

# Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

## Relevant articles published in the specialized foreign journals

### COVID-19

#### Антибактериальная терапия у взрослых пациентов с COVID-19 – научно-обоснованные клинические рекомендации

Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27 (1): 61–6. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.041. PMID: 33010444; PMCID: PMC7527308.

**Тема.** Голландская рабочая группа по политике в отношении антибиотиков (Dutch Working Party on Antibiotic Policy) сформировала многопрофильную экспертную группу для разработки научно-обоснованных клинических рекомендаций по применению антибактериальной терапии у проходящих стационарное лечение взрослых пациентов с инфекциями дыхательных путей, подозрением на коронавирусную инфекцию COVID-19 или подтвержденным диагнозом COVID-19.

**Методы.** Чтобы ответить на четыре основных вопроса, мы провели анализ литературных данных. Экспертная группа проанализировала имеющиеся доказательства и разработала рекомендации, используя метод GRADE (Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций).

**Содержание клинических рекомендаций.** Мы провели анализ данных по риску развития бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19, проходящих стационарное лечение, соответствующим патогенным микроорганизмам, а также диагностике и лечению бактериальных инфекций. Вторичные бактериальные инфекции при поступлении в стационар были обнаружены у 3,5% пациентов с COVID-19, а присоединение вторичной бактериальной инфекции в период пребывания в стационаре отмечено у 15% пациентов. Доказательства, которые позволили бы найти ответы на другие основные клинические вопросы, отсутствовали или имели очень низкое качество. Несмотря на слабость доказательной базы по бактериальным инфекциям при COVID-19, имеющиеся данные говорят в пользу ограниченного использования антибактериальных препаратов в контексте рациональной антибактериальной терапии, в особенности при госпитализации. Придерживаясь ограничительной стратегии, следует прилагать все усилия к тому, чтобы произвести бактериологический посев мокроты и крови, а также

антигенный тест на пневмококк (моча). Мы рекомендуем прекратить вводить антибактериальные препараты пациентам, начавшим получать антибактериальную терапию при госпитализации, если бактериологические исследования и антигенный тест не выявят признаков присоединения бактериальной инфекции через 48 ч. При лечении пациентов с вторичными бактериальными инфекциями дыхательных путей мы рекомендуем следовать настоящим рекомендациям по антибактериальной терапии у пациентов с внутрибольничной и ИВЛ-ассоциированной пневмонией. Пациентам с COVID-19 и подозрением на бактериальную инфекцию дыхательных путей рекомендуется назначать 5-дневный курс лечения антибактериальными препаратами в зависимости от улучшения клинической картины и уровня маркеров воспаления. Существует острая потребность в проведении более масштабных проспективных исследований эпидемиологии бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19, которые позволят подтвердить наши выводы и предотвратить избыточное назначение антибактериальных препаратов во время пандемии COVID-19.

#### Вакцины против COVID-19: текущая ситуация и задачи на будущее

Forni G, Mantovani A; COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ* 2021; Jan 21: 1–14. DOI: 10.1038/s41418-020-00720-9. Epub ahead of print. PMID: 33479399; PMCID: PMC7818063.

За 11 мес, прошедших с момента идентификации вируса SARS-CoV-2 и его генома, научное сообщество приняло исключительные меры, благодаря которым было создано свыше 300 проектов по разработке вакцин. В настоящий момент идет клиническая оценка более 40 вакцин – 10 вакцин проходят третью фазу клинических испытаний, а 3 вакцины уже прошли третью фазу испытаний, показав хорошие результаты. Некоторые из новых вакцин были одобрены для экстренного применения. Имеющиеся данные показывают, что вакцины-кандидаты могут сыграть важную роль в защите людей и сдерживании распространения пандемии. При разработке вакцин используют разнообразные концепции и техно-

логические платформы. Вполне вероятно, что разные вакцины подойдут разным группам населения. Кроме того, предстоит прояснить, насколько исследуемые вакцины и иные вакцины вроде БЦЖ способны обеспечивать неспецифическую защиту за счет «тренировки» неспецифического врожденного иммунитета к SARS-CoV-2. Из-за того что разработка вакцин осуществляется в сжатые сроки с применением новейших технологий, ряд связанных с выпуском этих вакцин проблем можно будет ре-

шить лишь спустя какое-то время после их выпуска. Мы неизбежно столкнемся с техническими проблемами, связанными с необходимостью производства миллиардов доз вакцин, и этическими проблемами, касающимися доступности вакцин жителям беднейших стран. По нашему мнению, потребуются более одной вакцины, чтобы обеспечить равный доступ к вакцинации, защиту граждан разных стран и формирование иммунитета к вариантам вируса.

## Терапия

### Эффекты применения витаминно-минеральных комплексов у взрослых пациентов при гриппе и других инфекциях дыхательных путей: систематический обзор и метаанализ

Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021; 6 (1): e003176. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003176. PMID: 33472840.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются ведущей причиной ухудшения состояния здоровья и летальных исходов во всем мире. Установлено, что отдельные витамины, микроэлементы и витаминно-минеральные комплексы обладают иммуномодулирующим действием и влияют на риск развития и тяжесть течения ряда инфекционных заболеваний. Мы выполнили систематический обзор, обобщив данные по воздействию витаминно-минеральных добавок, а также их способности снижать заболеваемость ОРИ и уменьшать продолжительность клинических проявлений ОРИ у взрослых пациентов. Был проведен метаанализ с применением модели случайных эффектов с целью оценить совместное действие витамина D, витамина С, цинка и поливитаминных комплексов и их способность влиять на заболеваемость ОРИ и продолжительность клинических проявлений ОРИ. Применение добавок с витамином D способствовало снижению риска развития ОРИ (относительный риск – ОР 0,97; 95% доверительный интервал – ДИ от 0,94 до 1,00;  $p=0,028$ ) и уменьшению продолжительно-

сти клинических проявлений [процентная разница: -6% (95% ДИ от -9% до -2%;  $p=0,003$ )]. Относительный риск заболевания ОРИ у получающих витамин D пациентов в большей степени отклонялся от нуля в случаях постановки диагноза на основании клинических симптомов или данных лабораторных исследований, чем в случаях постановки диагноза на основании предоставленных пациентом данных или приема витамина в дозировке <60 000 МЕ. Применение добавок с витамином С способствовало снижению риска развития ОРИ (ОР 0,96; 95% ДИ от 0,93 до 0,99;  $p=0,01$ ) и уменьшению продолжительности клинических проявлений [процентная разница: -9% (95% ДИ от -16% до -2%;  $p=0,014$ )]. Эффект витамина С в отношении профилактики ОРИ был более выраженным у мужчин и в странах со средним уровнем доходов по сравнению с женщинами и странами с высоким уровнем доходов соответственно. Пищевые добавки с цинком не снижали риск развития ОРИ, но существенно уменьшали продолжительность клинических проявлений [процентная разница: -47% (95% ДИ от -73% до -21%;  $p=0,0004$ )]. Обобщение данных проведенных по всему миру рандомизированных контролируемых исследований показало, что содержащие цинк и витамины С и D пищевые добавки и витаминно-минеральные комплексы обладают умеренной эффективностью в отношении профилактики и облегчения течения ОРИ. Необходимы дальнейшие исследования влияния отдельных витаминов, микроэлементов и витаминно-минеральных комплексов на течение заболевания, вызванного SARS-CoV-2, и исход лечения.

## Гастроэнтерология

### Роль ангиотензинпревращающего фермента 2 в модуляции микробиоты кишечника, воспалении кишечника и развитии коронавирусной инфекции

Penninger JM, Grant MB, Sung JY. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. *Gastroenterology* 2021; 160 (1): 39–46. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.067. PMID: 33130103; PMCID: PMC7836226.

Известно, что ангиотензинпревращающий фермент 2 участвует в регуляции не только ренин-ангиотензиновой системы, но также гомеостаза аминокислот в кишечнике и кишечного микробиома. Недавно было установлено, что ангиотензинпревращающий фермент 2 представляет собой рецептор, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром коронавирусов 1 и 2, который экспрессируется во многих тканях, включая просветную поверхность кишеч-

ника. Настоящий обзор посвящен исследованию роли ангиотензинпревращающего фермента 2 как рецептора коронавируса SARS-CoV-2 и влияния коронавирусной инфекции COVID-19 на кишечную микробиоту и кишечный эпителий.

## Атрофический гастрит: обзор клинических данных

Annibale B, Esposito G, Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020 Feb; 14 (2): 93–102.

DOI: 10.1080/17474124.2020.1718491. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31951768.

**Введение.** Атрофический гастрит (АГ) – это гетерогенное заболевание, которое возникает вследствие инфицирования *H. pylori* или имеет аутоиммунную природу. Обычно заболевание характеризуется доброкачественным течением, однако оно может приводить к жизнеугрожающим осложнениям – раку и анемии. Настоящая работа представляет собой обзор традиционных представлений и новейших сведений об этом забо-

левании, которое часто бывает сложно диагностировать.

**Область исследования.** В настоящем обзоре рассмотрены клинические проявления, факторы риска, диагностики и лечения атрофического гастрита. Обзор представляет собой обновленный источник информации для врачей-клиницистов, позволяющий лучше понять природу этого заболевания. Поиск новейших литературных источников был проведен в PubMed. Кроме того, был проведен поиск источников в опубликованных списках литературы вручную.

**Экспертное мнение.** Стратегию выявления случаев заболевания целесообразно применять у пациентов с анемией, диспепсией, аутоиммунными тиреопатиями, сахарным диабетом 1-го типа, а также при наличии семейных случаев рака желудка. АГ является фактором риска развития рака желудка, поэтому при этом заболевании показано эндоскопическое наблюдение в соответствии с топографией поражения желудка и факторами риска. В работе приведен обзор основных направлений дальнейших исследований АГ.

## Кардиология

### Применение ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и биопротезами митрального клапана

Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM et al. RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med* 2020; 383 (22): 2117–26. DOI: 10.1056/NEJMoa2029603. PMID: 33196155.

**Актуальность.** Эффекты применения ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и биопротезами митрального клапана не изучены.

**Методы.** В рамках рандомизированного исследования было проведено сравнение применения ривароксабана (20 мг один раз в сутки) и индивидуально подобранных доз варфарина (целевой уровень международного нормализованного отношения – МНО 2,0–3,0) у пациентов с фибрилляцией предсердий и биопротезами митрального клапана. В качестве первичной конечной точки рассматривали смерть, большое неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (инсульт, транзиторную ишемическую атаку, системную эмболию, тромбоз протеза клапана или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности) или массивное кровотечение в течение 12 мес.

**Результаты.** В исследование были включены 1005 пациентов из 49 населенных пунктов Бразилии. В полу-

чавшей ривароксабан группе первичная конечная точка была достигнута в среднем через 347,5 дня, а в получавшей варфарин группе – через 340,1 дня (разность, рассчитанная как среднее время выживания, составила 7,4 дня; 95% доверительный интервал [ДИ] от -1,4 до 16,3;  $p < 0,001$  для гипотезы не меньшей эффективности). От сердечно-сосудистого заболевания или тромбоэмболии умерли 17 (3,4%) пациентов в группе, получавшей ривароксабан, и 26 (5,1%) пациентов в группе, получавшей варфарин (отношение рисков 0,65; 95% ДИ от 0,35 до 1,20). Частота инсульта составила 0,6% в группе, получавшей ривароксабан, и 2,4% в группе, получавшей варфарин (отношение рисков 0,25; 95% ДИ от 0,07 до 0,88). Массивное кровотечение имело место у 7 (1,4%) пациентов, получавших ривароксабан, и 13 (2,6%) пациентов, получавших варфарин (отношение рисков 0,54; 95% ДИ от 0,21 до 1,35). Частота иных неблагоприятных событий в двух группах была одинаковой.

**Выводы.** У пациентов с фибрилляцией предсердий и биопротезами митрального клапана ривароксабан показал не меньшую эффективность, чем варфарин, – об этом свидетельствует величина среднего периода времени до наступления летального исхода, большого неблагоприятного сердечно-сосудистого события или массивного кровотечения в течение 12 мес (первичной конечной точки). (Исследование проведено при поддержке PROADI-SUS и Bayer; идентификатор проекта RIVER в регистре ClinicalTrials.gov: NCT02303795)

## Эндокринология

### Диагностика эндокринных заболеваний: панкреатогенный сахарный диабет: благоприятный период для развития вторичного заболевания

Petrov MS. Diagnosis of endocrine disease: post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease. *Eur J Endocrinol* 2021; Jan 1: EJE-20-0468.R3. DOI: 10.1530/EJE-20-0468. Epub ahead of print. PMID: 33460393.

Хотя большинство диабетиков страдает сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), у немало числа пациентов развиваются вторичные формы СД. Панкреатогенный СД представляет собой пример вторичной формы СД, возникающей вследствие панкреатита – наиболее распространенного заболевания экзокринной части поджелудочной железы. Хотя данный тип СД известен как отдельная нозологическая единица с конца XIX в., благодаря проведенным по всему миру в начале XXI в. эпидемиологическим, клиническим и научно-практическим исследованиям, был накоплен значительный объем данных, позволивший по-новому взглянуть на панкреатогенный СД. У переживших приступ панкреатита пациентов риск развития СД в течение жизни как минимум вдвое выше, чем у людей, не имеющих в анамнезе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы.

Панкреатогенный СД развивается вследствие острого панкреатита (в том числе некротических форм, составляющих большую часть случаев острого панкреатита) в четырех из пяти случаев и хронического панкреатита в одном из пяти случаев. Кроме того, частота впервые выявленного СД вследствие острого панкреатита не намного ниже, чем частота диабета вследствие хронического панкреатита. Рецидивирующие приступы панкреатита и экзокринная панкреатическая недостаточность связаны с высоким риском панкреатогенного СД, но не являются обязательным условием его развития. Мужчины молодого и среднего возраста без ожирения имеют высокий риск развития панкреатогенного СД. От СД 2 панкреатогенный СД отличают худший гликемический контроль, более высокий риск развития рака (прежде всего рака поджелудочной железы), большее число случаев смерти в молодом возрасте и повышенный риск смертности. В качестве терапии 1-й линии при панкреатогенном СД рекомендуют использовать монотерапию метформином. Скрининг пациентов после приступа панкреатита, правильная диагностика панкреатогенного СД и подходящее лечение имеют решающее значение для улучшения исхода этого вторичного, но приводящего к серьезным последствиям заболевания.

## Неврология

### Лонгитюдное исследование связи концентрации фосфорилированного белка тау-181 в крови и легких цепей нейрофиламентов с нейродегенерацией при болезни Альцгеймера

Moscato A, Grothe MJ, Ashton NJ et al. Longitudinal Associations of Blood Phosphorylated Tau181 and Neurofilament Light Chain With Neurodegeneration in Alzheimer Disease. *JAMA Neurology* 2021. Published online Jan 11, 2021; DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4986

**Актуальность.** Концентрация фосфорилированного по треонину 181 тау-белка (p-tau181) в плазме предложена в качестве доступного биомаркера болезни Альцгеймера (БА), однако возможность использования данного биомаркера для наблюдения за прогрессированием БА еще не изучена.

**Цель.** Оценить возможность использования концентрации фосфорилированного белка p-tau181 в плазме в качестве показателя прогрессирования нейродегенерации и снижения когнитивных функций при БА в сравнении с концентрацией легких цепей нейрофиламентов (NfL), неспецифическим маркером повреждения нейронов.

**Дизайн и участники.** В когортном лонгитюдном исследовании были использованы данные, полученные в

рамках проекта Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative с 1 февраля 2007 г. по 6 июня 2016 г. Отбор образцов крови проводили в течение 8 лет. Измерение уровня белка p-tau181 в плазме было выполнено в 2020 г. В многоцентровое наблюдательное исследование были включены 1113 участников – здоровые испытуемые и пациенты с когнитивными нарушениями (легкими когнитивными нарушениями и деменцией вследствие БА). Пациентов включали в исследование при условии наличия результатов измерения уровня p-tau181 и NfL в плазме и результатов позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) или структурной магнитно-резонансной томографии, полученных во время одного и того же визита. Были применены следующие критерии исключения: отличное от БА тяжелое неврологическое заболевание; выявленные с помощью магнитно-резонансной томографии инфекция, инфаркт или множественные лакуны; любое тяжелое системное заболевание, способное привести к трудностям с соблюдением протокола исследования.

**Анализ.** Измерение уровня p-tau181 и NfL в плазме с использованием технологии Simoa (single-molecule array).

**Методы.** Нейровизуализация дегенеративных изменений (ПЭТ с 18F-ФДГ) и структурная магнитно-резо-

нансная томография) и применение шкал оценки когнитивных нарушений (Preclinical Alzheimer Cognitive Composite и Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale из 13 заданий). Анализ данных проводили с 20 июня по 15 августа 2020 г.

**Результаты.** Из 1113 участников [средний возраст (стандартное отклонение) 74,0 (7,6) года; 600 человек – мужчины (53,9%); 992 человека – неиспаноязычные белые (89,1%)], 378 (34,0%) человек были здоровы (CU), а 735 (66,0%) человек имели когнитивные нарушения (CImp). В группе CImp 537 (73,1%) человек имели легкие когнитивные нарушения, а у 198 (26,9%) человек была деменция, развившаяся вследствие БА. Лонгитюдные изменения уровня p-tau181 в плазме были связаны со снижением когнитивных функций (CU:  $r = -0,24$ ,  $p < 0,001$ ; CImp:  $r = 0,34$ ,  $p < 0,001$ ), а также с вероятным замедлением метаболизма глюкозы (CU:  $r = -0,05$ ,  $p = 0,48$ ; CImp:  $r = -0,27$ ,  $p < 0,001$ ) и уменьшением объема серого вещества (CU:  $r = -0,19$ ,  $p < 0,001$ ; CImp:  $r = -0,31$ ,  $p < 0,001$ ) в специфических областях мозга. Такая связь была обнаружена только у амилоид-положительных испытуемых. Уровни p-tau181 и NfL независимо коррелировали с когнитивными функ-

циями и дегенеративными изменениями в обычно поражаемых при БА областях мозга. Однако у амилоид-отрицательных испытуемых уровень NfL также коррелировал с дегенеративными изменениями в участках мозга, расположенных за пределами обычно поражаемых при БА областей. Медиационный анализ показал, что в 25–45% случаев обнаружения связи между уровнем p-tau181 в плазме и когнитивными нарушениями нейровизуализация также выявила признаки дегенеративных изменений – это указывает на то, что уровень p-tau181 в плазме независимо коррелирует с когнитивными нарушениями.

**Выводы и практическая значимость.** Результаты исследования показывают, что концентрация белка p-tau181 в плазме является доступным и легко измеряемым маркером прогрессирования нейродегенерации и когнитивных нарушений. В отличие от уровня NfL, данный маркер специфичен для БА. Полученные результаты говорят о возможности применения плазменных биомаркеров в клинической практике для наблюдения за прогрессированием БА, а также для исследования способов лечения.

## Онкология

### Генетические факторы риска рака молочной железы – ассоциативные исследования более 113 тыс. женщин

Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021; Jan 20. DOI: 10.1056/NEJMoa1913948. Epub ahead of print. PMID: 33471991.

**Актуальность.** Генетические тесты на предрасположенность к раку молочной железы (РМЖ) широко используются, однако доказательств связи ряда генов с РМЖ недостаточно. Кроме того, результаты оценки риска недостаточно точны, а оценка риска для специфических подтипов отсутствует.

**Методы.** Мы использовали панель из 34 предполагаемых генов предрасположенности для секвенирования образцов 60 466 женщин с РМЖ и 53 461 участницы из контрольной группы. В рамках отдельного исследования, направленного на выявление усекающих белок мутаций и редких миссенс-мутаций, была проведена оценка отношения шансов как для РМЖ вообще, так и для отдельных подтипов опухолей. Оценка ассоциаций миссенс-мутаций была проведена в соответствии с доменом и патогенностью мутации.

**Результаты.** Усекающие белок мутации 5 генов (ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 и PALB2) были ассоциированы с риском развития всех подтипов РМЖ ( $p < 0,0001$ ). Усекающие белок варианты 4 других генов

(BARD1, RAD51C, RAD51D и TP53) были ассоциированы с риском развития всех подтипов РМЖ ( $p < 0,05$ , байесовская вероятность ниже 0,05). Для усекающих белок мутаций 19 из оставшихся 25 генов верхний предел 95% доверительного интервала отношения шансов для всех подтипов РМЖ составил менее 2,0. Для усекающих белок вариантов ATM и CHEK2 отношения шансов были выше при эстроген-позитивных, чем при эстроген-негативных опухолях; для усекающих белок вариантов BARD1, BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C и RAD51D отношения шансов были выше при эстроген-негативных, чем при эстроген-позитивных опухолях. Редкие миссенс-варианты ATM, CHEK2 и TP53 (в совокупности) были ассоциированы с риском развития всех подтипов РМЖ ( $p < 0,001$ ). Миссенс-варианты BRCA1, BRCA2 и TP53 (в совокупности), классифицируемые как патогенные в соответствии со стандартными критериями, были ассоциированы с риском развития всех подтипов РМЖ, при этом риск был таким же, как для усекающих белок вариантов.

**Выводы.** Результаты исследования позволили идентифицировать гены-кандидаты для включения в панель для прогнозирования риска развития РМЖ, а также оценить риск, связанный с наличием усекающих белок вариантов. Полученные данные могут быть использованы для генетического консультирования. (Исследование проведено при поддержке программы «Горизонт 2020» (European Union Horizon 2020) и других.)