

Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

COVID-19

Диагностика COVID-19: от противодействия пандемии к контролю над ней

Peeling RW, Heymann DL, Teo YY, Garcia PJ. *Diagnostics for COVID-19: moving from pandemic response to control. Lancet. 2021 Dec 20;S0140-6736(21)02346-1. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02346-1. Epub ahead of print. PMID: 34942102; PMCID: PMC8687671.*



Диагностика доказала свою исключительную важность для противодействия пандемии COVID-19. Существует три основных метода выявления инфекции SARS-CoV-2, роль которых меняется в ходе пандемии. Молекулярные тесты, такие как полимеразная цепная реакция, демонстрируют высокую чувствительность и специфичность при выявлении вирусной РНК. ВОЗ рекомендует применение таких методов для подтверждения диагноза у лиц, имеющих симптомы заболевания, и для принятия мер по охране здоровья. Экспресс-тесты на антиген выявляют вирусные белки и, несмотря на более низкую чувствительность по сравнению с молекулярными тестами, обладают рядом преимуществ, таких как простота применения, высокая скорость получения результатов, более низкая стоимость и возможность выявить инфекцию у лиц с наиболее высоким риском передачи вируса другим людям. Экспресс-тесты на антиген могут быть использованы в качестве инструмента общественного здравоохранения для скрининга лиц, имеющих высокий риск инфицирования, для защиты уязвимых категорий, обеспечения безопасности путешествий, возобновления школьного обучения и общественных мероприятий, а также для восстановления экономики. По мере внедрения вакцины тесты на антитела (которые определяют ответ организма хозяина на инфицирование или вакцинацию) могут стать эффективным инструментом для мониторинга и обоснования государственной политики, однако их не следует использовать в качестве доказательства наличия иммунитета, поскольку корреляты защиты не изучены. Все три типа тестов на COVID-19 продолжают играть ключевую роль в процессе перехода от противодействия пандемии к контролю над ней.

Автоматическая диагностика COVID-19 на основании рентгенограмм грудной клетки методами глубокого обучения – история успеха или систематические ошибки сбора данных?

Dhont J, Wolfs C, Verhaegen F. *Automatic COVID-19 diagnosis based on chest radiography and deep learning – success story or dataset bias? Med Phys. 2021 Dec 24. doi: 10.1002/mp.15419. Epub ahead of print. PMID: 34951033.*



В последние два года альянс в сфере искусственного интеллекта (ИИ) представил несколько инструментов для автоматического скрининга на коронавирусную инфекцию 2019 (COVID-19) путем анализа рентгенограмм грудной клетки (РГК), точность которых, согласно сообщениям, зачастую превышает 90%. Однако отмечено, что во многих из этих исследований могла иметь место систематическая ошибка сбора данных, что могло приводить к чрезмерно оптимистичным результатам. Целью настоящего исследования было оценить, в какой мере систематические ошибки могли повлиять на производительность ранее разработанных перспективных сверточных нейронных сетей (CNN), а также определить, какой производительности следует ожидать от современных CNN при анализе реалистичных и не содержащих систематической ошибки данных.

Для оценки использовали пять CNN для категоризации по наличию/отсутствию COVID-19, а именно VGG19, ResNet50, InceptionV3, DenseNet201 и COVID-Net. Чтобы выполнить внутреннюю оценку и перекрестный анализ, создали четыре набора данных. Первый набор данных (BIMCV) соответствовал строгим критериям тестирования методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и был создан на основе данных из одной проверенной общедоступной базы данных, а второй набор данных (COVIDx8) был создан на основе данных из шести онлайн-репозиториях РГК. Третий и четвертый наборы данных были получены путем комбинирования противоположных категорий из наборов данных BIMCV и COVIDx8. Чтобы уменьшить разброс между наборами данных, их подвергли предварительной обработке, которая предполагала изменение размеров, нормализацию и выравнивание гистограммы. Эффективность ка-

тегоризации оценивали по результатам ряда тестов, выполненных без предварительной подготовки, используя такие параметры, как точность и отклик. Качественную оценку работоспособности выполняли путем оценки карт значимости, отображавших верхние 5, 10 и 20% сегменты исходных РГК с наиболее высокой значимостью, чтобы установить, были ли принятые CNN решения основаны на актуальной информации. В ходе дополнительного эксперимента, чтобы глубже исследовать причины возможной систематической ошибки сбора данных, все значения пикселей, располагавшихся за пределами легких, были обнулены путем автоматической сегментации снимков грудной клетки перед обучением и тестированием.

При использовании для обучения и оценки набора данных, созданного на основе данных из одного онлайн-источника (BIMCV), производительность всех CNN была сравнительно низкой (точность: 0,65–0,72, отклик: 0,59–0,71), однако при использовании внешней оценки она оставалась практически неизменной (точность: 0,58–0,82, отклик: 0,57–0,72). И наоборот, при проведении обучения и внутренней оценки с использованием комбинированных наборов данных все CNN показывали хорошие результаты для всех показателей (точность: 0,94–1,00, отклик: 0,77–1,00). Однако результаты последующей перекрестной оценки наборов данных были значительно хуже (точность: 0,10–0,61, отклик: 0,04–0,80). Применение карт значимости для всех наборов данных позволило установить, что при принятии решений CNN редко уделяли внимание областям внутри легких. При этом даже в тех случаях, когда значения всех пикселей, располагавшихся за пределами легких, принимали равными нулю, эффективность категоризации не менялась, а систематическая ошибка сбора данных сохранялась.

Результаты настоящего исследования подтверждают, что после обучения на комбинированном наборе данных CNN чаще всего стремятся определить происхождение РГК, а не наличие или отсутствие заболевания. Такое поведение называют ускоренным обучением (short-cut learning). Показано, что, несмотря на соответствующую предварительную обработку изображений, источником системной ошибки становятся различия в суммарных значениях пикселей, а не наличие вложенного текста или символов. После обучения на проверенном реалистичном наборе данных, полученных из одного источника, в котором были скрыты находившиеся за пределами легких пиксели, современные CNN демонстрируют не слишком высокую чувствительность (<70%) выявления COVID-19 по РГК, что ставит под вопрос возможность их использования в качестве надежного инструмента для автоматического скрининга.

Основные положения. Результаты качественного и количественного анализа подтверждают, что многие инструменты на основе глубокого обучения, предназначенные для скрининга на COVID-19 путем анализа рентгенограмм, по всей видимости, подвержены системным ошибкам сбора данных. Создание карт значи-

мости показало, что высокая производительность по результатам внешней оценки не гарантирует надежность работы нейросети. Сегментация изображений легких показала, что, несмотря на нормализацию и выравнивание гистограммы, системные ошибки сбора данных связаны с различиями в суммарной интенсивности между наборами данных, а не с наличием вложенного текста или символов. При отсутствии системной ошибки сбора данных и наличии качественных изображений чувствительность и точность выявления COVID-19 нейросетями с современной архитектурой остается ниже 70%.

Применение трахеостомии у пациентов с острой дыхательной недостаточностью, вызванной COVID-19 – выводы исследования PРоVENT-COVID

Tsonas AM, Botta M, Horn J, Brenner MJ, Teng MS, McGrath BA, Schultz MJ, Paulus F, Serpa Neto A; PРоVENT-COVID Collaborative Group. Practice of tracheostomy in patients with acute respiratory failure related to COVID-19 – Insights from the PРоVENT-COVID study. *Pulmonology*. 2021 Sep 20;S2531-0437(21)00189-6. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.08.012. Epub ahead of print. PMID: 34836830; PMCID: PMC8450072.



Пациентам, находящимся на искусственной вентиляции легких в связи с острой дыхательной недостаточностью, вызванной коронавирусной инфекцией 2019 (COVID-19), трахеостомия может принести пользу. Целью настоящего исследования было изучить практику применения трахеостомии во время первой волны пандемии в Нидерландах, которая имела место в 2020 г., чтобы проверить наличие связи между временем проведения трахеостомии и исходом заболевания, а также идентифицировать факторы, так или иначе связанные с временем проведения процедуры.

Выполнен вторичный анализ данных исследования PРоVENT-COVID (PRACTICE of VENTILATION in COVID-19 («Практика применения искусственной вентиляции легких при COVID-19»)), представлявшего собой многоцентровое наблюдательное исследование, которое проводили в Нидерландах с марта по июнь 2020 г. на базе 22 отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В качестве первичной конечной точки рассматривали долю пациентов, которым была выполнена трахеостомия; вторичными конечными точками были время проведения трахеостомии, длительность проведения искусственной вентиляции легких, продолжительность пребывания в ОРИТ и больнице, смертность, а также факторы, так или иначе связанные со временем выполнения трахеостомии.

Трахеостомия была выполнена 189 пациентам (18,5%) из 1023 в среднем через 21 день [17–28] с начала искусственной вентиляции легких. До и после онлайн-публикации поправок к национальным клиническим рекомендациям по трахеостомии, в которых особое внимание было уделено пациентам с COVID-19, выбор

времени проведения трахеостомии осуществляли одинаковым образом (21 день [17–28] против 21 дня [17–26]). Выполнение трахеостомии в период до 21 дня было связано с меньшей длительностью проведения искусственной вентиляции легких (в среднем 26 дней [21–32] против 40 дней [34–47]), а также с более высокими показателями смертности в ОРИТ (22,1% против 10,2%), больнице (26,1% против 11,9%) и на 90-й день (27,6% против 14,6%). Связь между какими-либо демографическими характеристиками пациентов или пара-

метрами искусственной вентиляции легких и временем проведения трахеостомии не выявлена.

Выводы. Во время первой волны пандемии в Нидерландах трахеостомию пациентам с COVID-19 выполняли поздно, а время проведения процедуры, вероятно, было связано с исходом заболевания. Тем не менее для более глубокого изучения этой связи необходимы проспективные исследования. Вопрос о том, какие факторы могут влиять на время проведения трахеостомии пациентам с COVID-19, остается открытым.

Пульмонология

Влияние инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* на чувствительность профилей для прогнозирования туберкулеза

Sumner T, Fiore-Gartland A, Hatherill M, Houben RMGJ, Scriba TJ, White RG. The effect of new *Mycobacterium tuberculosis* infection on the sensitivity of prognostic TB signatures. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021 Dec 1;25(12):1001-1005. doi: 10.5588/ijtld.21.0323. PMID: 34886930.



Тесты для выявления лиц с наиболее высоким риском развития туберкулеза позволят более эффективно подобрать профилактическую терапию. Целевой профиль продукта ВОЗ для проведения таких тестов задает оптимальную чувствительность и минимальную чувствительность прогнозирования вновь возникшего туберкулеза на уровне 90 и 75% соответственно. В ходе исследования CORTIS (Correlate of Risk Targeted Intervention Study) проведена оценка возможности использования транскриптомного профиля крови (RISK11) для прогнозирования вновь возникшего туберкулеза в условиях высоких показателей распространения заболевания. RISK11 позволяет

прогнозировать прогрессирование туберкулеза, однако оптимальный горизонт прогнозирования составляет всего 6 мес.

С помощью математической модели мы оценили возможный вклад последующего инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) в снижение чувствительности RISK11. Мы рассчитали эффект для разных пороговых значений RISK11 (60 и 26%) и разных допущений в отношении риска инфицирования.

Чувствительность модели, из которой были исключены случаи вновь возникшего туберкулеза, при длительности 15 мес составила 28,7% (95% ДИ 12,3–74,1) по сравнению с 25,0% (95% ДИ 12,7–45,9), наблюдавшимися в ходе исследования. Чувствительность модели была выше минимального значения (>75%) в течение 9 мес при пороговом значении 60% и в течение 12 мес при пороговом значении 26%.

Во-видимому, вновь возникшее заболевание оказывает незначительное влияние на прогностическую ценность профиля. Такие профили, как RISK11, могут быть наиболее полезными в том числе для членов семьи больного, когда известно примерное время заражения.

Кардиология

Крайне тяжелый аортальный стеноз, маскирующийся под острый коронарный синдром

Ghosh S, Batta A, Sharma YP, Panda P. Very severe aortic stenosis masquerading as acute coronary syndrome. *BMJ Case Rep.* 2021 Dec 23;14(12):e244627. doi: 10.1136/bcr-2021-244627. PMID: 34949582.



Тяжелый аортальный стеноз (АС) может в редких случаях проявляться как острый коронарный синдром с повышенным уровнем сердечных биомаркеров при неизмененных коронарных артериях. Ниже описан случай пациента с крайне тяжелым АС, проявившимся стенокардией напряжения и

покоя, а также высоким уровнем тропонина TnI. Ангиография выявила неизмененные коронарные артерии. При проведении эхокардиографии выявлен крайне тяжелый АС с пиковой скоростью потока 5,08 м/с, максимальным и средним градиентом давления 103 и 54 мм рт. ст. соответственно. Впоследствии пациенту провели успешную операцию – протезирование аортального клапана. Из-за дисбаланса «спроса и предложения» в состоянии гемодинамического стресса у пациентов с тяжелым АС может возникать субэндокардиальная ишемия, даже при нормальной проходимости коронарных артерий. Дальнейшая дегенерация и гибель кардиомиоцитов вызывают повышение уровня TnI, что говорит о начале стремительного ухудшения при тяже-

лом АС. Представленный случай подчеркивает важность тщательного физикального обследования и опе-

ративного применения эхокардиографии у пациентов со стенокардией для выявления тяжелого АС.

Эндокринология

Тяжесть протеинурии напрямую связана с риском развития гипотиреоза у взрослых

Kwong N, Medici M, Marqusee E, Wassner AJ. Severity of Proteinuria Is Directly Associated With Risk of Hypothyroidism in Adults. *J Clin Endocrinol Metab.*

2021 Jan 23;106(2):e757-e762. doi: 10.1210/clinem/dgaa872. PMID: 34935035.



Протеинурия способна вызвать гипотиреоз или усугубить его течение – это может быть связано с выведением с мочой связанного с белком тиреоидного гормона. Однако точные данные о взаимосвязи между протеинурией и гипотиреозом по-прежнему отсутствуют. Целью настоящей работы было оценить распространенность гипотиреоза среди пациентов с протеинурией, а также определить взаимосвязь между развитием гипотиреоза и степенью тяжести протеинурии.

Ретроспективное когортное исследование проводили с декабря 1979 г. по март 2015 г. Все парные образцы для исследования уровней белка в моче и тиреотропного гормона (ТТГ) в сыворотке, измерение которых проводили в течение суток, отбирали у взрослых (возраст старше 18 лет), у которых хотя бы один раз был зафиксирован уровень белка в моче, превышающий 0,2 г/сут, или отношение белок/креатинин мг/мг. Образцы делили на терцили в зависимости от уровня

белка в моче. Средние значения концентрации ТТГ и риска повышения уровня ТТГ для отдельных терцилей сравнивали, используя ковариационный анализ и обобщенные оценочные уравнения. При этом учитывали возраст, пол, количество отобранных у пациента образцов и факт приема левотироксина.

В общей сложности проанализировано 2676 образцов, полученных от 2136 пациентов. Уровень ТТГ (среднее ± стандартная ошибка среднего, мЕд/л) был повышен при концентрации белка в моче в верхнем терциле (более 1,75 г/сут) по сравнению с двумя нижними терцилями (2,09±0,07 против 1,59±0,07; 1,59±0,06; $p<0,001$). В верхнем терциле чаще встречались уровни ТТГ, превышающие 5 мЕд/л (17,2% против 10,5%; 11,9%; $p<0,001$), при этом риск превышения пороговой концентрации ТТГ 5 мЕд/л не менялся (отношение шансов – ОШ 1,44; 95% доверительный интервал – ДИ 0,67–3,09, $p=0,35$). В верхнем терциле также имели место высокие распространенность (6,2% против 3,4%; 2,6%; $p=0,003$) и риск (ОШ 1,72; 95% ДИ 1,05–2,84; $p=0,008$) повышения уровня ТТГ до более чем 10 мЕд/л. Аналогичные результаты были получены при сравнении образцов с высокой (нефротической) протеинурией (более 3,5 г/сут) с образцами, в которых уровень белка был ниже.

Авторы делают вывод, что гипотиреоз часто встречается у взрослых пациентов с протеинурией, а риск гипотиреоза прямо коррелирует со степенью тяжести протеинурии.

Гастроэнтерология

Стадии экзокринной недостаточности поджелудочной железы

Khan A, Vege SS, Dudeja V, Chari ST. Staging exocrine pancreatic dysfunction. *Pancreatology.* 2021 Nov 19;S1424-3903(21)00616-5. doi:

10.1016/j.pan.2021.11.005. Epub ahead of print. PMID: 34916141.



Переваривающая способность желудочно-кишечного тракта в большой степени, но не в полной мере обусловлена состоянием экзокринной функции поджелудочной железы, обеспечивающей практически полное переваривание потребляемой пищи и всасывание пищевых веществ. Коэффициент всасывания жиров (КВЖ), представляющий собой долю всасывания жиров (норма >93%), является показателем переваривающей способности. Эк-

зокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ) — это состояние недостаточности пищеварения (КВЖ <93%) вследствие выраженного нарушения экзокринной функции поджелудочной железы, несмотря на различную степень компенсации за счет активации внепанкреатического липолиза. Анализ на панкреатическую эластазу 1 (ПЭ1) в кале представляет собой наиболее широко используемый, хотя и не идеальный, неинвазивный метод определения выработки ферментов поджелудочной железы. Снижение выработки ферментов поджелудочной железы, или ЭНПЖ, коррелирует со снижением КВЖ. ЭНПЖ приводит к стеаторее, потере веса и дефициту питательных веществ, которые могут быть компенсированы заместительной ферментной терапией (ЗФТ) панкреатическими ферментами. Предложена система стадирования ЭНПЖ, основанная на измерении уровня ПЭ1 в кале, а

также, при необходимости, КВЖ и уровня жирорастворимых витаминов в сыворотке крови. На первой стадии (легкая ЭНПЖ) уровень ПЭ1 в кале составляет 100–200 мкг/г; наличие стеатореи говорит о высокой вероятности развития заболевания вследствие внепанкреатических причин. Второй стадии (умеренная ЭНПЖ) соответствует уровень ПЭ1 в кале ниже 100 мкг/г в отсутствие клинических и/или лабораторных признаков стеатореи. На третьей стадии наблюдается выраженное снижение уровня ПЭ1 в кале и КВЖ при нормальном уровне витаминов (тяжелая ЭНПЖ, или ЭНПЖ без дефицита питательных веществ). На четвертой стадии наблюдается отклонение от нормы всех показателей (тя-

желая ЭНПЖ, или ЭНПЖ, сопровождающаяся дефицитом питательных веществ). На первой и второй стадиях ЭНПЖ поджелудочная железа функционирует удовлетворительно, поэтому ЗФТ панкреатическими ферментами может не быть лучшим выбором для лечения ранних стадий заболевания, а для определения клинической ценности ЗФТ необходимы дальнейшие исследования. Термин ЭНПЖ относится исключительно к третьей и четвертой стадиям ЭНПЖ, на которых требуется применение ЗФТ панкреатическими ферментами. При ЭНПЖ четвертой стадии также необходимо принимать добавки с комплексом питательных микроэлементов.

Неврология

Прогнозирование исхода заболевания при синдроме Гийена–Барре: валидация модифицированной шкалы Erasmus GBS Outcome Score на международном уровне

Doets AY, Lingsma HF, Walgaard C, Islam B, Papri N, et al; IGOS Consortium. Predicting Outcome in Guillain-Barré Syndrome: International Validation of the Modified Erasmus GBS Outcome Score. *Neurology*. 2021 Dec 22;10.1212/WNL.0000000000013139. doi: 10.1212/WNL.0000000000013139. Epub ahead of print. PMID: 34937789.



Варианты клинического течения и исходы синдрома Гийена–Барре (СГБ) чрезвычайно разнообразны и варьируют в зависимости от региона. Модифицированная шкала Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS) представляет собой клиническую модель для прогнозирования потери трудоспособности у пациентов с СГБ. Она была разработана на основе данных исследования пациентов в Нидерландах. Цель исследования состояла в том, чтобы провести валидацию шкалы mEGOS для международного когортного исследования исходов СГБ (International GBS Outcome Study, IGOS), а также повысить ее эффективность и специфичность при применении в различных регионах.

Авторы публикации использовали данные проспективного исследования первых 1500 пациентов, которые принимали участие в исследовании IGOS, были старше 6 лет и не могли самостоятельно передвигаться. Оценивали способность шкалы mEGOS прогнозировать неспособность самостоятельно передвигаться через 4 и 26 нед при применении в начале и в первую неделю исследования во всей когорте пациентов, а также в регио-

нальных подгруппах, используя два показателя эффективности модели — (1) избирательность (площадь под ROC-кривой) и (2) калибровку (сопоставление наблюдаемой и прогнозируемой вероятности потери способности самостоятельно передвигаться). Чтобы повысить качество прогнозирования, была выполнена повторная калибровка модели, в которую вошла вся шкала mEGOS, не меняя отдельные прогностические факторы. Также проанализирована прогностическая способность отдельных факторов.

Подходящими для валидации шкалы mEGOS в начале исследования сочли 809 пациентов («Европа/Северная Америка» n=677, «Азия» n=76, другие n=56), а для валидации mEGOS в первую неделю — 671 пациента («Европа/Северная Америка» n=563, «Азия» n=65, другие n=43). Значения площади под ROC-кривой были выше 0,7 во всех региональных подгруппах. Наблюдаемые в подгруппе «Европа/Северная Америка» исходы были хуже прогнозируемых, в то время как таковые в подгруппе «Азия» были лучше прогнозируемых. Повторная калибровка повысила точность модели и позволила разработать специфическую региональную версию для Европы и Северной Америки (mEGOS-Eu/NA). Как и в исходной шкале mEGOS, в когорте IGOS основными предикторами неблагоприятного исхода были выраженная слабость в конечностях и более поздний возраст.

Шкала mEGOS представляет собой валидированный инструмент для прогнозирования неспособности самостоятельно передвигаться через 4 и 26 нед у пациентов с СГБ, в том числе живущих за пределами Нидерландов. Авторы публикации разработали специфическую региональную версию шкалы mEGOS для пациентов из Европы и Северной Америки.

Ревматология

Различия в степени нестабильности суставов влияют на процесс дегенерации хряща и изменения субхондральной кости

Arakawa K, Takahata K, Enomoto S, Yuichiro, Ozone K, Nakagaki S, Murata K, Kanemura N, Kokubun T. The difference in joint instability affects the onset of cartilage degeneration or subchondral bone changes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Dec 11;S1063-4584(21)01001-3. doi: 10.1016/j.joca.2021.12.002. Epub ahead of print. PMID: 34906679.



Вопрос о том, где зарождается остеоартроз коленного сустава, в хряще или субхондральной кости, остается предметом дискуссии. Целью настоящего исследования было оценить влияние повышения или снижения степени нестабильности суставов на дегенерацию хряща и изменения субхондральной кости при остеоартрозе коленного сустава путем сравнения различных моделей нестабильности суставов.

Авторы исследования использовали модели разрыва передней крестообразной связки (РПКС) и дестабилизации медиального мениска (ДММ). Кроме того, были созданы модели избыточного смещения большеберцовой кости вперед (ИСБКВ) и контролируемой чрезмерной ротации большеберцовой кости (ЧРБК). Оценку

степени нестабильности суставов, анализ данных микрокомпьютерной томографии, гистологические и иммуногистохимические исследования проводили через 4 и 6 нед.

ИСБКВ подавляла нестабильность суставов в группе РПКС (6 нед; $p=0,032$), а ЧРБК – в группе ДММ (6 нед; $p=0,032$). Гипертрофия хондроцитов в группах РПКС и ДММ была более выраженной по сравнению с группой, в которой имело место фиктивное хирургическое вмешательство (6 нед; [РПКС против группы после фиктивной операции], $p=0,002$, 95% ДИ [5,983–33,025]; [ДММ против группы после фиктивной операции], $p=0,022$, 95% ДИ [1,691–28,733]). Что же касается субхондральной кости, объем костной доли в группах ДММ и ЧРБК был выше, чем в группах РПКС и ИСБКВ (6 нед; [ДММ против РПКС], $p=0,002$, 95% ДИ [7,404–37,582]; [ДММ против ИСБКВ], $p=0,014$, 95% ДИ [2,881–33,059]; [ЧРБК против РПКС], $p=0,006$, 95% ДИ [4,615–34,793]; [ЧРБК против ИСБКВ], $p=0,048$, 95% ДИ [0,092–30,270]).

Исследование показало, что нестабильность суставов способствует гипертрофии хондроцитов, при этом изменения субхондральной кости обусловлены различиями в состоянии передней крестообразной связки и мениска.

Дерматовенерология

Глобальное бремя заболеваний, передаваемых половым путем, и тенденции к их распространению в 1990–2019 гг.: данные наблюдательного исследования

Zheng Y, Yu Q, Lin Y, Zhou Y, Lan L, Yang S, Wu J. Global burden and trends of sexually transmitted infections from 1990 to 2019: an observational trend study. *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec 20;S1473-3099(21)00448-5. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00448-5. Epub ahead of print. PMID: 34942091.



Заболевания, передаваемые половым путем (ЗППП), являются одной из главных проблем общественного здравоохранения по всему миру, однако данные о бремени ЗППП и тенденциях к их распространению в мире недостаточно представлены в литературе. Целью исследования было оценить глобальное бремя ЗППП и тенденции к их распространению в 1990–2019 гг.

В ходе наблюдательного исследования тенденций произведен сбор информации о впервые выявленных случаях, стандартизованном по возрасту показателе заболеваемости, продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность (DALY) и стандартизованной по

возрасту продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность для пяти ЗППП (сифилис, хламидиоз, гонорея, трихомониаз и генитальный герпес) за 1990–2019 гг. с учетом пола, географического региона и причин заболеваемости. Использовали данные только одного исследования – «Глобальное бремя болезней 2019». Количественную оценку тенденций производили путем расчета годовых изменений стандартизованного по возрасту показателя заболеваемости и стандартизованной по возрасту продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность в процентах.

В глобальном масштабе стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости демонстрировал тенденцию к снижению, его годовое изменение составляло 0,04% в 1990–2019 гг. (95% интервал неопределенности [ИН] от -0,08 до 0,00) и достигло 9535,71 на 100 000 человеко-лет (от 8169,73 до 11 054,76) в 2019 г. Стандартизованная по возрасту продолжительность жизни с поправкой на нетрудоспособность демонстрировала тенденцию к снижению. Расчетное годовое изменение этого показателя составило -0,92 (от -1,01 до -0,84) и достигло 22,74 на 100 000 человеко-лет (от 14,37 до 37,11) в 2019 г. В странах Африки к югу от Сахары наблюдались самые высокие значения стандартизован-

ного по возрасту показателя заболеваемости (19 973,12 на 100 000 человеко-лет, от 17 382,69 до 23 001,57) и стандартизованной по возрасту продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность (389,32 на 100 000 человеко-лет, от 154,27 до 769,74). У подростков имели место самые высокие показатели заболеваемости (18 377,82 на 100 000 человеко-лет, от 14 040,38 до 23 443,31) и стабильные общие тенденции распространения ЗППП. Исключение составила тенденция к росту заболеваемости сифилисом, которая наблюдалась с 2010 г. (347,65 на 100 000 человеко-лет, от 203,58 до 590,69) по 2019 г. (423,16 на 100 000 человеко-лет, от 235,70 до 659,01). Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости у мужчин (10 471,63 на 100 000 человеко-лет, от 8892,20 до 12 176,10) был выше, чем у женщин (8602,40 на 100 000 человеко-лет, от 7358,00 до 10001,18), при этом у женщин

стандартизованная по возрасту продолжительность жизни с поправкой на нетрудоспособность (33,31 на 100 000 человеко-лет, от 21,05 до 55,25) была выше, чем у мужчин (12,11 на 100 000 человеко-лет, от 7,63 до 18,93).

Интерпретация. Несмотря на то что в большинстве стран выявлено снижение стандартизованных по возрасту показателей заболеваемости и продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность для ЗППП, в 1990–2019 гг. имел место рост абсолютных показателей заболеваемости и продолжительности жизни с поправкой на нетрудоспособность. Таким образом, ЗППП по-прежнему остаются глобальной проблемой здравоохранения, особенно в странах Африки к югу от Сахары и Латинской Америки, что говорит о необходимости уделить этой проблеме больше внимания и принять профилактические меры.

Урология

Обновленные клинические рекомендации Европейской ассоциации урологов по проведению адъювантной терапии пембролизумабом при почечно-клеточной карциноме, 2021 г.

Bedke J, Albiges L, Capitanio U, Giles RH, Hora M, Lam TB, Ljungberg B, Marconi L, Klatt T, Volpe A, Abu-Ghanem Y, Dabestani S, Fernández-Pello S, Hofmann F, Kuusk T, Tahbaz R, Powles T, Bex A. 2021 Updated European Association of Urology Guidelines on the Use of Adjuvant Pembrolizumab for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2021 Dec 14;50302-2838(21)02198-9. doi: 10.1016/j.eururo.2021.11.022. Epub ahead of print. PMID: 34920897.



Вопрос об адъювантной терапии нематастатической почечно-клеточной карциномы с высоким риском рецидива не решен. Ранее в ходе ряда клинических исследований ингибиторов тирозинкиназы не удалось продемонстрировать увеличение безрецидивной выживаемости пациентов с этим заболеванием. Только одно исследование (S-TRAC) позволило получить доказательства увеличения безрецидивной выживаемости при лечении ситинибом, однако сигнал общей выживаемости выявлен не был. Keynote-564 – первое клиническое исследование ингибитора контрольных точек иммунного ответа, в ходе которого наблюдалось значимое увеличение безрецидивной выживаемости пациентов со светлоклеточным вариантом почечно-клеточной карциномы с высоким риском рецидива при проведении адъювантной терапии пембролизумабом, антителом к белку PD-1. Выборка рандомизированных пациентов, в состав которой вошла группа пациентов после метастазэктомии, не имевших признаков заболевания (M1 NED), продемонстрировала значимое увеличение безрецидивной вы-

живаемости. Данные по общей выживаемости еще не готовы. Рабочая группа по подготовке рекомендаций по почечно-клеточной карциноме выпустила слабые рекомендации по применению пембролизумаба в качестве адъювантной терапии при светлоклеточном варианте почечно-клеточной карциномы с высоким риском рецидива на основании данных исследования, которые будут действовать до тех пор, пока не будут получены окончательные результаты общей выживаемости. Тем не менее исследование вновь привлекло внимание к дискуссии о том, когда и кому следует выполнять метастазэктомию. Необходимо проявлять особую осторожность, чтобы не провести метастазэктомию пациенту с факторами плохого прогноза и быстро прогрессирующим заболеванием, наличие которых следует исключить до плановой метастазэктомии путем проведения контрольного исследования для подтверждения стадии заболевания. Информация для пациентов. Новые данные, полученные в ходе клинического исследования применения ингибитора контрольных точек иммунного ответа пембролизумаба (антитело к белку PD-1) в качестве адъювантной терапии у пациентов со светлоклеточным вариантом почечно-клеточной карциномы с высоким риском рецидива после хирургического вмешательства, показали, что применение препарата значимо увеличивает продолжительность безрецидивного периода, однако остается неясным, позволяет ли оно пролонгировать выживаемость пациентов. Поэтому пембролизумаб рекомендуют применять с осторожностью в качестве вспомогательной (адъювантной) терапии при светлоклеточном варианте почечно-клеточной карциномы с высоким риском рецидива после хирургического вмешательства.

Онкология

Сывороточная болезнь при лечении обинутузумабом у пациента с хроническим лимфоцитарным лейкозом

Elmanaseer O, Avelino ARM, Azem A, Raval M. Serum sickness reaction to obinutuzumab in a patient with chronic lymphocytic leukaemia. *BMJ Case Rep.* 2021 Dec 22;14(12):e245557. doi: 10.1136/bcr-2021-245557. PMID: 34937753.



Сывороточная болезнь (СБ) – хорошо известное состояние, однако зачастую его не удается распознать из-за смазанных симптомов. СБ часто путают с заболеваниями иной этиологии, которые имеют схожие проявления. Обинутузу-

маб – это новое антитело к CD20, одобренное для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ). На момент регистрации не было известно о связи препарата с СБ, однако такие реакции регистрировали при лечении другими антителами к CD20, такими как ритуксимаб. СБ по-прежнему встречается редко. При этом в определенных обстоятельствах ее важно точно и быстро распознать, чтобы обеспечить эффективное лечение кортикостероидами и снять симптомы воспаления. Рассмотрен случай пациента с ХЛЛ, у которого появились макуло-папулезная сыпь, высокая температура тела, полиартрит, а также повысился уровень маркеров воспаления, что соответствовало картине СБ, вызванной введением обинутузумаба, которую эффективно вылечили кортикостероидами.