P, Van Ierssel S, Michiels J, Mariën J, Bartholomeeusen K, Dirinck E, Vandamme S, Jansens H, Ariën KK. Symptomatic SARS-CoV-2 reinfection of a health care worker in a Belgian nosocomial outbreak despite primary neutralizing antibody response. Clin Infect Dis 2020 Dec 14: ciaa1850. DOI: 10.1093/cid/ciaa1850. Epub ahead of print. PMID: 33315049.

Актуальность. Пока неясно, останется ли повторное инфицирование SARS-CoV-2 редким явлением, встречающимся только у лиц, не способных выработать эффективный иммунный ответ, или оно будет возникать чаще при ослаблении гуморального иммунитета после первичного инфицирования.

Методы. Случаи повторного инфицирования трех пациентов и двух медицинских работников были зафиксированы во время нозокомиальной вспышки в Бельгии. Чтобы убедиться, что это повторное инфицирование, а не персистирующая инфекция, провели полногеномное секвенирование материала из ротоглотки всех пациентов, в том числе отобранного во время первого эпизода. Был проведен количественный анализ IgA, IgM, IgG и ответа нейтрализующих антител в сыворотке всех инфицированных, во всех случаях повторного инфицирования была измерена инфекционность присутствующего в мазках вируса.

Результаты. Повторное инфицирование было подтверждено у молодого иммунокомпетентного медицинского работника – вирусные геномы, выделенные во время первого и второго эпизодов, принадлежали к различным кладам SARS-CoV-2. Повторное заболевание возникло через 185 дней после первого, несмотря на выработку эффективного гуморального иммунного ответа. При этом второй эпизод протекал легче и характеризовался быстрым ростом уровня IgG и нейтрализующих антител в сыворотке. Отследить контакты и

изучить вирус в культуре не удалось, однако было установлено, что медицинскому работнику удалось заразить трех пациентов. Исследование ее назофарингеальных мазков позволило получить доказательства репликации вируса, но не наличия нейтрализующих антител.

Выводы. Данный случай ставит под сомнение возможность формирования длительного защитного иммунитета к SARS-CoV-2 после первичного инфицирования.

Онкология

Ожирение определяет метаболизм микросреды опухоли, подавляя противоопухолевый иммунитет

Ringel AE, Drijvers JM, Baker GJ, Catozzi A, et al. Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity. *Cell* 2020 Dec 7; S0092-8674 (20) 31526–9. DOI: 10.1016/j.cell.2020.11.009. Epub ahead of print. PMID: 33301708.

Ожирение – один из основных факторов риска развития онкологических заболеваний, однако влияние системных метаболических нарушений на микросреду опухоли и противоопухолевый иммунитет не изучено. В настоящей работе показано, как вызванное диетой с высоким содержанием жиров ожирение приводит к нарушению функции Т-лимфоцитов CD8+ в микросреде опухоли у мышей, способствуя росту опухоли. Мы находимся в процессе создания атласа клеточного метаболизма микросреды опухоли с разрешением до одной клетки, в котором показано, как микросреда опухоли

меняется при вызванном неправильной диетой ожирении. Было установлено, что опухоль и Т-лимфоциты CD8+ по-разному адаптируются к ожирению. При употреблении продуктов с высоким содержанием жиров опухолевые клетки, в отличие от инфильтрирующих опухоли Т-лимфоцитов CD8+, начинают усиленно поглощать жиры. Такие адаптации приводят к изменениям процессов расщепления жирных кислот в клетках организма, потребляющего продукты с высоким содержанием жиров, нарушая процесс инфильтрации опухоли Т-лимфоцитами и функцию Т-лимфоцитов CD8+. Блокировка метаболического репрограммирования опухолевых клеток у мышей с ожирением позволяет улучшить противоопухолевый иммунитет. Анализ злокачественных опухолей человека выявил аналогичные изменения транскрипции маркеров Т-лимфоцитов CD8+, что говорит о возможности применения различных воздействий на метаболизм для повышения эффективности иммунотерапии онкологических заболеваний.

Неврология

Ведение пациентов с острым ишемическим инсультом

Phipps MS, Cronin CA. Management of acute ischemic stroke. *BMJ* 2020 Feb 13; 368: I6983. DOI: 10.1136/bmj.I6983. PMID: 32054610.

Инсульт является одной из ведущих причин длительной инвалидности в развитых странах и одной из главных причин смертности во всем мире. В последнее десятилетие удалось достичь значительных успехов в разработке методов диагностики и лечения заболевания, позволяющих минимизировать последствия острого ишемического инсульта. Ключевым моментом в оказании помощи при инсульте является быстрая идентификация пациентов с инсультом и их распределение в позволяющие получить соответствующее лечение медицинские учреждения в кратчайшие сроки. Настоящая работа представляет собой обзор данных по догоспитальной и неотложной помощи при инсульте, в том числе по применению протоколов оказания неотлож-

ной медицинской помощи при идентификации пациентов с инсультом, по проведению внутривенного тромболизиса при остром ишемическом инсульте с указанием критериев приемлемости и «терапевтического окна», а также по применению современных методов нейровизуализации с автоматической интерпретацией для идентификации пациентов с обширными подверженными риску областями мозга без обширных инфарктов, которым показана эндovasкулярная тромбэктомия в пределах «терапевтического окна». В работе также приведен обзор протоколов управления физиологическими показателями пациента с целью минимизировать объем инфаркта, а также обновленных рекомендаций по вторичной профилактике заболевания, в том числе по применению краткосрочной двойной антитромбоцитарной терапии для предупреждения повторного инсульта в период высокого риска. В заключение в работе приведено обсуждение новых методов лечения и направлений дальнейших исследований

Кардиология

Гендерные особенности артериальной гипертензии

Song JJ, Ma Z, Wang J, Chen LX, Zhong JC. Gender Differences in Hypertension. *J Cardiovasc Transl Res* 2020 Feb; 13 (1): 47–54. DOI: 10.1007/s12265-019-09888-z. Epub 2019 May 1. PMID: 31044374.

Артериальная гипертензия представляет собой ведущий фактор риска заболеваемости и смертности во всем мире, оставаясь основной предотвратимой причиной сердечно-сосудистых заболеваний. Гендерные различия в факторах риска, осведомленности, лечении и контроле артериальной гипертензии у человека хорошо изучены. Эпидемиология и клинические проявления артериальной гипертензии у мужчин и женщин значительно различаются. Кроме того, с гендерными различиями связаны некоторые специфические формы артериальной гипертензии, такие как артери-

альная гипертензия в постменопаузальном периоде, синдром «белого халата», скрытая артериальная гипертензия и гипертензивные состояния при беременности. Гендерные различия влияют на распространенность и проявления артериальной гипертензии и прегипертензии, однако при условии приема антигипертензивных препаратов мужчины и женщины добиваются одинакового уровня контроля над течением заболевания. Следует отметить, что половые различия в контроле артериального давления могут быть обусловлены различным влиянием ангиотензинпревращающего фермента 2 / сигнального пути апелина, половых гормонов, эндотелина-1 и симпатической активности. Настоящая работа представляет собой обзор гендерных различий в клинических проявлениях и механизмах развития артериальной гипертензии.

Пульмонология

Первичная профилактика бронхиальной астмы: от факторов риска и защитных факторов к профилактическим стратегиям

von Mutius E, Smits HH. Primary prevention of asthma: from risk and protective factors to targeted strategies for prevention. *Lancet* 2020. Sep 19; 396 (10254): 854–866. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31861-4. Epub 2020 Sep 7. PMID: 32910907.

Бронхиальная астма – это гетерогенное заболевание, которое часто возникает в детском возрасте. Свой вклад в развитие заболевания вносят генетические факторы и факторы окружающей среды, а также формирование aberrантных иммунных реакций в раннем возрасте. Указанные факторы по-разному проявляют себя в зависимости от времени и географического региона. В рамках эпидемиологических исследований была предпринята попытка тщательно изучить факторы окружающей среды и на основании полученных данных разработать стратегии профилактики заболевания. Некоторые подходы к лечению пациентов с бронхиальной астмой оказались успешными (например, отказ от курения, программа Finnish Asthma Programme). Многообещающим представляется способ первичной профилактики хрипов у детей дошкольного возраста (0–5 лет) путем назначения беременным витамина D и/или рыбьего жира. Некоторые новейшие способы профилактики бронхиальной астмы основаны на применении жестких воздействий с использованием присутствующих в окружающей среде микроорганизмов, характерных для традиционного сельского образа жизни. Доклинические исследования различных бактериальных лизатов, бактериаль-

ных метаболитов и пищевых веществ, а также соединений, выделяемых гельминтами, дали обнадеживающие результаты, которые говорят о возможности их внедрения в клиническую практику. Принимая во внимание бремя, создаваемое бронхиальной астмой на социальном и индивидуальном уровне, следует отметить острую необходимость в разработке новых стратегий борьбы с болезнью.

Гетерогенность воспаления при аспирииндуцированном респираторном заболевании

Scott W, Cahill KN, Milne GL et al. Inflammatory Heterogeneity in Aspirin Exacerbated Respiratory Disease. *J Allergy Clin Immunol* 2020. Nov 12: S0091-6749(20)31584-0. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.11.001

Аспирин-индуцированное респираторное заболевание (АИРЗ) – это отдельный подтип хронического полипозного риносинусита. Несмотря на то что его часто связывают с воспалением 2-го типа, литературные данные о роли воспалительных цитокинов и липидных медиаторов при АИРЗ противоречивы.

Цель. Выявить особенности воспалительного процесса в верхних дыхательных путях при хроническом полипозном риносинусите и АИРЗ, а также определить возможность существования эндотипов АИРЗ.

Методы. Было проведено измерение уровней семи связанных с воспалением 1, 2 и 3-го типа цитокинов, а также уровней 21 липидного медиатора в назальном секрете 109 пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, 30 пациентов с АОРД и 64 пациентов контрольной группы без хронического риносинусита.

С помощью иерархического кластерного анализа были определены межгрупповые различия в уровне медиаторов воспаления и характер воспаления у пациентов с АИРЗ.

Результаты. В отличие от хронического полипозного риносинусита для АИРЗ характерно значительное повышение уровня интерлейкина (ИЛ)-5, ИЛ-6, ИЛ-13 и интерферона γ (ИФН- γ), однако в группе пациентов наблюдалась значительная гетерогенность. Иерархический кластерный анализ позволил выделить три эндотипа АИРЗ, характеризующиеся: 1) низкой воспалительной активностью, 2) высоким уровнем цитокинов 2-го типа и 3) сравнительно низким уровнем цитокинов 2-го типа при высоком уровне цитокинов 1 и 3-го типов.

Некоторые липидные медиаторы были связаны с астмой и тяжестью заболевания околоносовых пазух, однако липидные медиаторы показали меньшую вариабельность, чем цитокины.

Выводы. Выявлена связь между АИРЗ и повышенным уровнем цитокинов 2-го типа (ИЛ-5 и ИЛ-13) и 1-го типа (ИФН- γ). У пациентов с АИРЗ наблюдалась гетерогенность воспаления, что говорит в пользу существования эндотипов заболевания. Необходимо дальнейшее исследование вариабельности репертуара антител при АИРЗ, поскольку она может быть использована для прогнозирования ответа на биологические препараты, применяемые для лечения воспаления 2-го типа.

Психическое здоровье/наркология

Биполярные расстройства

McIntyre RS, Berk M, Brietzke E, Goldstein BI, López-Jaramillo C, Kessing LV, Malhi GS, Nierenberg AA, Rosenblatt JD, Majeed A, Vieta E, Vinberg M, Young AH, Mansur RB. Bipolar disorders. *Lancet* 2020. Dec 5; 396 (10265): 1841–1856. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31544-0. PMID: 33278937.

Биполярные расстройства – это группа тяжелых хронических психических расстройств, в которую входят биполярное расстройство I типа, характеризующееся наличием маниакального эпизода, и биполярное расстройство II типа, характеризующееся наличием гипоманиакального эпизода и эпизода глубокой депрессии. Биполярные расстройства значительно ухудшают психосоциальное функционирование и могут сокращать продолжительность жизни на 10–20 лет. Такой разрыв в показателях смертности между больными с биполярным расстройством и общей популяцией в основном обусловлен избыточной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний и в результате самоубийств. Биполярным расстройствам свойственна высокая наследуемость (около 70%). Генетический риск развития биполярного расстройства связан с теми же аллелями, что и риск развития других психических и соматических заболеваний. Биполярное расстройство I типа генетически в большей степени ассоциировано с шизофренией, чем биполярное расстройство II типа, которое в большей степени ассоциировано с большим депрессивным расстройством. Хотя механизмы развития биполярных расстройств неизвестны, установлена связь таких расстройств с нарушениями нейронально-глиальной пластичности, моноаминергической сигнализации, гомеостаза при воспалительных процессах, клеточного метаболизма и функции митохондрий. Преобладание среди больных с биполярными расстройствами лиц, в детстве подвергавшихся жестокому обращению, и существование более сложных форм биполярного расстройства (например, связанных с суицидальными идеями) дают основание говорить о влиянии неблаго-

приятных факторов окружающей среды на проявления биполярного расстройства. Хотя биполярное расстройство I типа характеризуется наличием маниакального эпизода, при длительном течении заболевания доминируют депрессивные эпизоды и симптомы, которые вносят непропорционально большой вклад в заболеваемость и смертность. Стабилизирующие настроение препараты лития – это «золотой стандарт» лечения пациентов с биполярными расстройствами, они обладают антиманиакальным, антидепрессантным и антисуицидальным эффектом. Хотя антипсихотические препараты эффективны в лечении мании, была доказана эффективность некоторых антипсихотических препаратов при применении во время депрессивных эпизодов. Дивалпрокс и карбамазепин эффективны при острой мании, а ламотриджин является эффективным препаратом для лечения и профилактики депрессивных эпизодов. Несмотря на недостаточную убедительность доказательств их краткосрочной и долгосрочной эффективности, при биполярных расстройствах часто назначают антидепрессанты. При этом назначение антидепрессантов при биполярном расстройстве во многих случаях приводит к дестабилизации настроения, особенно при использовании антидепрессанта в качестве поддерживающей терапии. К сожалению, эффективная фармакотерапия биполярного расстройства доступна не всем, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода. Установлено, что лечение сопутствующих заболеваний, как соматических, так и психических, внедрение психосоциальной терапии и вовлечение в процесс лечения лиц, осуществляющих уход за пациентами, способствуют улучшению состояния здоровья пациентов с биполярными расстройствами. Цель настоящего Семинара, предназначенного в первую очередь для врачей первичного звена, состоит в том, чтобы представить обзор диагностических, патогенетических и лечебных аспектов биполярных расстройств. Для этого мы проанализировали и обобщили имеющиеся данные об эпидемиологии, патогенезе, выявлении и лечении биполярных расстройств.