

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ



Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

2021 Том 25 № 1

Тема номера: КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Научный журнал

Издается с 1997 г.

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-61206 от 30.03.2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

СЕПИАШВИЛИ Реваз Исмаилович, член-корреспондент РАН, академик Академии наук Грузии, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой иммунологии и аллергологии РУДН, Москва, Россия.

E-mail: wipocis@gmail.com *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6091-1381

Заместители главного редактора

СЕМЯТОВ Саид Мухамьятович, д.м.н., профессор, кафедра акушерства и гинекологии РУДН, Москва, Россия.

E-mail: ssem@mail.ru

КАНОНИКА Вальтер, профессор, Университет Генуи, Италия. *E-mail:* canonica@unige.it

ВАЛЕНТА Рудольф, профессор, Венский медицинский университет, Вена, Австрия.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Ответственный секретарь

ГУРЬЯНОВА Светлана Владимировна, к.б.н., доцент, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия. *E-mail:* svgur@mail.ru *ORCID ID:* orcid.org/0000-0001-6186-2462

Члены редакционной коллегии

АКДИС Мубацел, профессор, Научно-исследовательский институт по аллергии и астме, Давос, Швейцария;

БАХНА Сами, профессор, Университет Луизианны, Шреверпорт, США;

БЛАГОНРАВОВ Михаил Львович, д.м.н., профессор, кафедра общей патологии и патологической физиологии им. В.А. Фролова РУДН, Москва;

БЫКОВ Илья Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар;

ВЕСЕЛКИН Николай Петрович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория 9, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург;

ГАБИБОВ Александр Габирович, академик РАН, д.х.н, профессор, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ДЕЕВ Сергей Михайлович, д.б.н., профессор, академик РАН, Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва;

ЕФРЕМОВ Анатолий Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра патологической физиологии и клинической патофизиологии, Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;

КАПЛАН Аллен, профессор, Медицинский университет Южной Каролины, Чарльстон, США;

КАТЕЛАРИС Конни, профессор, Университет Западного Сиднея, Австралия;

КОБАЛАВА Жанна Давидовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, кафедра пропедевтики внутренних болезней РУДН, Москва;

КУСТОВИЦ Аднан, профессор, Имперский колледж Лондона, Великобритания;

МАРТИН Брайан, профессор, директор Медицинского института Университета штата Огайо, Колумбус, США;

МЕРКЭЛИ Бела, профессор, директор Кардиоцентра Университета Земмельвейса, Будапешт, Венгрия;

НАПАРСТЕК Яков, профессор, Университет Хадасса, Иерусалим, Израиль;

НОЗДРАЧЕВ Александр Данилович, д.м.н., профессор, академик РАН, лаборатория физиологии рецепции, Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург;

РОЩЕВСКИЙ Михаил Павлович, д.м.н., профессор, академик РАН, отдел сравнительной кардиологии Коми НЦ УрО РАН, Сыктывкар;

СЛАВЯНСКАЯ Татьяна Александровна, д.м.н., профессор, Институт иммунофизиологии, Москва;

ХАВИНСОН Владимир Хацкелевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии РАН, Санкт-Петербург;

ЧЕХАНОВЕР Аарон, профессор, **лауреат Нобелевской премии**, Медицинский и научно-исследовательский институт Раппапорта, Технион – Израильский технологический институт, Хайфа, Израиль.

RUDN University



RUDN JOURNAL OF MEDICINE

2021 Том 25 № 1

Theme of the issue: CORONAVIRUS INFECTION, INFECTIOUS DISEASES

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1

<http://journals.rudn.ru/medicine>

Founded in 1997

Founder: Peoples' Friendship University of Russia

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief

SEPIASHVILI Revaz I., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Georgian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow. *E-mail*: wipocis@gmail.com *ORCID ID*: orcid.org/0000-0001-6091-1381

Deputy Chief Editor

SEMYATOV Said M., MD, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow. *E-mail*: ssem@mail.ru

CANONICA Walter, MD, Professor, University of Genoa, Italy. *E-mail*: canonica@unige.it

VALENTA Rudolph, MD, Professor MD, Medical University of Vienna, Vienna, Austria.

E-mail: rudolf.valenta@meduniwien.ac.at

Executive Secretary

GURYANOVA Svetlana V., Ph.D., Associate Professor, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow. *E-mail*: svgur@mail.ru *ORCID ID*: orcid.org/0000-0001-6186-2462

Members of Editorial Board

AKDIS Mubacel, MD, Professor, Research Institute for Allergy and Asthma, Davos, Switzerland;

BAHNA Sami, MD, Professor, University of Louisiana, Shreveport, USA;

BLAGONRAVOV Mikhail L., MD, Professor, Frolov Department of General Pathology and Pathological Physiology Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow;

BYKOV Ilya M., MD, Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry, Kuban State Medical University, Krasnodar;

CIECHANOVER Aaron, MD, Professor, **Nobel Prize Winner**, Rappaport Medical and Research Institute, Technion – Israel Institute of Technology, Haifa, Israel;

CUSTOVIC Adnan, MD, Professor, Imperial College of London, Great Britain;

GABIBOV Alexander G., D. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

DEEV Sergey M., D. Sc., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry RAS, Moscow;

EFREMOV Anatoly V., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Pathological Physiology and Clinical Pathophysiology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk;

KAPLAN Allen, MD, Professor, University of Medicine, South Carolina, Charleston, USA;

KATELARIS Connie, MD, Professor, University of Western Sydney, Australia;

KHAVINSON Vladimir Kh., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology RAS, St. Petersburg;

KOBALAVA Zhanna D., MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Propaedeutics of Internal Medicine Peoples' Friendship University of Russia, Moscow;

MARTIN Bryan, MD, professor, Director of the Ohio State University Medical Institute, Columbus, USA;

MERKELY Bela, MD, PhD, Professor and Chairman of Heart and Vascular Center, Rector of the University of Semmelweis, Budapest, Hungary;

NAPARSTEK Yakov, MD, Professor, University of Hadassah, Jerusalem, Israel;

NOZDRACHEV Alexander D., MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of Reception Physiology Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg;

ROSHCHEVSKY Mikhail P., MD, Professor, RAS Academician, Comparative Cardiology Department, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar;

SLAVYANSKAYA Tatiana A., MD, Professor, Institute of Immunofisiology, Moscow;

VESELKIN Nikolai P., MD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Laboratory 9, Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, RAS, St. Petersburg.

Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: МЕДИЦИНА

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 выпуска в год.

Входит в перечень рецензируемых научных изданий ВАК РФ.

Языки: русский, английский.

Материалы журнала размещаются на платформе РИНЦ Российской научной электронной библиотеки, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals EBSCOhost.

Цели, задачи и тематика журнала

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал «Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина» выходит ежеквартально с 1997 года.

Цель журнала – интегрировать результаты научных исследований и богатый опыт отечественных и зарубежных специалистов в области клинической медицины и медико-биологических проблем, в первую очередь в области онкологии, физиологии и нейробиологии, аллергологии и иммунологии, медицинской генетики и микробиологии, инфекционных болезней.

Каждый выпуск является тематическим. Тематика каждого выпуска объявляется заранее. Для публикаций принимаются оригинальные статьи, обзоры, а также описание клинических случаев и современных методов диагностики.

Публикации в журнале принимаются по отдельности как на русском или английском языках, так и на обоих языках.

Число публикаций не по теме ограничено.

Авторы должны гарантировать, что статья не была опубликована раньше, в том числе частично и на других языках, и не находится на рассмотрении в других научных журналах.

Журнал ориентирован на ученых и преподавателей медицинских вузов, аспирантов и молодых ученых, практических врачей, ведущих поисковые работы по разработке новых и по усовершенствованию существующих профилактических, диагностических, лечебных и реабилитационных методов.

Решением ВАК Министерства образования и науки РФ журнал входит в «Перечень периодических изданий, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук».

Редакционная коллегия журнала приглашает к сотрудничеству ученых и научные коллективы по подготовке специальных тематических выпусков журнала.

Электронный адрес: medj@rudn.ru.

Литературный редактор: К.В. Зенкин

Компьютерная верстка: М.В. Рогова

Адрес издательства:

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3
Тел.: (495) 955-07-16; e-mail: publishing@rudn.ru

Почтовый адрес редакции

ул. Миклухо-Маклая, д. 8, Москва, Россия, 117198
Тел.: +7 (910) 465-15-37
e-mail: medj@rudn.ru

Подписано в печать 08.01.2021 Выход в свет 15.01.2021. Формат 70×100/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура «Tinos, Roboto».

Усл. печ. л. 6,8. Тираж 500 экз. Заказ № 4. Цена свободная.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

«Российский университет дружбы народов» (РУДН)

117198, Москва, Россия, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

Отпечатано в типографии ИПК РУДН

115419, Москва, Россия, ул. Орджоникидзе, д. 3,

тел. (495) 952-04-41; publishing@rudn.ru

RUDN Journal of Medicine

ISSN 2313-0261 (online); 2313-0245 (print)

4 issues per year

Included in the list of peer-reviewed scientific publications of the higher attestation Commission of the Russian Federation. Languages: Russian, English.

The journal articles are posted at databases: Russian Index of Science Citation, Electronic Journals Library Cyberleninka, Directory of Open Access Journals.

Aim, tasks and topics of the journal

The “RUDN JOURNAL OF MEDICINE” is a quarterly journal that publishes peer-reviewed medical research papers since 1997.

A major goal of the journal is to integrate the results of basic and clinical research and rich experience of domestic and foreign experts in the field of clinical medicine and biomedical problems. Primary areas covered range from oncology, physiology and neurobiology, allergology and immunology, to medical genetics and microbiology, as well as infectious diseases.

Each issue is devoted to a specific medical topic that is announced in advance. We accept original research including important new tools and techniques, reviews, and clinical cases.

Papers may be submitted in Russian and/or English.

The number of off-topic articles is limited.

Authors must ensure that the article was not published elsewhere before, either as a whole or in part, in Russian or other languages. They should also guarantee that the paper submitted is not under consideration in other scientific journals.

The journal is intended for researchers and medical university lecturers and teachers, graduate students and young scientists, practitioners who do research to develop new and improve existing preventive, diagnostic, therapeutic and rehabilitation methods.

By the decision of the Higher Attestation Commission of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, the journal is included in the “List of periodicals in which it is recommended to publish the main results of master’s and doctoral theses”. The Editorial Board of the journal encourages individual researches and research teams to collaborate in preparing issues devoted to specific topics.

Contact e-mail: medj@rudn.ru.

Review editor *K.V. Zenkin*
Computer design *M.V. Rogova*

Address of the Editorial Board:
3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation
Ph. +7 (495) 952-04-41
e-mail: publishing@rudn.ru

Postal Address of the Editorial Board:
Miklukho-Maklaya str., 8, Moscow, Russia, 117198
Ph. +7 (495) 434-70-07; e-mail: medj@rudn.ru

Printing run 500 copies. Open price.

Peoples’ Friendship University of Russia (RUDN University)
6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russian Federation

Printed at RUDN Publishing House:
3 Ordzhonikidze str., 115419 Moscow, Russian Federation,
Ph. +7 (495) 952-04-41; e-mail: publishing@rudn.ru

СОДЕРЖАНИЕ**ТЕМА НОМЕРА: КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ*****КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ***

Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., Славянская Т.А. Кожные проявления COVID-19	9
Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Рудикова Е.В. Поражения кожи у детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19	16
Кодидала С.Р., Сорут Дж., Джаячандра С., Нарапогу В. Индометацин и SARS-CoV-2: перспективы терапии воспаления в клинике	25
Левкова Е.А., Сепиашвили Р.И., Савин С.З. Проблемы создания прогностических моделей пандемии коронавирусной инфекции COVID-19	31
Очоа Я.П., Абреу Я.Х., Матэо Г.П. Затраты на лечение внебольничной бактериальной бронхопневмонии пациентов педиатрического возраста	39

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

Тимижева К.Б., Агаджанян А.В., Цховребова Л.В., Шугушев Х., Азова М.М. Оценка роли полиморфных вариантов генов IL6 и IL10 как фактора риска развития рестеноза у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием	48
Панда С., Даш Манодж К., Татой Прават К., Дандапат Д., Рат Б. Корреляция окислительного стресса с маркерами метаболического синдрома в клинических случаях гипотиреоза: исследование случай-контроль на базе больницы в отдаленном племенном районе	55
Протасов А.В., Кулакова А.Л., Джабиев А.А., Михаэль М.Ш.Ф. Гигантская пахово-мошоночная грыжа	66
Дурнова Н.А., Шереметьева А.С., Каретникова А.Ю. Анализ воздействия кофеина и диоксидина на биохимические показатели крови мышей	73

CONTENTS**THEME OF THE ISSUE: CORONAVIRUS INFECTION, INFECTIOUS DISEASES*****CORONAVIRUS INFECTION, INFECTIOUS DISEASES***

Dvoryankova E.V., Korsunskaya M., Slavyanskaya T.A. Skin manifestations of COVID-19.....	9
Tamrazova O.B., Stadnikova A.S., Rudikova E.V. Cutaneous manifestations in children with the new coronavirus infection COVID-19	16
Kodidala S.R., Sorout J., Jayachandra S., Narapogu V. Indomethacin & SARS-CoV-2: Prospects for clinical management of the inflammatory state	25
Levkova E.A., Sepiashvili R.I., Savin S.Z. Problems of creating predictive models of the COVID-19 coronavirus pandemic	31
Ochoa Y.P., Abreu Y.J., Mateo G.P. Costs of treating community-acquired bacterial bronchopneumonia in pediatric patients.....	39

CLINICAL AND EXPERIMENTAL PHYSIOLOGY

Timizheva K.B., Aghajanyan A.V., Tskhovrebova L.V., Shugushev Z.Kh., Azova M.M. Assessment of the role of IL6 and IL10 gene polymorphisms as a risk factor for the development of restenosis in patients after implantation of drug-eluting stents	48
Panda S., Dash Manoj K., Thatoi Pravat K., Dandapat J., Rath B. Oxidative stress correlates well with markers of metabolic syndrome in clinically hypothyroid cases: a hospital based study in a remote tribal district.....	55
Protasov A.V., Kulakova A.L., Dzhabiev A.A., Mekhaeel M.S.F. Giant Inguinoscrotal Hernia.....	66
Durnova N.A., Sheremetyeva A.S., Karetnikova A.Yu. Analysis of the effects of caffeine and dioxidine on biochemical indicators of blood in mouse	73



КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ CORONAVIRUS INFECTION, INFECTIOUS DISEASES

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-9-15

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW

Кожные проявления COVID-19

Е. В. Дворянкова¹, И. М. Корсунская¹, Т. А. Славянская²

¹Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук,
г. Москва, Российская Федерация

²Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. Инфекция, вызванная недавно выявленным SARS-CoV-2, получившим название коронавирусной болезни-19 (COVID-19), приобрела характер пандемии. С экспоненциальным увеличением числа больных во всем мире клиническая характеристика COVID-19 становится более четкой, и появляются описания новых симптомов заболевания. В последнее время появилось достаточное количество описаний различных кожных проявлений у пациентов с COVID-19, которые характеризуются большой гетерогенностью. Патогенетические механизмы развития кожных высыпаний у больных COVID-19 на сегодняшний день неизвестны, однако были выдвинуты гипотезы о наличии у них гиперактивного иммунного ответа, активации системы комплемента и микрососудистого повреждения. Основываясь на опубликованных литературных данных, собственном опыте, среди кожных проявлений данного вирусного заболевания можно выделить следующие характерные типы высыпаний на коже: крапивница, сливающаяся полиморфная эритематозно-макулопапулезная сыпь, папуловезикулярная экзантема, акральные высыпания, похожие на обморожение, ретикулярное ливедо, пурпура. Возможное поражение кожного покрова на фоне развития COVID-19 определяет необходимость информирования дерматологов об особенностях кожных проявлений данного заболевания, а также проведения дальнейших исследований таких симптомов COVID-19 для определения их диагностической и прогностической ценности. У всех пациентов, чьи клинические случаи представлены в исследовании, было получено информированное согласие на обработку персональных данных.

Ключевые слова: COVID-19, высыпания на коже, крапивница, васкулит, ливедо, папуловезикулярная экзантема, пурпура

Вклад авторов: Дворянкова Е. В. – написание текста, предоставление фотографий, сбор материала. Корсунская И. М. – анализ полученного материала, предоставление фотографий. Славянская Т. А. – анализ полученного материала.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Дворянкова Е. В., Корсунская И. М., Славянская Т. А. Кожные проявления COVID-19 // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 1. С. 9–15. doi 10.22363/2313-0245-2021-25-1-9-15

© Дворянкова Е.В., Корсунская И.М., Славянская Т.А., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Skin manifestations of COVID-19

E. V. Dvoryankova¹, I. M. Korsunskaya¹, T. A. Slavyanskaya²

¹Center for theoretical problems of physical and chemical pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

²Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

Annotation. The infection caused by the recently identified SARS-CoV-2, dubbed coronavirus disease-19 (COVID-19), has become a pandemic. With exponential growth of morbidity among the people around the world, the clinical characteristics of COVID-19 are becoming clearer and description of new disease symptoms descriptions is emerging. The sufficient amount of descriptions of various skin manifestations in patients with COVID-19 has appeared, however they are characterized by great heterogeneity. The pathogenetic mechanisms of the development of skin rashes in patients with COVID-19 are currently unknown, however, hypotheses have been put forward that they have an overactive immune response, activation of the complement system and microvascular damage. Based on the published literature data and our own experience, the following characteristic types of skin rashes can be distinguished among the skin manifestations of this viral disease: urticaria, confluent, papulovesicular exanthema, acral rashes similar to frostbite, livedo reticularis and purpura. Possible development of skin lesions against the background of the development of COVID-19 provides the need to inform dermatologists about the features of the skin manifestations of this disease, as well as to study further these symptoms of COVID-19 to determine their diagnostic and prognostic value.

Key words: COVID-19, skin rash, urticaria, vasculitis, livedo, papulovesicular exanthema, purpura

Author contributions. Dvoryankova E.V.– writing of the text, providing photos, processing of material. Korsunskaya I. M.– analysis of the received material, providing photos. Slavyanskaya T.A.– analysis of the received material.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Dvoryankova EV, Korsunskaya IM, Slavyanskaya TA. Skin manifestations of COVID-19. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):9–15. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-9-15

Новый зоонозный РНК-вирус семейства *Coronaviridae*, получивший название «тяжелый острый респираторный синдром коронавирус 2» (SARS-CoV-2), был идентифицирован у госпитализированных больных с пневмонией в городе Ухань, Китай, в декабре 2019 года. Инфекция, вызванная вирусом, получившим название «coronavirus disease-19» (COVID-19), быстро распространилась по всему миру, вызвав пандемию, уже в начале марта 2020 года.

Клинические проявления COVID-19 не однородны и варьируют от субклинических или легких симптомов до тяжелейших фатальных

форм, сопровождающихся дыхательной недостаточностью, септическим шоком или полиорганной дисфункцией. И если в самом начале заболевания, его симптомы весьма разнообразны, то по мере развития данной патологии она проявляется, главным образом, лихорадкой и респираторными симптомами. При этом наиболее распространенными симптомами COVID-19 являются повышение температуры, утомляемость, миалгия, анорексия, кашель, одышка, выделение мокроты, ринорея, агевзия, аносмия, фарингодиния, головная боль и озноб [1].

По мере того, как продолжается распространение COVID-19 и вместе с тем накапливается клинический опыт, описание симптомов данного заболевания становятся более четким и обширным.

Так, в большинстве ранних сообщений из Китая о новой коронавирусной инфекции не содержится описания поражения кожи, либо имеются указания на наличие некой сыпи, без каких-либо уточнений. К одним из наиболее ранних и достаточно подробных описаний кожных симптомов у больных COVID-19 является доклад Recalcati S. (2020) [2]. В этой публикации был проанализирован клинический статус 88 больных с COVID-19 и описаны типы поражений кожи, а также частота их обнаружения. Следует отметить, что у всех описанных больных предварительно было исключено развитие кожных лекарственных реакций. Высыпания на коже развились у 18 (20 %) больных либо в начале заболевания (n=8), либо после его окончания (n=10), и у 14 из них представляли собой неспецифические эритематозные высыпания, у 3 проявлялись в виде распространенной крапивницы и у одного в виде мелких везикул. Наиболее часто указанные симптомы локализовались на коже туловища, обычно исчезали самопроизвольно через несколько дней и не имели какой-либо явной корреляции с тяжестью COVID-19.

Впоследствии были опубликованы и другие сообщения о кожных проявлениях на фоне COVID-19. Однако при оценке кожных симптомов COVID-19 следует учитывать, что увеличивающееся количество инфицированных пациентов, а также рост числа тяжелых форм заболевания могли затруднить системную оценку состояния кожи при данной инфекции. Поэтому можно предположить, что кожные проявления COVID-19 были недооценены по очевидным причинам, в том числе из-за недостаточности консультаций дерматолога в этой группе пациентов. Другой причиной недостаточного учета кожных проявлений данного заболевания является малая продолжительность их существования, а также относительная тяжесть общего состояния больных, при котором высыпания на коже не являются ведущим симптомом.

Классификация

Тем не менее, в настоящее время накоплено достаточное количество публикаций, содержащих

задокументированные описания дерматологических проявлений COVID-19, которые позволяют классифицировать эти симптомы. Так, один из вариантов классификации кожных проявлений COVID-19 был предложен после анализа результатов проспективного общенационального консенсусного исследования, проведенного в Испании с использованием репрезентативной выборки из 375 больных COVID-19 [3]. При этом было выделено пять наиболее часто встречающихся высыпаний на коже:

1. Макулопапулезные высыпания (47 % случаев);
2. Везикуло-пустулезные высыпания на фоне эритемы в акральных областях (псевдо-обморожения) (19 % случаев);
3. Крапивница (19 % случаев);
4. Везикулы (9 % случаев);
5. Ливедо или некроз кожи (6 % случаев).

При этом было обнаружено, что везикулярные высыпания часто появляются рано, в самом начале болезни (раньше других симптомов в 15 % случаев). Акральные везикуло-пустулезные элементы, напротив, возникали сравнительно поздно. Остальные кожные проявления данной инфекции имели тенденцию развиваться на протяжении всего заболевания. Поражения кожи, похожие на обморожение, более длительны по сравнению с другими аналогичными симптомами. Кроме этого, было замечено, что при более легком течении COVID-19 чаще выявлялись акральные поражения кожи, в то время как при тяжелых формах заболевания преимущественно наблюдалось ливедо [3].

Несколько отличный вариант классификации кожных проявлений COVID-19 был предложен Marzano A.V. и соавт. (2020) [4]. Они выделили шесть основных клинических дерматологических проявлений COVID-19:

1. Крапивница;
2. Сливающаяся полиморфная эритематозно-макулопапулезная сыпь;
3. Папуловезикулярная экзантема;
4. Акральные высыпания, похожие на обморожение;
5. Ретикулярное ливедо;
6. Пурпура.

Авторы данной классификации также выделили две более широких группы поражений кожи (табл. 1).

Таблица 1

Классификация поражений кожи при COVID-19
(Marzano A.V. и соавт., 2020)

Воспалительные (экзантематозные) высыпания	Васкулоподобные высыпания и васкулиты
Крапивница	Акральные высыпания, похожие на обморожение
Сливающаяся полиморфная эритематозно-макулопапулезная сыпь	Ретикулярное ливедо
Папуловезикулярная экзантема	Пурпура

Table 1

Classification of skin lesions in COVID-19
(Marzano A.V. и соавт., 2020)

Inflammatory or exanthematous eruptions	Vasculopathic or vasculitic lesions
Urticaria	Chilblain-like acral pattern
Confluent erythematous-maculopapular-morbilliform rash	Livedo reticularis
Papulovesicular exanthem	Purpura

Экзантематозные высыпания

Рассмотрим основные дерматологические симптомы COVID-19. Наиболее часто в клинической практике встречаются поражения кожи воспалительного генеза, а среди последних – экзантемы. Эти симптомы в первую очередь приходится дифференцировать с похожими кожными проявлениями, сопровождающими кожные лекарственные реакции. При этом зуд различной интенсивности мог сопровождать высыпания на кожи, но и иногда отсутствовал.

Крапивница и макулопапулярные экзантемы, как правило, появляются одновременно с системными симптомами COVID-19, сохраняются примерно 1 неделю и ассоциируются с тяжелым течением заболевания. Высокая частота встречаемости уртикарных элементов при данной короновирусной инфекции является очевидной в связи с тем, что вирусные агенты являются признанными провоцирующими факторами для развития как острой, так и хронической крапивницы, особенно у детей [5].

Также у больных COVID-19 были отмечены эритематозные высыпания на сгибательных поверхностях конечностей [6], ограниченные бляшки на подошвах в пяточных областях [7] и шелушащиеся плоские папулы, напоминающие высыпания при отрубевидном лишае [8].

Васкулиты и васкулоподобные высыпания

По наблюдениям ряда авторов, васкулоподобные высыпания и васкулиты при COVID-19 характеризуются возникновением на коже пятен фиолетового цвета; эруптивных ангиом вишневого цвета; простой, а также некротической пурпуры; кожных проявлений, похожих на обморожение, развитие которых связано с синдромом Рейно [9–10]. При этом было высказано предположение, что данные изменения могут быть результатом окклюзии мелких кровеносных сосудов, патогенетические механизмы развития которой пока неизвестны. Однако в качестве предполагаемых причин данного явления считают нейрогенные, микротромботические, опосредованные иммунным комплексом патологические изменения. Кроме этого, считают, что тяжелое течение COVID-19 может привести к развитию генерализованного синдрома микрососудистого повреждения, опосредованному интенсивной активацией альтернативных путей активации комплемента и связанного с ними прокоагулянтного состояния [11].

Следует отметить, что группа китайских авторов сообщила о развитии тяжелой акроишемии у нескольких больных, которые находились в отделениях интенсивной терапии в Ухане, проявляющейся в виде цианоза конечностей и/или пальцев ног,

возникновения на коже пузырей и развития сухой гангрены, возникающей в результате гиперкоагуляции или развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [12].

Что касается возникновения специфического кожного проявления COVID-19, представленного акральными поражениями, обморожением и вызывающего особый интерес у дерматологов, то такие высыпания наблюдались преимущественно у молодых больных, у которых полностью было исключено воздействие на кожу холода, наличие каких-либо сопутствующих заболеваний, а также иных потенциальных триггеров, и развивались они после проявления системных симптомов вирусной инфекции [13].

Клинический случай

В качестве примера приводим собственные наблюдения. У всех пациентов, чьи клинические случаи представлены в статье, было получено информированное согласие на обработку персональных данных.

Больной М., 89 лет. Был госпитализирован в реанимационное отделение с развившейся сердечной и дыхательной недостаточностью на фоне COVID-19. Васкулитоподобные высыпания на коже верхних конечностей, не сопровождающиеся какими-либо субъективными ощущениями, возникли на 9–10 сутки от начала заболевания (фото 1).



Фото 1. Больной М., 89 лет.
Васкулитоподобные высыпания

Figure 1. Patient M., 89 years. Vasculopathic lesions

Следует отметить, что ранее у больного не были отмечены какие-либо аллергические лекарственные

реакции на коже. Дальнейшее развитие кожных симптомов неизвестно в связи с летальным исходом.

Больная А., 32 года. Высыпания на коже кистей в виде эритемы, геморрагий, везикул возникли на фоне общей слабости, миалгии, головной боли, повышения температуры тела до 39 °С (фото 2).



Фото 2. Больная А., 32 года.

Высыпания, похожие на обморожения

Figure 2. Patient A., 32 years. Chilblain-like acral pattern

При обращении за медицинской помощью был выявлен COVID-19. Высыпания на коже сопровождались ощущением болезненности, жжения. Прогрессирование кожных симптомов сохранялось на протяжении 17 дней. Полное разрешения высыпаний на коже наступило спустя 1,5 месяца от начала заболевания на фоне проведения терапевтических мероприятий по поводу COVID-19, приема преднизолона 60 мг/сут, с последующим медленным снижением дозы, применении противовоспалительной топической терапии.

Ребенок, девочка 9 лет. Заболевание началось с повышения температуры до 37,8 °С и диспептических расстройств. На следующий день в области ягодиц и на нижних конечностях появились уртикарные высыпания, без каких-либо субъективных ощущений, которые быстро распространились на кожу туловища и лица (фото 3).



Фото 3. Больная М., 9 лет. Крапивница на фоне COVID-19
Figure 3. Patient M., 9 years. Urticaria

Следует отметить, что ранее у ребенка не было выявлено каких-либо дерматологических заболеваний. Кроме этого, девочка до госпитализации не получала каких-либо лекарственных препаратов, поэтому вероятные кожные аллергические лекарственные реакции были исключены. При госпитализации в многопрофильный детский стационар был выявлен COVID-19. Высыпания на коже разрешились через 3 суток на фоне лечения от основного заболевания.

Также мы наблюдали мужчину в возрасте 65 лет, обратившегося по поводу высыпаний на коже стопы (фото 4).



Фото 4. Больной Р., 65 лет.

Васкулитоподобные высыпания

Figure 4. Patient R., 65 years. Vasculopathic lesions

Данные высыпания появились во время лечения по поводу COVID-19 и сохранялись еще 2 месяца

после окончания терапии. Нежелательных кожных лекарственных реакций у данного больного обнаружено не было. Пациенту был выставлен предварительный диагноз «Васкулит», предложено гистологическое исследование для исключения саркомы Капоши.

Выводы

По мере развития пандемии COVID-19 медицинское сообщество накапливает данные о различных клинических проявлениях заболевания и их особенностях, включая поражение кожи. Несмотря на то, что в настоящее время патогенетические механизмы развития кожных симптомов COVID-19 все еще неясны, были высказаны предположения о том, что в основе формирования данных симптомов лежит гиперактивный иммунный ответ, активация системы комплемента и микрососудистое повреждение.

Случайное обнаружение специфических кожных симптомов в условиях отсутствия либо при слабо выраженных системных проявлениях могут привести к подозрению на наличие COVID-19 у конкретного больного и выявить потенциально заразные случаи с субклиническим течением, что определяет необходимость информирования дерматологов об особенностях кожных симптомов данного заболевания. Более того, изучение закономерностей возникновения тех или иных проявлений COVID-19 на коже может в перспективе иметь прогностическое значение для определения возможных вариантов течения заболевания.

Библиографический список/References

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382:727–733.
2. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34:212–213.
3. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183:71–77.
4. Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. COVID-19-associated cutaneous manifestations. *Br J Dermatol.* 2020;183:431–442.
5. Otto MA. The Hospitalist. Skin manifestations are emerging in the coronavirus pandemic. Available at: <https://www.the-hospitalist.org/hospitalist/article/220183/coronavirus-updates/skin-manifestations-are-emerging-coronavirus-pandemic> (accessed 28 May 2020).

6. Imbalzano E, Casciaro M, Quartuccio S, Miciullo P, Cascio A, Calapai G, Gangemi S. Association between urticaria and virus infections: a systematic review. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37:18–22.
7. Mahe A, Birckel E, Krieger S, Merklen C, Bottlaender L. A distinctive skin rash associated with coronavirus disease 2019? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:246–247.
8. Estebanez A, Perez-Santiago L, Silva E, Guillen-Climent S, Garcia-Vazquez A, Ramon MD, et al. Cutaneous manifestations in COVID-19: a new contribution. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e250–1.
9. Sanchez A, Sohier P, Benghanem S, L'Honneur A.-S, Rosenberg F, Dupin N, Garel B. Digitate papulosquamous eruption associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *JAMA Dermatol*. 2020;156(7): 819-820.
10. Bouaziz JD, Duong T, Jachiet M, Velter C, Lestang P, Casius C, et al. Vascular skin symptoms in COVID-19: a French observational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020. In press [<https://doi.org/10.1111/jdv.16544>].
11. Otto MA. The Hospitalist. Skin manifestations are emerging in the coronavirus pandemic. Available at: <https://www.thehospitalist.org/hospitalist/article/220183/coronavirus-updates/skin-manifestations-are-emerging-coronavirus-pandemic> (Accessed 28 May 2020).
12. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1-13.
13. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:e177.

Ответственный за переписку: Дворянкова Евгения Викторовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории физико-химических и генетических проблем дерматологии ФГБУН Центр теоретических проблем физикохимической фармакологии Российской Академии Наук; 121609, Россия, г. Москва, Осенний бульвар, 10-1-463. E-mail: dvoriankova@mail.ru
Дворянкова Е.В. SPIN: 9016-2400, ORCID ID 0000-0002-2458-419X
Корсунская И.М. SPIN: 3335-2019, ORCID: 0000-0002-6583-0318
Славянская Т.А. – SPIN:1449-9801, ORCID ID:0000-0002-5550-7664

Corresponding author: Dvoryankova Evgeniya – MD, PhD, leading researcher at the laboratory of physical, chemical and genetic problems of dermatology, Center for theoretical problems of physical and chemical pharmacology of the Russian Academy of Sciences; 121609, Moscow, Russia, Osenniy blvd, 10-1-463. E-mail: dvoriankova@mail.ru
Dvoryankova E.V. ORCID ID 0000-0002-2458-419X
Korsunskaya I.M. ORCID: 0000-0002-6583-0318
Slavyanskaya T.A. ORCID ID:0000-0002-5550-7664



DOI: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–16–24

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW

Поражения кожи у детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

О.Б. Тамразова^{1, 2}, А.С. Стадникова^{1, 2}, Е.В. Рудикова²

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

²Детская Городская Клиническая Больница им. З.А. Башляевой, г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. В конце 2019 года в Китае появилась новая вирусная инфекция, которая распространилась по всему миру, став причиной пандемии. Возбудителем нового варианта коронавирусной инфекции COVID-19 является коронавирус SARS-CoV-2. В обзоре представлены современные данные по эпидемиологии, патогенезу и течению новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Китайские, американские и европейские ученые описывали разнообразные кожные проявления у детей с COVID-19. В статье представлен обзор литературы кожных проявлений коронавирусной инфекции COVID-19 у детей. Во время собственного наблюдения 301 пациента с коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, в Детской городской клинической больнице им. З.А. Башляевой ДЗ г. Москвы в период с 17 мая по 16 ноября 2020 года, у 39-ти (13 %) пациентов отмечались кожные проявления. В статье представлена классификация кожных проявлений, характерных для COVID-19, дана краткая характеристика каждой из групп.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, SARS-CoV-2, COVID-19, дети, клиника, кожа

Вклад авторов. Тамразова О.Б. – концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка материала; Стадникова А.С. – обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Рудикова Е.В. – обработка материала, анализ полученных данных, написание текста.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.11.2020. Принята 12.11.2020

Для цитирования: Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Рудикова Е.В. Поражение кожи у детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 1. С. 16–24. doi: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–16–24

© Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Рудикова Е.В., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Cutaneous manifestations in children with the new coronavirus infection COVID-19

O.B. Tamrazova^{1,2}, A.S. Stadnikova^{1,2}, E.V. Rudikova²

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² Bashlyaev's Children Hospital, Moscow, Russian Federation

Abstract. In late 2019, a new viral infection appeared in China, which spread around the world, causing a pandemic. The causative agent of the new coronavirus infection COVID-19 is the SARS-CoV-2 coronavirus. The review presents modern data on the epidemiology, pathogenesis and course of the novel coronavirus infection COVID-19 in children. Chinese, American and European scientists have described a variety of cutaneous manifestations in children with COVID-19. The article provides a literature review of the cutaneous manifestations of COVID-19 coronavirus infection in children. During our own observation of 301 patients with coronavirus infection COVID-19 caused by SARS-CoV-2 at the Bashlyaev's Children Hospital in Moscow from May 17 to November 16, 2020, it was revealed that 39 (13 %) patients had skin manifestations. The article presents a classification of skin manifestations characteristic of COVID-19. A brief description of each group is given.

Key words: coronavirus infection, SARS-CoV-2, COVID-19, children, clinical findings, skin

Author contributions. Tamrazova O. B. – research concept and design, collection of material, processing of material, writing of the text; Stadnikova A. S. – processing of material, analysis of the obtained data, writing of the text; Rudikova E. V. – processing of material, analysis of the obtained data, writing of the text.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 22.11.2020. Accepted 22.11.2020.

For citation: Tamrazova OB, Stadnikova AS, Rudikova EV. Skin lesions in children with a new coronavirus infection COVID-19. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):16–24. doi: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–16–24

Введение

Коронавирусы – важные патогены человека и животных. В конце 2019 года был выделен новый коронавирус, который стал причиной серии случаев пневмоний в городе Ухань, провинции Хубэй, Китай. Быстрое распространение вируса привело к эпидемии в Китае, за которой последовало увеличение количества случаев заболевания по всему миру. В феврале 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила инфекции название «COVID-19», что означает «коронавирусная болезнь 2019». Возбудителем COVID-19 является коронавирус SARS-CoV-2 [1]. 11 марта 2020 года ВОЗ объявила, что вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19 приобрела характер пандемии [2]. Интенсивное изучение особенностей

эпидемиологии, патогенеза и клинической картины заболевания продолжается по сей день. Известно, что патологические изменения в организме, вызванные SARS-CoV-2, многообразны и могут затрагивать не только респираторный тракт, но также и многие другие органы с возможным развитием системного заболевания [3]. Основная причина генерализации инфекции объясняется патогенезом заболевания, а именно путем проникновения SARS-CoV-2 в клетку [4]. Начальным этапом жизненного цикла SARS-CoV-2 является абсорбция вирусной частицы на специфическом рецепторе клетки-мишени – ангиотензин-превращающий рецептор 2-го типа (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ-2, активируя его S-протеин, необходимый для

проникновения SARS-CoV-2 в клетку [5]. Известно, что АПФ2 и ТСП2 присутствуют во многих типах клеток и тканей, включая легкие, сердце, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндотелиальные клетки сосудов и гладкомышечные клетки. Также АПФ2 экспрессирован в базальном слое эпидермиса, эккринных потовых железах и слизистой оболочке полости рта и носа. Именно поэтому действие вируса – разнонаправленное.

На сегодняшний день известно, что к 14 ноября 2020 года новая коронавирусная инфекция COVID-19 распространилась более чем в 100 странах мира, став причиной 53 млн случаев заражения коронавирусом и более 1300000 случаев смертельного исхода [6]. Распространенность COVID-19 среди детского населения ниже, чем среди взрослых, и составляет от 1 % (исходя из отчета по заболеваемости COVID-19 в США от 30 мая 2020 г. [7]) до 9 % (по данным отчета лабораторно-подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции в Италии от 07 ноября 2020 г. [8]). При определении распространенности заболевания по возрастным группам среди детей от 0 до 18 лет было отмечено, что чаще COVID-19 встречается у подростков в возрасте от 12 до 17 лет (63 %) [9], в равной степени наблюдается как у мальчиков, так и у девочек [7]. По данным отчета Центрального научно-исследовательского института Эпидемиологии Роспотребнадзора от 08 сентября 2020 г., частота случаев COVID-19 у детей в Российской Федерации составила 47712 случаев – 8,4 % случаев от общего числа заболевших [10]. По мнению ученых, более низкая восприимчивость детей к инфекции SARS-CoV-2 объясняется тем, что экспрессия рецептора АПФ2 в легких и дыхательных путях увеличивается с возрастом пациента. Также это может быть объяснено конкуренцией вирусов, которые одновременно присутствуют на слизистой оболочке органов дыхания [11].

Клинические проявления коронавирусной инфекции COVID-19 у детей

Ретроспективный анализ всех случаев подтвержденной COVID-19 у детей в Российской Федерации за первое полугодие 2020 г. показал, что

у большинства детей новая коронавирусная инфекция протекала в легкой форме (49,9 %). У 32,3 % маленьких пациентов было подтверждено бессимптомное течение заболевания, и только в 0,2 % случаев отмечалось тяжелое течение COVID-19 [10]. Ученые считают, что более легкое течение заболевания у детей связано с менее выраженным иммунным ответом на вирусную инфекцию, так как известно, что синдром высвобождения цитокинов связан с поражением многих органов и систем у взрослых пациентов с COVID-19 [12, 13]. Также ученые считают, что развитие легких форм заболевания у детей связаны с хорошей микроциркуляцией и отсутствием атеросклеротических изменений в сосудах [14]. Клинические симптомы COVID-19 у детей и взрослых схожи, однако частота встречаемости симптомов разная [15]. Из большого разнообразия клинических симптомов COVID-19, у инфицированных детей обычно отмечались типичные симптомы острой респираторной вирусной инфекции, такие как лихорадка, непродуктивный кашель, одышка. По данным отчета по заболеваемости COVID-19 в США от 30 мая 2020 г., который включил 1320448 подтвержденных случаев инфекции, отмечалась разная частота встречаемости клинических симптомов заболевания у детей в двух возрастных группах: 0–9 лет (табл. 1) и 10–19 лет (табл. 2) [7].

Таблица 1
Встречаемость симптомов COVID-19 у детей в возрасте от 0 до 9 лет

Клинические симптомы Covid-19	Частота встречаемости (n=5188)
Симптомы ОРВИ (лихорадка, непродуктивный кашель, одышка):	63 %
– лихорадка	46 %
– непродуктивный кашель	37 %
– одышка	7 %
Миалгия	10 %
Заложенность носа	7 %
Боль в горле	13 %
Головная боль	15 %
Тошнота/рвота	10 %
Боль в животе	7 %
Диарея	14 %
Аносмия	1 %

Table 1
The frequency of COVID-19 symptoms in children aged 0 to 9 years

Clinical findings Covid-19	The frequency of symptoms (n=5188)
Symptoms of ARVI (fever, cough, shortness of breath):	63 %
– fever	46 %
– cough	37 %
– shortness of breath	7 %
Myalgia	10 %
Rhinorrhea	7 %
Sore throat	13 %
Headache	15 %
Nausea/vomiting	10 %
Abdominal pain	7 %
Diarrhea	14 %
Loss of smell or taste	1 %

Таблица 2
Встречаемость симптомов COVID-19 у детей в возрасте от 10 до 19 лет

Клинические симптомы Covid-19	Частота встречаемости (n=12689)
Симптомы ОРВИ (лихорадка, непродуктивный кашель, одышка):	60 %
– лихорадка	35 %
– непродуктивный кашель	41 %
– одышка	16 %
Миалгия	30 %
Заложенность носа	8 %
Боль в горле	29 %
Головная боль	42 %
Тошнота/рвота	10 %
Боль в животе	8 %
Диарея	14 %
Аносмия	10 %

Table 2
The frequency of COVID-19 symptoms in children aged 10 to 19 years

Clinical findings Covid-19	The frequency of symptoms (n=5188)
Symptoms of ARVI (fever, cough, shortness of breath):	60 %
– fever	35 %
– cough	41 %
– shortness of breath	16 %
Myalgia	30 %
Rhinorrhea	8 %
Sore throat	29 %
Headache	42 %
Nausea/vomiting	10 %
Abdominal pain	8 %
Diarrhea	14 %
Loss of smell or taste	10 %

Другие симптомы, такие как озноб, усталость и конъюнктивит, у детей встречались крайне редко [16–18]. В детском возрасте новая коронавирусная инфекция нередко может напоминать течение острых кишечных инфекций, характеризуясь гастроинтестинальной симптоматикой. К наиболее распространенным гастроинтестинальным симптомам у детей относятся: диарея, рвота и боль в животе [19–22]. По данным литературы, у подростков с подтвержденной инфекцией COVID-19 были описаны случаи острого холестаза [23]. Исследователями было отмечено, что у новорожденных и детей первого года жизни с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 наиболее часто встречающимися клиническими симптомами являются: отказ младенцев от кормления и лихорадка [24–28]. Респираторные симптомы у новорожденных и детей первого года жизни выражены слабо. По данным литературы, у младенцев с подтвержденной инфекцией COVID-19 были описаны случаи развития бронхоолита, ассоциированного с SARS-CoV-2 [29, 30]. В последнее время стала появляться и накапливаться информация о поражении кожного покрова при COVID-19 у детей. Описанные в литературе сыпи у детей включают: пятнисто-папулезные, уртикарные, папуло-везикулезные высыпания, ливедо [31–34]. Очаги гиперемии, отечность пальцев кистей и стоп по типу «псевдообморожения» с феноменом Рейно описаны преимущественно у подростков и молодых людей, хотя ученые так и не установили четкой ассоциации между данными поражениями кожного покрова и инфекцией COVID-19 [32, 35–37].

Отличительной чертой течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у детей является синдром мультисистемного воспаления (MIS-C), или Кавасакиподобный синдром [38]. MIS-C является редким, но крайне тяжелым заболеванием, ассоциированным с SARS-CoV-2, которое было зарегистрировано у детей в Европе и Северной Америки. Клинические симптомы при MIS-C могут быть схожими с другими неотложными педиатрическими синдромами, такими как болезнь Кавасаки (БК), синдром вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (МАС) и шоковый токсический синдром (ТSS). Во время проведения лабораторной диагностики у детей с MIS-C на наличие инфекции

SARS-CoV-2 было отмечено, что в большинстве случаев у больных наблюдались положительные серологические тесты, преимущественно высокий титр IgG к SARS-CoV-2, и отрицательные показатели полимеразной цепной реакции (ПЦР). Ученые предположили, что MIS-C связан с дисрегуляцией иммунного ответа, возникающего после угасания острой фазы инфекционного процесса [39].

Клинические проявления MIS-C включают: стойкую лихорадку (>3 дней), снижение артериального давления, гастроинтестинальные симптомы (боль в животе, рвота, диарея), высыпания, двусторонний негнойный конъюнктивит, миокардит и повышение уровней воспалительных маркеров при лабораторной диагностики. Симптомы со стороны дыхательных путей могут отсутствовать [40, 41, 42].

Собственные наблюдения

Нами проведен осмотр 301 пациента с коронавирусной инфекцией COVID-19, вызванной SARS-CoV-2, в инфекционном корпусе Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой ДЗ г. Москвы в период с 17 мая по 16 ноября 2020 года, у всех родителей/опекунов пациентов было получено информированное согласие на обработку персональных данных. При этом у 39-ти (13 %) были выявлены кожные проявления, характерные для COVID-19. У всех 39-ти пациентов SARS-CoV-2 была обнаружена методом ПЦР в мазках из носоглотки и/или ротоглотки или ИФА с определением антител IgM, IgG в сыворотке крови. Во время наблюдения пациентов мы сопоставили все случаи с высыпаниями и попытались охарактеризовать и разделить на группы типичные кожные проявления для COVID-19 у детей. Многообразие кожных сыпей, характерные для детей с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, мы разделили на 5 основных групп:

1 группа – папуло-везикулезные высыпания. Данная сыпь локализовались преимущественно в области туловища, ягодиц и конечностей, возникали до или в начале манифестации симптомов COVID-19 (рис. 1). Для лечения высыпаний пациентам было рекомендовано использование раствора Неотанин (синтетический танин и полидеканол). Высыпания в среднем регрессировали в течение 10–15 дней, оставив после себя очаги гиперпигментации.



Рис. 1. Пациентка М., 2 года. Папуло-везикулезные высыпания на коже туловища, верхних и нижних конечностей

Fig. 1. Patient M., 2 years old. Papulo-vesicular rash on the skin of the trunk, upper and lower limbs

2 группа – поражения кожи, в основе которых лежало нарушение микроциркуляции (васкулопатии). К сосудистым поражениям кожи у детей и молодых людей с COVID-19 относятся так называемые «ковидные пальцы». Высыпания представлены эритематозными или пурпурными пятнами, отеком на пальцах кистей и стоп, боковых поверхностях стоп (рис. 2). Субъективно пациентов беспокоит зуд.



Рис. 2. Пациентка К., 15 лет. Очаги гиперемии, красно-пурпурные папулы с акральным цианозом

Fig. 2. Patient K., 15 years old. Foci of hyperemia, red-purple papules with acral cyanosis

Для лечения высыпаний пациентам было рекомендовано использование прямых антикоагулянтов для местного применения (гепарин натрия). Высыпания разрешались бесследно в течение двух-восьми недель.

3 группа – уртикарные элементы, напоминающие высыпания при острой крапивнице. Характеризуются появлением волдырей на коже туловища, верхних и нижних конечностей (рис. 3). Для лечения высыпаний пациентам был рекомендован прием антигистаминных препаратов II поколения (лоратадин). Высыпания были рефрактерны к терапии антигистаминными препаратами, разрешались бесследно в течение 3–4 недель.



Рис. 3. Пациентка Л., 2 года. Уртикарные элементы на коже нижних конечностей

Fig. 3. Patient L., 2 years old. Urticarial elements on the skin of the lower limbs

4 группа – пятнисто-папулезные высыпания, сходные с таковыми при кореподобной форме токсикодермии. Высыпания локализовались на коже туловища, верхних и нижних конечностях, отмечались в начале либо в конце заболевания COVID-19 (рис. 4).

Чаще встречались у подростков со среднетяжелым течением инфекции. Для лечения высыпаний пациентам был рекомендован прием антигистаминных препаратов II поколения (лоратадин) и системных ГКС (преднизолон). Высыпания сохранялись до месяца, разрешались с формированием мелко-пластинчатого шелушения.



Рис. 4. Пациентка М., 3 года. Пятнисто-папулезная сыпь на коже нижних конечностей

Fig. 4. Patient M., 3 years old. A maculopapular rash on the skin of the lower limbs

5 группа – высыпания при синдроме мульти-системного воспаления. Высыпания представлены эритематозно-папулезной сыпью на коже туловища, верхних и нижних конечностей, очагами эритемы и сопровождались плотным отеком кистей и стоп (рис. 5). Пациентам проводилась следующая терапия: Внутривенные иммуноглобулины, системные ГКС (преднизолон), антикоагулянты (гепарин), антибактериальные препараты (цефтриаксон, цефепим), НПВП (ацетилсалициловая кислота), антигистаминная терапия (хлоропирамина гидрохлорид), рекомбинантный интерферон α (кипферон), адреномиметическое средство для местного применения (оксиметазолин), рекомбинантный интерферон α +Дифенгидрамин (офтальмоферон). Высыпания разрешались бесследно в течение 10–15 дней.



Рис. 5. Пациент Н., 7 лет. Очаг эритемы ярко-розового цвета на коже левого лучезапястного сустава, умеренная отечность левой кисти у пациента с MIS-C

Fig. 5. Patient N., 7 years old. A bright pink erythema lesion on the skin of the left wrist joint, moderate swelling of the left hand in a patient with MIS-C

Выводы

Современные данные свидетельствуют о том, что в большинстве случаев новая коронавирусная инфекция COVID-19 в детском возрасте протекает бессимптомно или с невыраженными клиническими симптомами. Однако в некоторых случаях заболевание может приобретать характер тяжелого течения с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточности, шока, синдрома мультисистемного воспаления и т.д. Известно, что изменения на коже у больных могут быть первыми признаками начинающейся коронавирусной инфекции. Именно поэтому педиатры,

дерматологи, аллергологи и врачи общей практики должны быть осведомлены о возможных вариантах поражений кожного покрова при COVID-19 и проявлять определенную настороженность при осмотре детей и подростков с жалобами на появление различных кожных высыпаний.

Библиографический список/ References

1. Weiss SR, Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2005;69:635-664.
 2. World Health Organization (WHO). *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19*. 11 March 2020. Available at: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020> (Accessed May 01 2020).
 3. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Viral Sin.* 2020;35:266-271. doi:10.1007/s12250-020-00207.
 4. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J. Pathol.* 2004;203:631-637. doi: 10.1002/path.1570
 5. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herler T, Erichsen S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2, TMPRSS2, and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271-280. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
 6. World Health Organization. *Coronavirus disease 2019 (COVID-19). Data as received by WHO from national authorities*. Available at: <https://covid19.who.int/> (Accessed 14 November 2020)
 7. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:759.
 8. Statista. *Distribution of Coronavirus cases in Italy as of November 7, 2020, by age group*. Available at: <https://www.statista.com/statistics/1103023/coronavirus-cases-distribution-by-age-group-italy/> (Accessed November 12 2020).
 9. Leeb RT, Price S, Sliwa S. COVID-19 Trends Among School-Aged Children - United States, March 1-September 19, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1410.
 10. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Об исследовании заболеваемости коронавирусом у детей, 08 сентября 2020 г. https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=15344
- Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. On the study of the incidence of coronavirus in children, 08 September 2020. https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/predpr/news_predpr.php?ELEMENT_ID=15344

11. Muus C, Luecken MD, Eraslan G. Integrated analyses of single-cell atlases reveal age, gender, and smoking status associations with cell type-specific expression of mediators of SARS-CoV-2 viral entry and highlights inflammatory programs in putative target cells. *bioRxiv* 2020;04.19.049254. doi:10.1101/2020.04.19.049254
12. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-1034.
13. Yonker LM, Shen K, Kinane TB. Lessons unfolding from pediatric cases of COVID-19 disease caused by SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55:1085-1086.
14. Cyranoski D. Why children avoid the worst coronavirus complications might lie in their arteries. *Nature*. 2020;582:324-325.
15. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:759.
16. Liguoro I, Pilotto C, Bonanni M. SARS-COV-2 infection in children and newborns: a systematic review. *Eur J Pediatr*. 2020;179:1029.
17. Ma N, Li P, Wang X, Yu Y, Tan X, Chen P, Li S, Jiang F. Ocular Manifestations and Clinical Characteristics of Children With Laboratory-Confirmed COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Oct 1;138(10):1079-1086. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138:1079-1086.
18. United States Centers for Disease Control and Prevention. *Symptoms of coronavirus*. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/symptoms-testing/symptoms.html> (Accessed September 14 2020).
19. Lu X, Zhang L, Du H, Zhang J, Li YY, Qu J, et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020;382(17):1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073.
20. Tian Y, Rong L, Nian W, He Y. Review article: gastrointestinal features in COVID-19 and the possibility of faecal transmission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:843-851.
21. Xia W, Shao J, Guo Y, Peng X, Li Z, Hu D. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(5):1169-1174. doi: 10.1002/ppul.24718.
22. Wang D, Ju XL, Xie F. [Clinical analysis of 31 cases of 2019 novel coronavirus infection in children from six provinces (autonomous region) of northern China]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2020;58:269-275.
23. Perez A, Kogan-Liberman D, Sheflin-Findling S. Presentation of Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2 Infection as Cholestatic Jaundice in Two Healthy Adolescents. *J. Pediatr*. 2020;226:278–80. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.054.
24. Paret M, Lighter J, Pellett Madan R, Raabe VN, Shust GF, Ratner AJ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Febrile Infants Without Respiratory Distress. *Clin Infect Dis*. 2020;71(16):2243-2245. doi:10.1093/cid/ciaa452
25. Feld L, Belfer J, Kabra R, Goenka P, Rai S, Moriarty S, Barone S. A Case Series of the 2019 Novel Coronavirus (SARS-CoV-2) in 3 Febrile Infants in New York. *Pediatrics*. 2020;(1):e20201056. doi: 10.1542/peds.2020-1056.
26. Meslin P, Guiomard C, Chouakria M. Coronavirus Disease 2019 in Newborns and Very Young Infants: a Series of Six Patients in France. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:e145.
27. Ng KF, Bandi S, Bird W, Wei-Tze Tang J. COVID-19 in Neonates and Infants: Progression and Recovery. *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:e140.
28. Mithal LB, Machut KZ, Muller WJ, Kociolek LK. SARS-CoV-2 Infection in Infants Less than 90 Days Old. *J Pediatr*. 2020;224:150-156.
29. Grimaud E, Challiol M, Guilbaud C. Delayed acute bronchiolitis in infants hospitalized for COVID-19. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(11):2211-2218.
30. André MC, Pätzug K, Bielicki J, Gualco G, Busi I, Hammer J. Can SARS-CoV-2 cause life-threatening bronchiolitis in infants? *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(11):2842-2843. doi: 10.1002/ppul.25030.
31. Parri N, Lenge M, Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in Pediatric Emergency Departments in Italy. *N Engl J. Med*. 2020;383:187-194.
32. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183:71-77.
33. Recalcatti S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:e212.
34. Manalo IF, Smith MK, Cheeley J, Jacobs R. A dermatologic manifestation of COVID-19: Transient livedo reticularis. *J Am Acad Dermatol*. 2020; 83:700-7005.
35. Alramthan A, Aldaraji W. Two cases of COVID-19 presenting with a clinical picture resembling chilblains: first report from the Middle East. *Clin Exp Dermatol*. 2020;45:746-751.
36. Kolivras A, Dehavay F, Delplace D. Coronavirus (COVID-19) infection-induced chilblains: A case report with histopathologic findings. *JAAD Case Rep*. 2020;6:489-498.
37. de Masson A, Bouaziz JD, Sulimovic L, Cassius C, Jachiet M, Ionescu MA, et al. SNDV (French National Union of Dermatologists-Venereologists). Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):667-670. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.161.
38. Castagnoli R, Votto M, Licari A, Brambilla I, Bruno R, Perlino S, et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection in Children and Adolescents: A Systematic Review. *JAMA Pediatr*. 2020;174(9):882-889. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1467.
39. Whittaker E, Bamford A, Kenny J. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;324:259-269. doi: 10.1001/jama.2020.10369.

40. Kaushik A, Gupta S, Sood M. A Systematic Review of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(11):e340-e346. doi: 10.1097/INF.0000000000002888.
41. Radia., Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J, Gupta A. Multi-system inflammatory syndrome in children & adolescents (MIS-C): A systematic review of clinical features and presentation. *Paediatr Respir Rev.* 2020;20:30117-2. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001
42. Ahmed M, Advani S, Moreira A. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020; Sep.26:100527.

Ответственный за переписку: Стадникова Антонина Сергеевна – к.м.н., врач-дерматовенеролог Детской городской клинической больницы им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения г. Москвы; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев панфиловцев, 28. E-mail: tonya-st@yandex.ru

Тамразова О.Б. SPIN: 5476–8497, ORCID0000–0003–3261–6718

Стадникова А.С. SPIN: 7941–2320, ORCID0000–0003–3420–4442

Рудикова Е.В. ORCID0000–0003–3284–9693

Corresponding author: Stadnikova Antonina Sergeevna – PhD, dermatovenerologist of the Bashlyayev’s Children’s Clinical Hospital of the Moscow Department of Health; 125373, Russia, Moscow, st. Heroes Panfilovtsev, 28. E-mail: tonya-st@yandex.ru

Tamrazova O. B. ORCID0000–0003–3261–6718

Stadnikova A. S. ORCID0000–0003–3420–4442

Rudikova E. V. ORCID0000–0003–3284–9693

DOI: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–25–30

REVIEW
ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Indomethacin & SARS-CoV-2: Prospects for clinical management of the inflammatory state

Satyanath R. Kodidala¹, J. Sorout¹, S. Jayachandra², V. Narapogu³

¹K.D. Medical College, Hospital and Research Centre, Mathura, India

²Zydus Medical College, Dahod, Gujarat, India

³Government Medical College, Budaun, Uttar Pradesh, India

Abstract. Severe acute respiratory syndrome – (SARS) is a pandemic (called as SARS-CoV-2 or COVID-19), severely affected by transmission and fatal disease caused by unknown coronavirus family of RNA virus (SARS-COV). Humans are under great threat among other species were non-identified. Phenotype can range from asymptomatic to fulminate cytokine storm which leads multiorgan failure resulting death. Still the world is eagerly waiting for antiviral drug to stop the corona virus infection. Previous studies found that indomethacin had ability to inhibit the RNA and DNA virus replication. *Objectives.* Interleukins (IL), Interferons (IFN) and metabolites like «cyclopentane cyclooxygenase» (COX 1/COX 2) are active against several RNA viruses. Experts have divided the SARS infection in three phases (Phase-1, 2, 3) based on severity of infection. In phase-3 there was «cytokine storm» due to exuberant inflammation observed which can damage organs and even fatal. We investigated that effect of indomethacin on COX inhibitor on coronavirus replication and cytokine storm in reducing the hyper inflammatory state. In this article we tried to assess the clinical management of inflammation due to SARS-COV-2 by Indomethacin. *Results.* Indomethacin can cause relief from the pain on taking deep breath in corona virus infected patients. Indomethacin can be considered safe and effective for prevention and treatment of coronavirus infection also antiviral activity. *Conclusion:* Indomethacin is a potent inhibitor of SARS CoV-2.

Key words: Indomethacin, COVID-19, SARS-COV2, inflammation

Author contributions. Dr. Satyanath R. Kodidala, Dr. Jitender Sorout and Dr. Srinivasa Jayachandra and V. Narapogu contributed the study concept, design and drafting of manuscript.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 11.08.2020. Accepted 11.11.2020

For citation: Satyanath R Kodidala, Sorout J, Jayachandra S, Narapogu V. Indomethacin & SARS-CoV-2: Prospects for clinical management of the inflammatory state. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):25—30. doi: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–25–30

© Satyanath R. Kodidala., Sorout J., Jayachandra S., Narapogu V., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Индометацин и SARS-CoV-2: перспективы терапии воспаления в клинике

Сатьянатх Р. Кодидала¹, Дж. Сороут¹, С. Джаячандра², В. Нарапогу³

¹К.Д. Медицинский колледж, клиника и исследовательский центр, г. Матхура, Индия

²Медицинский колледж Зидус, г. Даход, Гуджарат, Индия

³Государственный медицинский колледж, г. Будаун, Уттар-Прадеш, Индия

Аннотация. Тяжелый острый респираторный синдром (SARS) – это пандемия (называемая SARS-CoV-2 или COVID-19), вызванная неизвестным семейством коронавирусов РНК-вируса (SARS-COV). Фенотип может варьироваться от бессимптомного до молниеносного цитокинового шторма, который приводит к полиорганной недостаточности и смерти. Тем не менее мир с нетерпением ждет, когда противовирусный препарат остановит заражение вирусом короны. Предыдущие исследования показали, что индометацин обладает способностью подавлять репликацию РНК и ДНК-вирусов. *Цель.* Интерлейкины (IL), интерфероны (IFN) и метаболиты, такие как «циклопентанциклооксигеназа» (COX 1 / COX 2), активны против нескольких вирусов РНК. Эксперты разделили инфекцию SARS на три фазы (фазы 1, 2, 3) в зависимости от степени тяжести инфекции. В фазе 3 наблюдался «цитокиновый шторм» из-за сильного воспаления, которое могло повредить органы и даже привести к летальному исходу. Мы исследовали влияние индометацина на ингибитор ЦОГ на репликацию коронавируса и цитокиновый шторм в снижении гипервоспалительного состояния. В этой статье мы попытались оценить клиническое лечение воспаления, вызванного SARS-COV-2, с помощью индометацина. *Полученные результаты.* Индометацин может облегчить боль при глубоком вдохе у пациентов, инфицированных вирусом короны. Индометацин можно считать безопасным и эффективным для профилактики и лечения коронавирусной инфекции, а также противовирусной активностью. *Выводы.* Индометацин – мощный ингибитор SARS CoV-2.

Ключевые слова: индометацин, COVID-19, SARS-COV 2, воспаление

Вклад авторов. Доктор Сатьянатх Р. Кодидала, доктор Джитендер Сороут и доктор Шриниваса Джаячандра и Нарапогу В. внесли равный вклад в концепцию исследования, дизайн и составление рукописи.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.05.2020. Принята 06.06.2020.

Для цитирования: : Kodidala Satyanath R., Sorout J., Jayachandra S., Narapogu V. Indomethacin & SARS-CoV-2: Prospects for clinical management of the inflammatory state // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 1. С. 25–30. doi: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–25–30

Introduction

The global pandemic SARS-COV-2 started from Wuhan, CHINA which has shaken terribly the world. This virus pandemic challenged all healthcare professionals from treating infected people to prevention of infection. This corona virus rapidly infected people in china and spread all over the world. WHO declared this as pandemic disease. This coronavirus has been reported

all the world and 1,14,19,529 cases with 5,33,780 deaths have confirmed with 4.674 death rate and continuing. Common symptoms of coronavirus infection were cough, fever, head ache and sputum production. While complicated symptoms are acute respiratory distress syndrome and cardiac injuries (1). Experts believed that SARS-COV-2 may be transmitted from bats to humans (2). The main host cell receptor for SARS-COV-2

is ACE2 receptor (Angiotensin-converting enzyme 2), this is the main gate for entry of coronavirus and cause infection (3,4) and pathogenesis reveals that all exposed people are infected and not all infected people develops serious problems, but completely depends on the immunity of specific person. The experts divided the infection into three phases, Phase-1 asymptomatic incubation period may be or may not be with detectable virus, Phase-2 symptomatic with presence of virus and need of hospital, phase-3 severe respiratory symptomatic phase with viral load and inflammation due to cytokine burst, considered as dangerous phase.

Phases of SARS-CoV-2 infection

Experts described that infection can be divided into three phases depending on severity; each phase specific therapeutic treatment may be indicated or avoided. Again this specific treatment can be specific from person to person due to immune variation and also response of patients.

Phase 1 (asymptomatic incubation)

In this phase, person has contracted SARS-CoV-2, the infection starts and the immune system responds against the virus. Initial symptoms can be cough, fatigue, fever, nausea and diarrhea. Duration of this phase can be from 3–7 days. During this phase-1, a specific adaptive immune response will be required to break down the virus replication to avoid the progress of disease to severe. Immune responses and development could be certainly most important at this phase. When patient is at this stage antiviral can be helpful to inhibit the viral load and avoid further complications with the prevention of virus replication. Most probably only antiviral could be more effective to stimulate the immune system and avoiding the use of steroid or non-steroid anti-inflammatory drugs, and being able to take into consideration the administration of immune stimulants or plasma derived from cured patients by convalescent plasma could be beneficial.

Currently, there is evidence of antiviral drugs remdesivir, lopinavir/ritonavir, chloroquine and hydroxychloroquine for efficiency against SARS-CoV-2. If the progress of infection is limited in this phase and if virus is defeated, this will be a very good chance for the recovery without further complications.

Phase 2 (symptomatic)

The second phase of infection begins between the 10th and 14th day. A protective immune response of the body is impaired; the immune system was not able to protect body from the virus and deep respiratory tract infection, as the lungs.

The hypoxic phase starts; in this phase hospitalization and oxygen administration can be required. Cardiac involvement and clotting problems could take place in this phase and patients with underlying heart disease could have a greater risk of entering the serious clinical picture. Laboratory tests show a decrease in lymphocytes, an increase in transaminases and a moderate increase in pro-inflammatory markers.

The treatment that could be indicated is a continuous use of anti-viral drugs and, when the respiratory situation worsens, need to be started the support of oxygen and/or use of anti-inflammatory drugs, antibiotics and the administration of LMWH-(Low-molecular-weight-heparin) to prevent thromboembolic events.

Phase 3 (severe)

The third stage is the most serious, which can lead to the death of the patient. In this phase there is a hyperactive and systemic (not only lung) inflammatory state which is called Cytokine Storm (CS) and that can appear in the patient and, briefly, lead to respiratory distress syndrome (ARDS). In this phase inflammation marker values (IL-2, IL-6, GCSF, TNF-alpha, D-dimer, ferritin, etc.) are very high. The patient may have severe respiratory failure and cardiac shock. All the organs of different systems may see a worsened condition. Immunological therapies (corticosteroids, anti-interleukin 6, such as tocilizumab and sarilumab, IL-1 receptor antagonists such as anakinra or canakinumab, JAK-inhibitors, convalescent plasma transfusion) are necessities at this severe stage to attempt the reduction of an aberrant storm cytokinetic response. The prognosis for patients at this stage of disease is very severe [5–9].

Indomethacin

Indomethacin is an inexpensive drug, non-selective cyclooxygenase (COX) inhibitor that can inhibits COX-1 and COX-2 which catalyses the production of prostaglandins, and also used to treat a variety of

inflammatory conditions. Indomethacin is a potent anti-inflammatory agent, anti-viral and inhibits COX enzymes more potently than aspirin [10] with other mechanisms like inhibiting movement of PML (Polymorpho nuclear leucocytes), multidrug resistance protein. Amici et al. confirmed indomethacin possesses antiviral activity in vitro against SARS CoV (severe acute respiratory syndrome coronavirus) in monkey VERO cells as well as in vivo activity at relatively low doses (1 mg/kg) against canine coronavirus (C CoV) in dogs and also indomethacin possesses direct antiviral activity for SARS CoV and C CoV by blocking viral RNA synthesis many folds. Indomethacin is a NSAID which was introduced in the 1965 by FDA and has been used broadly for the treatment of pain and inflammatory conditions. There is a rational basis for the use of indomethacin in the treatment of Covid-19, in preference to other NSAIDs. [11].

Doctors in New York, US have been using indomethacin in the treating the COVID-19 symptoms for some time and now have experienced of using the indomethacin in more than 60 patients. Among Dr Jonathan Leibowitz, Dr Robert Rothstein and Dr Aline Benjamin, have shared their insights and experiences while treating the patients of COVID-19 [12].

Indomethacin, however, can also induce other side effects such as gastritis, renal dysfunction and platelet dysfunction, [13] which could be detrimental to COVID-19 patients with severe SARS-CoV-2 infection, especially if patients have multiorgan dysfunction/ failure resulting from cytokine storm (C.S). Furthermore, some authors have reported that NSAIDs such as ibuprofen may be detrimental in patients with SARS-CoV-2, causing more severe infection or leads to later complications such as emphysema, prolonged hospital stay, or lung cavitations, as has been reported in patients with bacterial pneumonia [14,15]. However, the WHO recently did not recommend against ibuprofen use for infection with SARS-CoV-2 [16]. Some studies have shown ibuprofen to cause decrease in sputum IL-6 in cystic fibrosis patients [17] and synovial fluid IL-6 in patients with knee osteoarthritis [17], which demonstrates that NSAIDs can lower IL-6 in human fluids. This lends biologic plausibility that COX inhibition with indomethacin could lower IL-6 levels

in nasopharyngeal-respiratory tract secretions. Whether using lower doses of indomethacin (estarting with 25 mg 3 times daily) at first sign of infection (in outpatients after a positive nasopharynx swab confirmation) or for IPD with adequate organ function and no evidence of cytokine storm is conjectural, but use of this agent along with gastric protective agents (e.g., H2 blockers) may be prudent. Since cytokine storm is result of basically an inflammatory response, well-timed blunting of this cascade with indomethacin could conceivably lower inflammatory mediators such as TNF and IL-6 as well as superoxide free radicals, which invoke the cellular damage [13]. Perhaps a clinical strategy would be to monitor IL-6 levels (or C-reactive protein [CRP] as a surrogate marker), upon admission in noncritical patients and start indomethacin when IL-6 (or CRP) begins to rise, and subsequently monitor levels daily. Indeed, well-timed anti-inflammatory agents such as NSAIDs and corticosteroids have been suggested to reduce systemic inflammation prior to the development of overwhelming systemic inflammation/cytokine storm. [18] Indomethacin could be used alone or more likely, as an adjunct to antiviral therapy such as remdisivir, in noncritical patients. It would be interesting to monitor time to clearance of the antigen from upper respiratory secretion, antibody kinetics, and duration of symptomatic disease in patients treated with indomethacin. Given the cost and availability of this agent, indomethacin may warrant study in outpatients or admitted patients with documented infection with SARS-CoV-2 without evidence of cytokine storm.

Mechanism of action of Indomethacin

Indomethacin (INDO) is an NSAID and functions like most other NSAIDs. The effect of indomethacin is due to inhibition the synthesis of prostaglandins. Prostaglandins are produced primarily by the cyclooxygenase (COX) enzymes, and these prostaglandins are very critical mediators of inflammation, fever and pain, also involved in maintaining different system function (renal function, GI mucosa, and platelet activity-inhibition of this enzyme) by NSAIDs. COX-1 has involvement in the production of thromboxane A2 (a critical mediator of platelet aggregation) – thus, inhibition of this enzyme is likely responsible for the anti-platelet effects of NSAIDs.

COX-1 appears for maintenance of GI mucosa, while COX-2 seems to be upregulated in inflamed tissues, and responsible for the production of prostaglandins which cause inflammation, fever and pain. Although COX-2 selective NSAIDs may have fewer GI associated side effects, indomethacin is a non-selective COX inhibitor. [19]

The NSAID Indomethacin has a potent antiviral activity against different coronaviruses, being effective against the canine (CCoV) and the human (SARS-CoV) coronaviruses. [20]. Moreover, INDO does not affect directly virus infectivity, binding to ACE-2 receptor or entry into target cells through respiratory system, but acts very early on the coronavirus replication cycle, selectively blocking viral RNA synthesis. INDO has been used for a long time as a potent anti-inflammatory drug, acting by blocking COX-1 and COX-2 activity and inhibiting pro-inflammatory prostaglandin synthesis [21]. The antiviral effect, however, appears to be cyclooxygenase-independent, since it occurs at concentrations higher than those needed for COX inhibition (10–8,10–9M) [22]; in addition, the antiviral activity cannot be mimicked by the potent COX inhibitor Aspirin, which has no effect on either CCoV or SARS-CoV replication up to millimolar concentrations. Indomethacin has anti-viral activity; it down-regulates viral replication, and literature showed its anti-viral activity against rhabdovirus vesicular stomatitis virus, hepatitis B virus and coronavirus. [22][23]. Indomethacin (and most other NSAIDs) can impact most organ systems of the body (gastrointestinal, neurological, renal, hematologic and cardiopulmonary systems). As previously mentioned indomethacin is a non-selective COX inhibitor, and COX-1 is responsible for the production of prostaglandins involved in the maintenance of the gastric mucosa. Inhibition of this process can result in dyspepsia (indigestion), nausea, constipation, and diarrhea [24].

Conclusions

Although no randomized trial data was available for indomethacin for treatment or slowing progression of SARS-CoV-2 infection, these agents should be considered by the medical community as potentially worthy of further study as therapeutic adjuncts, given the relative safety, accessibility, and cost effective. As SARS-

CoV-2 infection can be divided into three phases: phase 1, an asymptomatic or slightly symptomatic incubation period with or without detectable virus; phase 2, slightly symptomatic period with presence of virus; phase 3, severely symptomatic respiratory phase with high viral load and generalized hyperinflammatory state. The third is the most severe and dangerous described by a generalized hyperinflammatory state, a sudden release of cytokines into the circulation defined as «cytokine storm» (CS). Waiting to find antivirals directed against SARS-CoV-2, evidence has shown that reducing or stopping the hyperinflammatory state that occurs in some infected patients is effective in improving health. We believe that it is of utmost importance to properly manage the inflammatory/immune status of the infected patient. The use of indomethacin, as well as its proven efficacy in the prophylaxis and treatment of autoinflammatory diseases such as FMF or pericarditis, could be considered in all three stages of SARS-CoV-2 infection, especially in those patients at high risk of developing serious lung complications in a dramatically short time, in monotherapy or in combination, carefully monitoring possible drug interactions. Indomethacin, if used in the recommended doses, could be in monotherapy or in combination a safe and effective treatment for the prevention or reduction of cytokine storm in sars-CoV2. However, we believe that a combination of several drugs, each at a lower dosage than monotherapy, may be the most effective and tolerable solution to manage the patient's inflammatory state, particularly in phases two and three.

References/ Библиографический список

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;10.1038/s41586-41020-42012-41587.
3. Xu H, Zhong L, Deng J, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci*. 2020;12(1):8.
4. Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. *Cell Discovery*. 2020;6(1). doi: 10.1038/s41421-020-0147-1.

5. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G, Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ.* 2020;27(5):1451-1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
6. Arend W.P. Interleukin-1 receptor antagonist. *Adv Immunol.* 1993;54:167–227.
7. Burger D, Chicheportiche R, Giri JG, Dayer JM. The inhibitory activity of human interleukin-1 receptor antagonist is enhanced by type II interleukin-1 soluble receptor and hindered by type I interleukin-1 soluble receptor. *J Clin Invest.* 1995;96:38–41.
8. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, Kritas SK. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. Masters P.S., Perlman, S. Coronaviridae. In: Knipe D.M., Howley P. (eds) *Fields Virology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA. 2013:825–858.
9. Brunton LL, Parker L, Blumenthal DK, Buxton ILO. *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. New York: McGraw-Hill Medical, 2008:446-47.
10. Amici C, Di Caro A, Ciucci A, et al. Indomethacin has a potent antiviral activity against SARS coronavirus. *Antivir Ther.* 2006;11:1021-30. <https://hospitalhealthcare.com/covid-19/indomethacin-has-a-positive-impact-on-covid-19-symptoms>.
11. Brunton LL, Parker L, Blumenthal DK, Buxton ILO. *Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics*. New York, NY: McGraw. Hill Medical. 2008:446-447.
12. Day M. Covid-19: ibuprofen should not be used for managing symptoms say doctors and scientists. *BMJ.* 2020;19:m1086.
13. Gupta R, Misra A. Contentious issues and evolving concepts in the clinical presentation and management of patients with COVID-19 infection with reference to use of therapeutic and other drugs used in co-morbid diseases (Hypertension, diabetes, etc.). *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:251-254.
14. Updated: WHO now doesn't recommend avoiding ibuprofen for COVID-19 symptoms. <https://www.sciencealert.com/who-recommends-to-avoid-taking-ibuprofen-for-covid-19-symptoms>.
15. Chmiel JF, Konstan MW, Accurso FJ, et al. Use of ibuprofen to assess inflammatory biomarkers in induced sputum: implications for clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2015;14:720-726.
16. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clin Immunol.* 2020;214:108393.
17. Lucas S. The Pharmacology of Indomethacin. *Headache.* 2016 Feb;56(2):436-46.
18. Draper MP, Martell RL, Levy SB. Indomethacin-mediated reversal of multidrug resistance and drug efflux in human and murine cell lines overexpressing MRP, but not P-glycoprotein. *Br. J. Cancer.* 1997;75(6):810-5.
19. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of antiinflammatory drugs. *Adv Exp Med Biol.* 1997;433:131–138.
20. Tegerder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *FASEB J.* 2001;15:2057–2072.
21. Amici C, La Frazia S, Brunelli C, Balsamo M, Angelini M, Santoro MG. Inhibition of viral protein translation by indomethacin in vesicular stomatitis virus infection: role of eIF2 α kinase PKR. *Cell. Microbiol.* 2015;17(9):1391-404.
22. Hoppmann RA, Peden JG, Ober SK. Central nervous system side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Aseptic meningitis, psychosis, and cognitive dysfunction. *Arch. Intern. Med.* 1991;151(7):1309-13.

Corresponding author: Kodidala Satyanath R. – Assistant Professor, Department Of Physiology, K.D. Meical College, Hospital And Research Centre. Mathura, 281406, India. E-mail: ksatyanath1989@gmail.com

Satyanath R. Kodidala ORCID: 0000–0001–7830–7211

Sorout J. ORCID: 0000–0002–1510–0982

Jayachandra S. ORCID: 0000–0001–9473–8011

Ответственный за переписку: Кодидала Сатьянатх Р. – доцент кафедры физиологии, Медицинский колледж К.Д., Больница и исследовательский центр. Матхура, 281406, Индия. E-mail: ksatyanath1989@gmail.com

Сатьянатх Р. Кодидала ORCID: /0000–0001–7830–7211

Сороут Дж. ORCID: 0000–0002–1510–0982

Джаячандра С. ORCID: 0000–0001–9473–8011



DOI: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–31–38

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ
REVIEW

Проблемы создания прогностических моделей пандемии коронавирусной инфекции COVID-19

Е.А. Левкова¹, Р.И. Сепиашвили¹, С.З. Савин²

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

²Тихоокеанский государственный университет, г. Хабаровск, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* Статья посвящена проблемам создания прогностических моделей распространения коронавируса на основе эпидемиологических и иммунологических данных. Цель исследований: изучить сравнительные динамические эпидемиологические и иммунологические характеристики пациентов с COVID-19. *Материалы и методы.* Изложены методологические подходы к использованию системного анализа эпидемиологических и иммунологических особенностей пациентов с COVID-19 с применением многофакторного анализа. Используемые технологии систем компьютерного автоматизированного анализа, алгоритмов распознавания, измерения и идентификации состояния больных, методы статистической обработки данных позволили создать универсальную информационную прогностическую модель для расчета динамики развития инфекционных заболеваний, склонных к генерализации (пандемии), а также понять, в каких группах эти новые инфекционные заболевания наиболее опасны. *Результаты и обсуждение.* С помощью методов системного анализа выполнена оценка эпидемиологических и иммунологических аспектов прогностических моделей пандемии коронавирусной инфекции с использованием максимально объективных международных данных, что повысило информативность анализа. *Выводы.* Создание прогностических эпидемиолого-иммунологических моделей пандемии является актуальной и перспективной задачей для борьбы с медико-социальными последствиями распространения коронавирусной инфекции в России.

Ключевые слова: коронавирус (КВ), пандемия, эпидемиология, иммунология, системный анализ, прогнозирование, информационное моделирование

Вклад авторов. Левкова Е. А. – концепция и дизайн исследования, подготовка, отбор и анализ биоматериалов, редактирование текста; Сепиашвили Р. И. – сбор, обработка и интерпретация полученных данных; Савин С. З. – сбор, обработка и интерпретация полученных данных, написание текста, подготовка иллюстраций.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.11.2020. Принята 15.11.2020.

Для цитирования: Левкова Е.А., Сепиашвили Р.И., Савин С.З. Проблемы создания прогностических моделей пандемии коронавирусной инфекции COVID19 // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 1. С. 31–38. doi: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–31–38

© Левкова Е.А., Сепиашвили Р.И., Савин С.З., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Problems of creating predictive models of the COVID19 coronavirus pandemic

E.A. Levkova¹, R.I. Sepiashvili¹, S.Z. Savin²

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² Pacific National University, Khabarovsk, Russian Federation

Annotation. Relevance. The article is devoted to creating prognostic models based on epidemiological and immunological data. Objective: to study the comparative dynamic epidemiological and immunological characteristics of patients with COVID-19. **Materials and methods.** Methodological approaches to the use of system analysis of epidemiological and immunological characteristics of patients with COVID-19 using multivariate analysis are described. The used technologies of computer-aided analysis systems, algorithms for recognizing, measuring and identifying the condition of patients, and methods of statistical data processing made it possible to create a universal information predictive model for calculating the dynamics of infectious diseases prone to generalization (pandemics), as well as to understand in which groups these new infectious diseases are most dangerous. **Results and discussion.** Using the methods of system analysis, the epidemiological and immunological aspects of predictive models of the coronavirus pandemic were evaluated using the most objective international data, which increased the information content of the analysis. **Conclusions.** Creating predictive epidemiological and immunological models of the pandemic is an urgent and promising task to combat the medical and social consequences of the spread of coronavirus infection in Russia.

Key words: coronavirus, pandemic, epidemiology, immunology, system analysis, forecasting, information modeling

Author contributions. Levkova E. A. – research concept and design, preparation, selection and analysis of biomaterials, text editing; Sepiashvili R. I. – collection, processing and interpretation of the obtained data; Savin S. Z. – collection, processing and interpretation of the obtained data, writing of the text, preparation of illustrations.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 01.11.2020. Accepted 15.11.2020.

For citation: Levkova EA, Sepiashvili RI, Savin SZ. Problems of creating predictive models of the COVID19 coronavirus pandemic. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):31–38. doi: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–31–38

Актуальность исследования

На 15 ноября 2020 г. пандемия новой коронавирусной инфекции (SAR2/COVID19) унесла жизни более 1,3 млн чел. при 27 млн активных случаях [1–4]. В Российской Федерации данный показатель составляет около 32 тыс. при 1,8 млн чел. заразившихся [5–7]. Несмотря на 30 тысяч трагедий при 400 тыс. активных случаях, летальность от новой КВ инфекции в РФ пока на порядок меньше, чем в других странах мира: США – 10,5 млн заразившихся, в Индии – 8,6 млн заразившихся, в Бразилии – 5,7 млн заразившихся [8–10]. Выдвигается

множество мнений и гипотез, ни одна из которых не подтверждена с позиций фундаментальной медицины [11–14]. При этом есть возможность ранжировать факторы в последовательности значимости их на течение новой КВ инфекции, степени тяжести и самое главное летальности. Попытки соотношения новой КВ с гриппом выявили определенные стереотипы инфекций из группы респираторных, РНК-содержащих вирусов [15–17]. Но мутационная изменчивость вирусов данной группы не позволяет отследить конкретные штаммы. В мире на сегодняшний день выделены десятки штаммов новой КВ

инфекции, опасных для человека [18–20]. Новая КВ инфекция продемонстрировала высочайший полиморфизм и связанные с этим разнообразные клинические проявления [21–25]. Подверженность составляет 100 %, гендерных, расовых различий нет, практически нет возрастных особенностей. Дети, как правило, оставшиеся за скобками большинства исследований по неясным причинам, болеют с любого возраста, у них могут реализовываться пневмонии без полиорганных осложнений и летальных исходов. Одним из объяснений является низкий коморбидный фон у детей. При этом в данной возрастной группе сохраняются те же риски, что и у взрослых: это дети с первичными иммунодефицитами (клеточного типа), вторичными (ВИЧ/СПИД), врожденными пороками развития бронхо-легочной и сердечно-сосудистой системы. Помимо отсутствия специфической профилактики (активной и пассивной), нет доказательного алгоритма эффективности и безопасности предложенных схем лечения. В условиях отсутствия вакцинации как элемента превентивной первичной профилактики, а также адекватного и приемлемого лечения, новая КВ инфекция стала в большинстве стран мира фатальной [1, 9, 26, 27].

Анализ современных данных научной литературы как зарубежной, так и отечественной показывает крайне медленную тенденцию в междисциплинарном изучении новой КВ инфекции, а также отсутствие мер первичной профилактики, лечения и реабилитации. Большинство стран мира испытывали и испытывают медико-социальный, психологический и экономический коллапс. Единичные страны (Швеция, Беларусь) не объявляли карантинных мероприятий, исходя их особенностей формирования коллективного (популяционного) иммунитета. Если переболеет более 85 % населения, то в последующем типоспецифический иммунитет к данному семейству новой КВ инфекции не позволит населению вновь заболеть видоизмененными штаммами этой инфекции. При этом, как показал ретроспективный анализ, выработка коллективного иммунитета дается ценой значительных популяционных потерь. Летальные исходы неизбежны в группах риска. И вновь возникают

вопросы: какие ключевые факторы определяют особенности течения инфекции, ее распространение, а также фатальность ее исходов в конкретно взятой стране [2, 8, 10].

В мире попытки создать проспективные модели предпринимались многими от частного мнения ученых до Национальных центров [3, 14, 16, 20, 25, 27]. Но в такие модели соединялись не только факторы (причины), но и триггеры (например, профессиональные вредности, экологическая ситуация в стране), а это неверно. По отношению к РФ [5, 7, 14, 18] на сегодняшний день основными факторами считаются: ежегодная вакцинация от гриппа (одно семейство РНК-вирусов), вакцинация групп риска от пневмококковой инфекции, вакцинация населения от туберкулеза. Триггерные факторы, требующие подтверждения или исключения, – это пищевые привычки (употребление продуктов богатых фитонцидами – чеснок, лук) и климатическая сезонность как промежуточный фактор, влияющий на мутационную и адаптационную составляющие КВ инфекции [6, 13, 18].

Цель и задачи исследований. Создание проспективной модели прогноза течения инфекционных заболеваний, на примере новой КВ инфекции путем сравнения эпидемиологических ситуаций в разных странах. Многофакторный анализ позволит выделить группы с учетом факторов риска, наиболее подверженных новой КВ инфекции, выработать превентивные мероприятия (от социальной самоизоляции до вакцинации), оценить потери.

Материалы и методы

В качестве контура контроля в модели используется метод ПЦР, в качестве контура управления – иммунологические методы. Метод ПЦР [1] применяется для лабораторной диагностики инфекции по выявлению РНК 2019-nCoV и проводится для пациентов с клинической симптоматикой респираторного заболевания с подозрением на инфекцию, вызванную 2019-nCoV, особенно с прибывшими с эпидемиологически неблагополучных территорий непосредственно после первичного осмотра, а также для контактирующих лиц [1, 27].

Тем не менее, междисциплинарных исследований влияния социально-экономических факторов,

роли медицинского обслуживания, климата, географических зон, учета гендерных и возрастных групп и других эпидемиологических факторов, влияющих на зарегистрированную частоту случаев 2019-nCoV, все еще недостаточно для создания корректных моделей распространения коронавируса [6, 22, 23, 25, 30, 31].

Результаты и обсуждение

Анализ предоставленного материала (рис. 1).

1. Выборка представлена по серологическим исследованиям 667 чел.

2. ПЦР исследования проведены у 608 чел. У всех пациентов было получено информированное согласие на обработку персональных данных в соответствии с Хельсинской декларацией.

3. Выборки гетерогенны и нерепрезентативны. Среднестатистические значения (применение параметрического параметра) по ИФА составляют: IgG 1 = 17.56+35.51 г/л; IgG2–20.5+38.88 г/л; IgM1 = 1.85+2.58 г/л; IgM = 1.81+2.52 г/л.

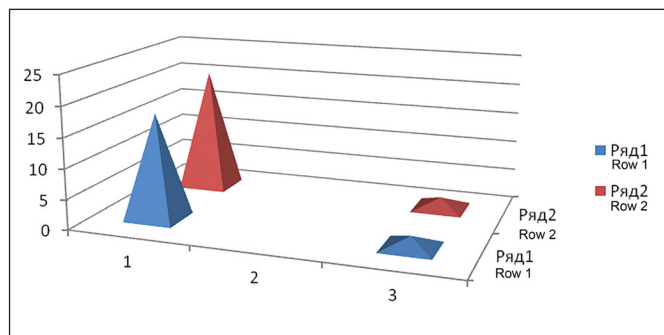


Рис. 1. Динамика антител

Примечание: 1. IgG с интервалом в 7 дней; 2. IgM с интервалом 7 дней

Fig. 1. Dynamics of antibodies

Note: 1. IgG with an interval of 7 days; 2. IgM at 7-day intervals

По ПЦР из 608 чел. – 10,6 % (65 чел.) с первично подтвержденным результатом: 1,97 % (12 чел.) положительные 2-е пробы (+1 сомнительный); 1,4 % (9 чел.) 2 проба положительная, отсроченный результат. Итого только у 14.1 % результат ПЦР положительный.

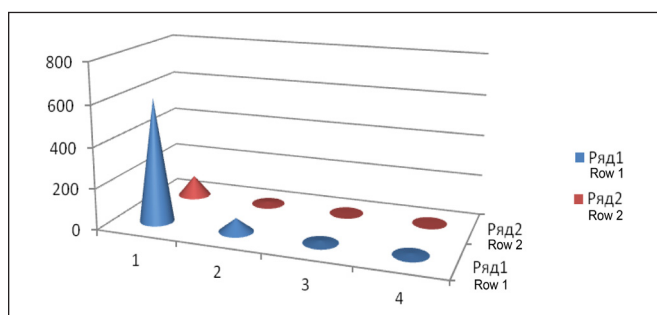


Рис. 2. Распределение результатов ПЦР

Примечание: Ряд 1. – общее количество (абсолютное значение), Ряд 2. – общее значение (относительное, %). Ряд 1. – однократный положительный результат ПЦР, Ряд 2. – относительное значение (%) Ряд 1–2 кратные положительные результаты, Ряд 2 – относительное значение (%); Ряд 1 – отсроченный результат ПЦР, Ряд 2 – относительное значение (%).

Fig. 2. Distribution of PCR results

Note: Row 1 – total quantity (absolute value), Row 2. – total value (relative, %). Row 1 – single positive PCR result, Row 2-relative value (%). Row 1–2-fold positive results, Row 2-relative value (%); Row 1 – delayed PCR result, Row 2-relative value (%).

Возможные сценарии корректного прогноза по ПЦР

Преаналитический этап: нарушение техники забора (1 средство забора на 2 точки); забор независимо от времени суток, употребления пищи, нанесения местных лекарственных средств. Аналитический: забор вне стадии заболевания – ИП (инкубационный период) и продрома – отрицательный и/или сомнительный результат; чувствительность тестсистем.

Возможные сценарии корректного прогноза по ИФА

Преаналитический этап: нарушение техники забора (гемолиз); изменение плотности сыворотки крови (хелиз, гемолиз, гипопропротеинемия и т. д.); транспортировка (встряхивание до гемолиза). Аналитический: забор в стадии ИП и продрома – отрицательный и/или сомнительный результат по IgM; чувствительность наборов.

Значения IgG достигают 139,151 г/л, что даже теоретически не может быть: уровень белка в организме человека (верхняя норма) – 82 г/л; гамма фракция (иммуноглобулины – все) максимально

до 17–20 г/л; либо это технические ошибки (вносили и ошибались); либо, что более серьезно, лаборатория не выполняет технологию постановки, не ставит контроль (экономит).

Из-за этого изначально не определяются границы референсных значений, и прибор на такие значения не выдает ошибку: крайне редко гаммапатии, по IgG не описаны; если это не единицы СИ – мг/мл, то тогда у всех других респондентов – тяжелый иммунодефицит. Аналогично с IgM: его значения не могут быть выше 5 г/л, если это не миеломная болезнь.

Общие иммунологические закономерности при иммунном ответе на инфекции. При первичном иммунном ответе на бактериальные и паразитарные агенты, как правило, вырабатываются IgM [5, 11, 13]. Сроки выработки и сохранения IgM от 3 дней (продромального периода) до 14 дней; периода клинических проявлений. IgG (ранние, низкоспецифические, низкоавидные) появляются на 7 день заболевания и нарастают в течение 42 дней (период полного распада IgG – 42 дня). У людей старше 40 лет происходит возрастная инволюция тимуса [7, 14, 15]. Новых Т-клеток нет. Сохраняются только Т-клетки памяти на перенесенную инфекцию. В более старших возрастных группах ИО протекает по гуморальному типу (полной инволюции красного костного мозга, до 85 лет, не описано). Коронавирусная инфекция, с 1963 г. ежегодно и повсеместно встречающаяся в этиологической структуре респираторной патологии у населения РФ [5, 11, 13], привела к формированию у пациентов старше 40 лет В-клеток памяти, с последующим более быстрым формированием типоспецифических антител класса IgG. При этом IgM могут не определяться. При выраженных изменениях в структуре вируса, IgM определяются, но в незначительном количестве, и в более короткий срок. При первичном иммунном ответе (ИО), на вирусные, грибковые (и не только) вырабатываются Т-эффекторы (Т-киллеры). Антител при таком типе ИО нет [5, 15]. Формируются Т-клетки памяти.

Особенности эпидемиолого-иммунологической прогностики в РФ

В РФ есть вышеперечисленные факторы, уменьшающие фатальные последствия новой КВ

инфекции [6, 7, 14, 18]. Вероятно, немаловажным из них является частота инфекционной сезонной патологии в стране [14, 30]. Несмотря на высокую изменчивость вирусов семейства РНК-содержащих, их мутационная активность зависит от напряженности иммунитета к другим инфекциям этой группы. Наличие предшествующих антител, даже низко специфических (низкоаффинных) к другим видам коронавирусной инфекции, препятствует развитию фатальных форм (летальных исходов). Это особенность стран и регионов с резко очерченным климатическим разнообразием. Примером являются регионы Сибири, ДВ [18]. Поэтому закономерным является уменьшение заболеваемости в летний период. В связи с изложенными данными результаты лабораторных анализов при построении прогностических моделей подлежат следующей интерпретации.

Сценарий 1. ПЦР – положительный результат (вне клинических проявлений) – 7 дней изоляция. Через 7 дней ПЦР + ИФА (IgM и IgG). При отрицательных результатах и отсутствии признаков ОРЗ считать «+» тест на ПЦР – лабораторной ошибкой.

Сценарий 2. ПЦР «+» и «+» результате на Ig M. Изоляция продляется на + 7 дней (с учетом наличия клинической картины). Через 7 дней повтор исследования (при наличии клиники). Ее отсутствию свидетельствует о ложно + результатах теста).

Сценарий 3. ПЦР «–», IgM «–», IgG более 10. Не заразен!

Сценарий 4. (маловероятный, но возможный). ПЦР «+» IgM отрицательный IgG – положительный. Обязательно количество больше 10. Сохраняется носительно + 7 дней изоляция.

ПЦР – отрицательный, IgM – положительный (более 1,2 по коэффициенту позитивности), IgG – отрицательный. Карантин + 7 дней – повтор анализом. Далее по сценарию выше. Наличие только IgG указывает на наличие сформированного типоспецифического иммунитета.

Особенности использования иммунокоррекции. Использование иммуноглобулинов в клинической практике возможно с целью профилактики, лечения и иммунокоррекции [15, 30, 31]. Применение внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) при сепсисе

и тяжелых инфекциях. Принципиальное условие лечения – эрадикация патогена. Абсолютными показаниями считаются уровни белка, и особенно γ -фракции, менее 500 мг/дл. Рекомендуется превентивное использование ВВИГ пациентам при тяжелых бактериальных инфекциях сочетанно с лейкопенией и абсолютной лимфопенией. Последний лабораторный показатель отражает степень тяжести течения вирусных инфекций, на примере коронавирусной инфекции, агранулоцитозов, у больных, получающих иммуносупрессивную терапию. Таким образом, иммуноглобулины должны применяться в эпидемиологической ситуации по коронавирусной инфекции для максимальной защиты групп риска по следующим схемам.

Группы риска до 65 лет (люди с хроническими заболеваниями бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем, метаболическим синдромом (в том числе ожирением и сахарным диабетом), аутоиммунными, онкологическими заболеваниями, а также получающие иммуносупрессивную терапию) по схеме: ИГ человека нормальный в дозе 6 мл 1 раз в 72 часа, внутримышечно, глубоко, медленно, от № 5 (минимальное количество инфекций 5, минимальный в/м объем – 30 мл). Группы риска 65+ с хроническими компенсированными заболеваниями по схеме: ИГ человека нормальный для внутривенного введения 50 мл однократно, медленно. Группы риска 65+ с хроническими субкомпенсированными и декомпенсированными заболеваниями по схеме: ИГ человека нормальный для внутривенного введения 100 мл однократно медленно. Группы риска 65+ с риском реализации гнойно-септического процесса (хронические инфекционные заболевания (например, рецидивирующий герпес), ХОБЛ субкомпенсированное/ декомпенсированное течение, метаболический синдром, особенно инсулинозависимые типы сахарного диабета) – иммуноглобулины, обогащенные IgM по схеме; ИГ, обогащенный IgM, человеческий для внутривенного введения не менее 50 мл, медленно.

Выводы

Таким образом, исследованы методы сравнительного анализа динамических эпидемиоиммунологических характеристик пациентов с COVID-19. Из-

ложены методологические подходы к использованию системного анализа эпидемиологических и иммунологических особенностей пациентов с COVID-19 с применением многофакторного анализа. Использование систем компьютерного автоматизированного анализа, алгоритмов распознавания, измерения и идентификации состояния больных, методов статистической обработки данных позволило создать универсальную информационную прогностическую модель для расчета динамики развития инфекционных заболеваний, склонных к генерализации (пандемии). С помощью методов системного анализа выполнена оценка эпидемиологических и иммунологических аспектов прогностических моделей пандемии коронавирусной инфекции с использованием максимально объективных данных, что повысило информативность анализа. На основании данных литературы освещены механизмы действия и точки приложения иммуноглобулинов для внутривенного введения в клинической практике COVID-19, изложена фармакокинетика иммуноглобулина человека для внутривенного введения и механизмы его действия. Своевременное назначение внутривенного иммуноглобулина в оптимальных дозах позволит сократить длительность терапии активной инфекции у пациентов с иммуносупрессией различного генеза, уменьшить выраженность проявлений аутоиммунных заболеваний, а также снизить риск возникновения тяжелой формы коронавирусной инфекции без развития серьезных побочных эффектов. Создание прогностических эпидемиолого-иммунологических моделей пандемии является актуальной и перспективной задачей для борьбы с медико-социальными последствиями распространения коронавирусной инфекции в России.

Библиографический список

1. Всемирная организация здравоохранения. Клиническое руководство по ведению пациентов с тяжелой острой респираторной инфекцией при подозрении на инфицирование новым коронавирусом (2019-nCoV). Временные рекомендации. Дата публикации: 25 января 2020 г. URL: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management-ipc/ru.
2. Bouadma L., Lescure F.X., Lucet J.C., et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for

- intensivists. *Intensive Care Med*. 2020. Vol. 46. P. 579—582. doi: 10.1007/s00134-020-05967-x.
3. Chaolin H., Yeming W., Xingwang L., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 497—506.
 4. Espinoza R.T., Kellner C.H., McCall W.V. ECT during COVID-19: An Essential Medical Procedure – Maintaining Service Viability and Accessibility. *J ECT [Internet]*. 2020. Vol. 4. P. 9 [cited 2020 Jun 5]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7188055>
 5. Болдырева М.Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций. *Иммунология*. 2020. Т.41. №3. С.197—205.
 6. Жуйков Б.Л. От чего зависит распространение коронавируса и летальность. Троицкий вариант. 2020. Т.7. №4. [Электронный ресурс] <https://trv-science.ru/2020/04/06/ot-chego-zavisit-rasprostranenie-koronavirusa-i-letalnost>
 7. Маянский Н.А. Иммуитет к COVID-19 и вопросы проведения скрининговых исследований антител к SARS-Cov-2. *Вестник РГМУ*. 2020. № 3. С. 27—30.
 8. Межстрановой анализ. WHO Coronavirus Disease (COVID-19). Available from: <https://analysis.covid19healthsystem.org/index.php/ru/latest-posts-ru/>
 9. MMWR Morb. Mortal Wkly Rep .2020;69:1049–1057. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932a1external.icon>.
 10. World Health Organisation. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available from: <https://covid19.who.int/>
 11. Андерсон Р. Инфекционные болезни человека. Динамика и контроль. М.: Мир. 2004. 784 с.
 12. Лобзин Ю. В., Белозеров Е. С., Беляева Т. В., Волжанин В. М. Вирусные болезни человека. СПб.: СпецЛит. 2015. 400 с.
 13. Львов Д. К., Альховский С. В., Колобухина Л. В., Бурцева Е. И. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, подрод Sarbecovirus): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020. Т. 65. №1. С. 6—16.
 14. Левкова Е.А., Савин С.З., Гулиева К.А. РНК-содержащие вирусы: клинико-диагностические особенности и принципы лечения. *Терапевт*. 2020. Т. 4. № 157. С. 65—73.
 15. Chan J.F., Yuan S., Kok K.H., et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020. Vol. 395. №10223. P. 514—523.
 16. Lipsitch M., Swerdlow D.L., Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19 – studies needed. *N. Engl. J. Med*. 2020. Vol.382. P. 1194—6.
 17. Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В., Томилка Г.С., Сенькевич О.А., Гороховский В.С., Дьяченко С.В., Кольцов И.П., Куцый М.Б. COVID-19: Только научные факты. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2020. № 1. С.5—22.
 18. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., Qiu Y., Wang J., Liu Y., Wei Y., Xia J., Yu T., Zhang X., Zhang L. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus, pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020. Vol. 395. №10223. P. 507—513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
 19. Fedson D.S., Opal S.M., Rordam O.M. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection. *mBio*. 2020. Vol. 11. № 2. pii: e00398—20. doi: 10.1128/mBio.00398-20.
 20. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19). *J. Autoimmun*. 2020. 109. e102433.
 21. Swerdlow D. L., Finelli L., Lipsitch M. Epidemiology of Covid-19. 2020. *NEJM*. Vol. 3. P. 27.
 22. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19. Outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4031.
 23. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020. № 382. P. 929—936. doi: 10.1056/NEJMoa200119.
 24. Hui D.S., Azhar E.I., Madani T.A. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020. Vol. 91. P. 264—266.
 25. Lakdawala, S.S. Menachery V.D. The search for a COVID-19 animal model. *Science* 29 May 2020. Vol. 368, № 6494. P. 942—943. DOI: 10.1126/science.abc6141.
 26. Summary of the progress made by the WHO COVID-19 modeling ad hoc expert working group. World Health Organisation. COVID-19 Animal Models. R&D Blueprint. 2020. 16 p.
 27. World Health Organisation. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance. Geneva: World Health Organization; 2020. [Internet]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_2.
 28. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О новой коронавирусной инфекции. Available at: https://rosпотребnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php
 29. Ступак В.С., Левкова Е.А. Теоретические и практические аспекты лечения больных групп риска в эпидемию высокопатогенного гриппа А/Н1N1 // *Дальневосточный журнал инфекционной патологии*. 2010. Т.17. № 17. С. 25—27.
 30. Wassertheil-Smoller S. *Biostatistics and Epidemiology*. New York: Springer-Verlag. 1995. 185 p.
 31. Романенко Н.А., Бессмельцев С.С., Чечёткин А.В. Коррекция иммунного статуса пациентов иммуноглобулином человека для внутривенного введения // *Казанский мед. журнал*. 2017. № 5. С. 775—783.

References

1. The world health organization. *Clinical guidelines for the management of patients with severe acute respiratory infections with suspected mers-Cov infection. Temporary recommendations*. [Electronic resource]. Publication date: July 2015. URL: https://www.who.int/csr/disease/coronavirus_infections/case-management-ipc/ru. (in Russ).
2. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, et al. Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med*. 2020;46:579—582. doi: 10.1007/s00134-020-05967-x

3. Chaolin H, Yeming W, Xingwang L, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497—506.
4. Espinoza RT, Kellner CH, McCall WV. ECT during COVID-19: An Essential Medical Procedure – Maintaining Service Viability and Accessibility. *J ECT*. 2020;4:9.
5. Boldyreva MN. SARS-CoV-2 virus and other epidemic coronaviruses: pathogenetic and genetic factors of infection development. *Immunology*. 2020;41(3):197—205. (in Russ).
6. Zhuikov BL. What determines the spread of coronavirus and lethality. *Troicky version*. 2020;7:4. [Electronic resource] <https://trv-science.ru/2020/04/06/ot-chego-zavisit-rasprostranenie-koronavirusa-i-letalnost>. (in Russ).
7. Mayansky NA. Immunity to COVID-19 and issues of screening studies of antibodies to SARS-Cov-2. *Bulletin of RSMU*. 2020;3:27—30. (in Russ).
8. Cross-country analysis. *WHO Coronavirus Disease (COVID-19)*. Available from: <https://analysis.covid19healthsystem.org/index.php/ru/latest-posts-ru> (in Russ).
9. MMWR Morb. *Mortal Wkly Rep*. 2020;69:1049—1057. doi: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6932a1external> icon.
10. World Health Organisation. *Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard*. Available from: <https://covid19.who.int/>
11. Anderson R. Infectious diseases of the person. *Dynamics and control*. Moscow: Mir. 2004:784. (in Russ).
12. Lobzin YuV, Belozеров ES, Belyaeva TV, Volzhanin VM. *Human viral diseases*. SPb.: SpetsLit. 2015. 400 p. (in Russ).
13. L'vov DK, Alkhovskiy SV, Kolobukhina LV, Burtseva EI. Etiology of the COVID-19 epidemic outbreak in Wuhan (Hubei province, people's Republic of China) associated with the 2019-nCoV virus (Nidovirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus, subgenus Sarbecovirus): lessons from the SARS-CoV epidemic. *Questions of Virology*. 2020;65(1):6—16. (in Russ).
14. Levkova EA, Savin SZ, Gulieva KA. RNA-containing viruses: clinical and diagnostic features and principles of treatment. *Therapist*. 2020;4(157):65—73. (in Russ).
15. Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514—523.
16. Lipsitch M, Swerdlow DL, Finelli L. Defining the epidemiology of Covid-19 – studies needed. *N. Engl. J. Med*. 2020;382:1194—6.
17. Zhmerenetsky KV, Sazonova EN, Voronina NV, Tomilka GS, Senkevich OA, Gorokhovskiy VS, et al. COVID-19: Only scientific facts. *Far Eastern Medical Journal*. 2020;1:5—22. (in Russ).
18. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus, pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
19. Fedson DS, Opal SM, Rordam OM. Hiding in plain sight: an approach to treating patients with severe COVID-19 infection. *mBio*. 2020;11(2):e00398-20. doi: 10.1128/mBio.00398-20.
20. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19). *J. Autoimmun*. 2020;109:102433.
21. Swerdlow D L, Finelli L, Lipsitch M. Epidemiology of Covid-19. *NEJM*. 2020;3:27.
22. Grasselli G, Pesenti A, Cecconi M. Critical care utilization for the COVID-19. Outbreak in Lombardy, Italy: early experience and forecast during an emergency response. *JAMA*. 2020; doi:10.1001/jama.2020.4031.
23. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020;382:929—936. doi: 10.1056/NEJMoa200119.
24. Hui DS, Azhar EI, Madani TA. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health - the latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis*. 2020;91:264—266.
25. Lakdawala SS, Menachery VD. The search for a COVID-19 animal model. *Science*. 29 May 2020;368(6494):942—943. DOI: 10.1126/science.abc6141
26. Summary of the progress made by the WHO COVID-19 modeling ad hoc expert working group. World Health Organisation. *COVID-19 Animal Models*. R&D Blueprint. 2020:16.
27. World Health Organization. *Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected*. Interim guidance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020 Mar/ [cited 2020 Jul/ 7]. Available from: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_2.
28. Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare. *About a new coronavirus infection*. 2020. Moscow. URL: https://rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php (in Russ).
29. Stupak VS, Levkova EA. Theoretical and practical aspects of the treatment of patients at risk in the epidemic of highly pathogenic influenza A/H1N1. *Far Eastern Journal of Infectious Pathology*. 2010;17(17):25—27. (in Russ).
30. Wassertheil-Smoller S. *Biostatistics and Epidemiology*. New York: Springer-Verlag. 1995:185.
31. Romanenko NA, Bessmeltsev SS, Chechetkin AV. Correction of the immune status of patients with human immunoglobulin for intravenous administration. *Kazan medical journal*. 2017;5:775—783. (in Russ).

Ответственный за переписку: Левкова Елена Анатольевна – д.м.н., профессор кафедры аллергологии и иммунологии, Российский университет дружбы народов, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6. E-mail: elenaalevkova@gmail.com.

Левкова Е. А. SPIN: 6407–988, ORCID ID: 0000–0002–7633–4678

Сепиашвили Р. И. ORCID ID: 0000–0001–6091–1381

Савин С. З. SPIN: 8241–1541, ORCID ID: 0000–0003–3051–0231

Corresponding author: Levkova Elena A. – MD, Professor of the Department of Allergology and immunology, Peoples' friendship University of Russia; 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya str., 6. E-mail: elenaalevkova@gmail.com.

Levkova E.A. ORCID ID: 0000–0002–7633–4678

Sepiashvili R. I. ORCID ID: 0000–0001–6091–1381

Savin S. Z. ORCID ID: 0000–0003–3051–0231

DOI: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–39–47

RESEARCH ARTICLE
НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Costs of treating community-acquired bacterial bronchopneumonia in pediatric patients

Y.P. Ochoa^{1,2}, Y.J. Abreu², G.P. Mateo²

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

²University of Holguin, Holguin, Republic of Cuba

Abstract. Relevance. Health management has not escaped the pressure of the current epidemiological situation. In a complex scenario, characterized by the COVID-19 pandemic, the daily dynamics become more complex and greater agility is required for decision-making. Much of the success of those decisions is determined by access to timely information, especially in crisis conditions and limited resources. For this reason, health organizations are interested in knowing the costs of pathologies that frequently constitute causes of hospitalization. In this sense, community – acquired bacterial bronchopneumonia stands out, which is a disease that frequently causes hospitalization of pediatric patients. **Objective.** This article aims to carry out a partial retrospective financial evaluation in order to determine the costs associated with the treatment of community-acquired bacterial bronchopneumonia in pediatric patients. **Materials and methods.** The study was developed from the perspective of the health institution General Hospital Guillermo Luis Fernández Hernández – Baquero in the city of Moa. For this, the analysis – synthesis and comparative methods were used, as well as the methodology to calculate and analyze disease costs. **Results.** The research focused on the January-March quarters of the years 2017 and 2018 and provided valuable accounting information regarding the direct and indirect costs of the treatment of the pathology in question, which serves as a tool for the correct management of the hospital institution. **Conclusion.** The direct costs exceeded the indirect costs and the items that most affected the total cost were the salaries of the workers, food, and medicines used to treat the disease. The need to develop digital health was evidenced, with special emphasis on digital medical records to facilitate access to them and thus avoid the loss of information due to its deterioration. The study provides useful information to the management of the health institution, which serves as support for budget analysis and future projections.

Key words: Cuba, respiratory infection, community-acquired bacterial bronchopneumonia, partial financial evaluation, cost of treatment of diseases

Author contributions. The authors made an equivalent contribution to the publication.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 29.10.2020. Accepted 11.11.2020.

For citation: Ochoa YP, Abreu YJ, Mateo GP. Costs of treating community-acquired bacterial bronchopneumonia in pediatric patients. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):39–47. doi: 10.22363/2313–0245–2021–25–1–39–47

© Ochoa Y.P., Abreu Y.J., Mateo G.P., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Затраты на лечение внебольничной бактериальной бронхопневмонии пациентов педиатрического возраста

Я.П. Очоа^{1,2}, Я.Х. Абреу², Г.П. Матео²

¹Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

²Университет Ольгина, г. Ольгин, Республика Куба

Аннотация. *Актуальность.* Управление здравоохранением находится под влиянием текущей эпидемиологической ситуации. В обстановке, характеризующейся пандемией COVID-19, ежедневная динамика роста заболеваемости требует принятия сложных решений. Значительная часть успеха этих решений определяется доступом к своевременной информации, особенно в условиях кризиса и ограниченных ресурсов. Поэтому, организации здравоохранения заинтересованы в том, чтобы узнать стоимость лечения патологий, которые часто являются причинами госпитализации. В этом смысле выделяется внебольничная бактериальная бронхопневмония, которая представляет собой заболевание, вызывающее госпитализацию пациента педиатрического возраста. *Цель.* Настоящая статья направлена на проведение ретроспективной частичной финансовой оценки с целью определения затрат, связанных с лечением внебольничной бактериальной бронхопневмонии у пациентов педиатрического возраста. *Материалы и методы.* Исследование было разработано на базе медицинского учреждения общей педагогической больницы Гильермо Луиса Фернандеса Эрнандеса – Бакеро города Моа. Для этого использовались методы анализа-синтеза и сравнения, а также методология расчета и анализа затрат на лечение заболеваний. *Результаты.* Исследование было проведено при анализе заболеваний в январе-марте 2017 и 2018 годов и предоставило ценную информацию о прямых и косвенных расходах на лечение рассматриваемой патологии, необходимую для правильного управления больничным учреждением. *Выводы.* Прямые затраты превышали косвенные, и наибольшее влияние на общую стоимость оказали заработная плата рабочих, продукты питания и лекарственные средства. Была подтверждена необходимость развития цифрового здравоохранения с особым упором на оцифрованные медицинские записи, чтобы облегчить доступ к ним и, таким образом, избежать потери информации. Исследование предоставляет полезную информацию для руководства медицинского учреждения для анализа бюджета и прогноза финансирования.

Ключевые слова: Куба, респираторная инфекция, внебольничная бактериальная бронхопневмония, частичная финансовая оценка, стоимость лечения заболеваний

Вклад авторов. Авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.10.2020. Принята 11.11.2020.

Для цитирования: Ochoa Y.P., Abreu Y.J., Mateo G.P. Costs of treating community-acquired bacterial bronchopneumonia in pediatric patients // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 1. С. 39–47. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-39-47

Introduction

Currently, the health sectors operate in a complex epidemiological scenario. The coronavirus disease COVID – 19, recently declared a pandemic by the WHO, affects in different ways depending on each organism. Among its most frequent symptoms are fever,

cough and fatigue [1], which are common to other diseases of the group of Acute Respiratory Infections (ARI). For this reason, all pneumonia must be treated as a potential case of COVID-19 and consequently managed as such. Precisely community-acquired bacterial pneumonia (CABP) is a frequent cause of

hospitalization in children. Bronchopneumonia is the most common clinical manifestation of pneumonia in pediatric population. It is a leading infective cause of mortality in children under 5 years of age [2]. In developing countries, such disease constitutes a major health problem. Despite the fact that Cuba has achieved health indicators comparable to those of developed countries, pneumonia continues to be among the 5 main causes of death in children between 1 and 15 years of age [3–5].

Since 2011 Cuba has outlined the guidelines of economic and social policy, which guide the work of various sectors in order to update the economic model of the island [6]. The health sector, as part of social policy, has also been oriented towards its improvement. In this sense, various transformations have been carried out [7], with the aim of raising the quality of care, the satisfaction of the population and the efficiency of the Cuban National Health System. In a scenario characterized by the provision of exclusively state and free health services, the efficiency of institutions is an

essential issue to achieve their sustainability. Studies on the cost of the disease provide information on the economic burden of a specific disease from a social, public, family or individual perspective [8]. Hence, Cuban health organizations have shown a marked interest in perfecting their management and in having information regarding the costs of practices and diseases that usually condition the hospitalization of patients. In this context, this research has been developed at the Guillermo Luis Fernández Hernández – Baquero General Teaching Hospital in the city of Moa. Its main objective is to provide information to management on the cost of treatment of pediatric inpatients diagnosed with out-of-hospital bacterial bronchopneumonia. The study was framed in the January-March quarters of the years 2017 and 2018 and for this purpose made the work team, data were collected from the review of medical records, interviews were conducted, in addition to the observation of processes and review of documents of the institution.

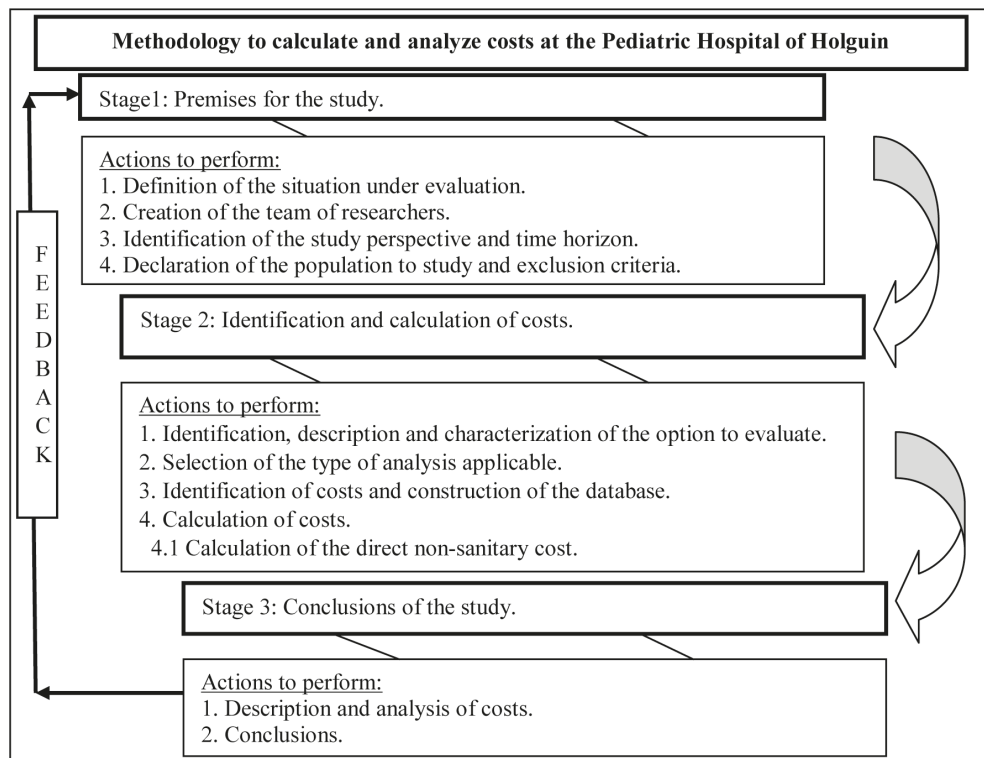


Fig.1. Methodology for calculating and analyzing disease costs



Рис. 1. Методика расчета и анализа стоимости заболевания

Materials and methods

According to the classification offered by M. Drummond [9], the study carried out corresponds to a partial financial evaluation. It is retrospective longitudinal and covers the first quarter of 2017 and the first quarter of 2018. The research was carried out from the perspective of the health institution: Guillermo Luis Fernández Hernández – Baquero General Teaching Hospital, and the treatment costs of hospitalized patients in the Respiratory Pediatric ward with a diagnosis of community – acquired bacterial bronchopneumonia were assessed.

The methodology used includes 3 stages as shown in Figure 1 and aims to quantify describe and analyze the costs of treating pathology [10]. For this, an Excel database was built with the information provided by the Hospital's Statistics Department and from the unstructured surveys applied to specialists at the center.

The population consisted of 150 pediatric patients, who were treated at the institution during the study period. The sample was determined as part of the Non-Probabilistic convenience sampling, obtaining as a result 42 patients between January and March 2017 and 44 patients in the same period of 2018 [11]. The exclusion criteria adopted were patients whose medical records were transferred to other health institutions.

Results and discussion

As a result of the application of the methodology, the costs associated with the treatment of pediatric patients with a diagnosis of out-of-hospital bacterial bronchopneumonia were obtained, those who were hospitalized in the Respiratory Pediatrics ward of the Guillermo Luis Fernández Hernández – Baquero General Teaching Hospital in the city of Moa in the first quarter of 2017 and 2018 (Table 1).

Table 1
Total cost of care for patients diagnosed with community-acquired bacterial bronchopneumonia hospitalized in the pediatric ward of Moa City Hospital

Таблица 1
Общая стоимость медицинской помощи пациентам с диагнозом внебольничная бактериальная бронхопневмония, госпитализированных в педиатрическое отделение городской больницы Моа

Costs (Затраты)	January-March 2017 (Январь-Март 2017 г.)		January-March 2018 (Январь-Март 2018 г.)	
	Costs (\$) (Затраты)	%	Costs (\$) (Затраты)	%
Direct Costs (Прямые затраты)				
Salary of the room staff (Зарплата сотрудников комнат)	2574,14	52,76	4282,16	62,66
Materials (Материалы)	529,14	10,85	664,82	9,73
Medicines (Лекарства)	1164,57	23,87	1156,28	16,92
Diagnostic Tests (Диагностические тесты)	611,14	12,53	730,82	10,69
TOTAL DIRECT COSTS (ОБЩИЕ ПРЯМЫЕ ЗАТРАТЫ)	4878,99	100,00	6834,08	100,00
Indirect Costs (Непрямые затраты)				
Feeding (Питание)	1725,11	89,81	1735,44	89,51
Phone (Телефон)	22,34	1,16	23,55	1,22
Energy consumption (Энергопотребление)	1,23	0,06	1,27	0,07
Depreciation (Амортизация)	29,59	1,54	30,85	1,59
Water (Вода)	142,64	7,43	147,79	7,62
TOTAL INDIRECT COSTS (ОБЩИЕ НЕПРЯМЫЕ ЗАТРАТЫ)	1920,91	100,00	1938,92	100,00
TOTAL COSTS (ОБЩИЕ ЗАТРАТЫ)	6799,90		8773,00	

Note: \$ – Cuban Peso (\$) = 1 US dollar.
 Примечание: \$ – это Кубинское песо (\$) = 1 доллар США.

When performing the average cost analyzes in the two periods studied, it was found that the treatment of a hospitalized patient in the Respiratory Pediatric ward with a diagnosis of community-acquired bacterial bronchopneumonia cost the institution approximately

180.16 pesos in 2017 and 199.39 pesos in 2018. Such behavior was motivated by total direct costs, which exceeded indirect costs in both years, where the salary item was the one that most determined this result (Table 2).

Table 2
Average cost of care for patients with a diagnosis of community-acquired bacterial bronchopneumonia admitted to the pediatric ward of the Moa City Hospital

Таблица 2
Средние затраты медицинской помощи пациентам с диагнозом внебольничная бактериальная бронхопневмония, поступившим в педиатрическое отделение городской больницы Моа

Costs (Затраты)	Average costs (\$) (Средние затраты)	
	January-March 2017	January-March 2018
Direct average costs (Средние прямые затраты)		
Salary of the room staff (Зарплата сотрудников)	61,29	97,32
Materials (Материалы)	12,60	15,11
Medicines (Лекарства)	27,73	26,28
Diagnostic Tests (Диагностические тесты)	14,55	16,61
TOTAL DIRECT AVERAGE COSTS (Общие прямые средние затраты)	116,17	155,32
Indirect Costs (Средние непрямые затраты)		
Feeding (Питание)	41,07	39,44
Phone (Телефон)	0,53	0,54
Energy consumption (Энергопотребление)	0,03	0,03
Depreciation (Амортизация)	0,70	0,70
Water (Вода)	3,40	3,36
TOTAL INDIRECT AVERAGE COSTS (Общие косвенные средние затраты)	45,74	44,07
TOTAL AVERAGE COSTS (Общие средние затраты)	180,16	199,39

Note: \$ – Cuban Peso = 1 US dollar.
 Примечание: \$ – это Кубинское песо (\$) = 1 доллар США.

From the social point of view, the community-acquired bacterial bronchopneumonia caused a decrease in the well-being of households and the contribution to the region's economy, since family members who work as companions of the hospitalized child are unable to carry out their productive tasks (Table 3).

Table 3
Loss of production and income associated with community-acquired bacterial bronchopneumonia in pediatric patients hospitalized at the Moa City Hospital/

Таблица 3
Потеря производства и дохода, связанная с внебольничной бактериальной бронхопневмонией у педиатрических пациентов, госпитализированных в городскую больницу Моа

Period (Период)	Number of patients (Число больных)	Hospital stay (days) (Пребывание в больнице)	Intangible Cost (\$) (Нематериальные затраты)
January – March 2017 (Январь-Март 2017 г.)	42	167	5,086.82
January – March 2018 (Январь-Март 2018 г.)	44	172	5467.88
Total / Всего	86	339	10,554.70

Note: \$- Cuban Peso (\$) = 1 US dollar.

Примечание: \$ – это Кубинское песо (\$) = 1 доллар США.

The option evaluated in the research was drug treatment, as it was the alternative to follow during the development of the pathology under study. Patients treated at the Moa city health institution were referred by their respective health areas for presenting different symptoms. Sometimes they arrive by their own means to the Hospital guard body, always in the company of their relatives. Patients have previously presented symptoms such as: general malaise, chills, stiffness, fever, cough, dyspnea and chest pain, pain in the upper abdomen, also tachycardia, crackles, bronchial breath sounds, shortness of breath and digestive symptoms (nausea, vomiting, diarrhea) are also common. According to the patient's condition, it is decided whether or not to enter the Hospital Pediatric Respiratory room, where they are received by the nurse on duty. Subsequently, the different complementary studies of complete blood count with erythro, complete blood count, coagulogram, white blood cells, partial urine, creatinine, abdominal ultrasound, glycemia, TGP, uric acid are indicated. Based on the results of the complementary tests, treatment is started, where different types of drugs are used, such as: Diphenhydramine, Cefazolin, Multivitamins, Meclizine, Cefotaxime, Dipyrone, Ondansetron. Antibiotics such as Penicillin, Crystalline or Rapid are also indicated and in case of allergy to any of these medications, they are

changed to Rocephin, Azithromycin or others. They will also make use of oxygen with salbutamol and saline solution if they have shortness of breath, and inhalations with water vapor are indicated. It is valid to note that patients have a free diet according to age.

To identify the costs related to the treatment of the pathology in question, the Pediatric Intensivist doctors and the Head of Nurses of the Pediatric Respiratory ward were consulted. In addition, the criteria of the Cost, Energy, Human Resources Specialist, staff from the Department of Statistics, Economics and Archives, Dietitian and staff from the service area were taken into account. Based on the above, the medical records were reviewed in order to extract the pertinent data for the prior organization of the information. The number of medical records, age of the patient, place of origin, employment relationship of the parents, complementary analyzes performed, medications consumed, stay, date of admission and discharge were the most relevant questions that the review of medical records contributed. The database was then prepared in Excel, which facilitated the calculation of the direct and indirect costs of treating community-acquired bacterial bronchopneumonia.

According to J. Puig [12], direct costs include the time of health personnel, medicines, diagnostic tests, etc., hence which were declared as direct costs of treatment: the salary of the ward staff, the consumption of materials and medicines intended for treatment, as well as diagnostic tests.

- The salary of the staff of the Respiratory Pediatrics ward was obtained from the information by cost center (278 Respiratory Pediatrics) provided by the economic department. The calculation of this item was determined from the total monthly salary expense divided by the number of days in the month and then by the number of beds, this yielded the daily salary per patient, which when multiplied by the stay, the total was obtained by this concept. This indicator was the highest direct cost in both years, which was influenced by the number of workers in the ward and the time they dedicate to direct patient care. Nurses work 12-hour shifts while specialist doctors visit for three hours twice a day. Salaries by occupational category, additional payments for different concepts and the number of stays

were also taken into account. In the latter case, for the first quarter of 2017 it was 167 days and for the same period of 2018 it was 172 days.

- To determine the cost of the materials used in the treatment of patients with community-acquired bacterial bronchopneumonia, the amounts of syringes, depressants, gauze and cotton swabs, pairs of gloves, cannulas and mochas used in the care of each patient were taken into account. The quantities of these materials used were multiplied by their respective unit cost, information that was provided by the Accounting department of the health institution. Syringes were the material with the highest unit cost and, at the same time, the most used in both years, reaching a value of 193.11 in 2017 and \$196.12 in 2018. Gloves followed, with a unit cost of \$0, 21 and were also used intensively for a total value of \$157.27 in 2017 and \$159.62 in 2018. Cannulas and mochas ranked third within the materials in 2017 with an amount of \$137.36, Next are gauze and cotton swabs, which were the most used of all materials, but with the lowest unit cost of all, so their value reached the figure of \$34.49, depressants ranked last among materials due to their low cost and mainly their low use in patient care. In 2018, the cotton swabs reached a value of \$162.95 and for the other materials the cost ranged between \$144.78 and \$0.108. It is worth mentioning the consumption of cannulas and mochas (\$144.78).

- In the section on medications, all those that were registered in the medical indications of the medical records of the patients in the periods studied were listed. The cost of these was determined by multiplying the consumed quantities of each one of them by their respective unit costs, for a total of 29 drugs. In both years, drugs ranked second in importance in direct costs. In the quarter of 2017, the most significant was methylprednisolone (500 mg) with a unit cost of \$5.95, which was used intensively although in few patients. It is followed by Cefazolin with a unit cost of \$1.49 and was also indicated in 80 % of the patients. However, the Saline Solution with a higher unit cost (\$3.09) was consumed to a lesser extent and by a smaller number of patients in both years. The fourth place was occupied by Ondansetron, which was only used in three patients, but 33 bulbs were consumed with a unit cost of \$1.80. Other of the most

widely used drugs in the treatment of this pathology were Dipyrone (600 mg) and Crystalline Penicillin, they were widely indicated to various patients, but their unit costs were \$0.04 and \$0.06 respectively. Salbutamol was also used to treat the disease at a cost of \$3.04. The rest of the drugs used did not have a significant weight within the total cost value. Drug consumption had a similar behavior in 2018, highlighting Methylprednisolone, Cefazolin, Salbutamol, Ondansetron, Cefotaxime, Diphenhydramine (bulb) and Saline Solution in that order.

- The third place among direct costs was occupied by diagnostic tests, which in 2017 represented 12.53 % of total direct costs and in 2018, 10.69 %. To determine its cost, the amounts of analysis indicated to each patient and the accounting information regarding the cost of the resources used in the execution of said complementary analyzes were taken into account, say; the salary of the personnel involved in the activity, the cost generated by the consumption of electricity, as well as the depreciation of equipment and work premises, as well as reagents and others.

The most significant diagnostic test in both years turned out to be the complete blood count with Erythro with a value of \$199.92 in 2017 and \$207.06 in 2018, as it was one of the tests most indicated by doctors. It is followed by abdominal ultrasound, it is the most expensive diagnostic test and intensive use of it was also carried out, for a value of \$139.80 in 2017 and \$198.05 in 2018. The complete blood count is also highlighted, which in both years ranked third among diagnostic tests, with a unit cost of \$6.71. In 2017 it reached a total value of \$108.36 and in 2018 it increased to \$127.49. In 2017 the costs corresponding to the other diagnostic tests did not reflect very high values, they ranged between \$46.98 and \$8.50. In 2018 they had a similar behavior, the Leukograms presented a cost of \$53.46, which was given by the number of times it was indicated. Creatinine, Partial Urine, Coagulograms and TGP were the other diagnostic tests with the highest values, ranging between \$33.48 and \$24.16. Finally, the Erythro was the test with the lowest significance (\$7.20) due to its low unit cost.

On the other hand, indirect costs were identified taking into account those that were indirectly related to the treatment of the pathology [12]. The cost of food,

telephone, energy consumption, depreciation and water were included in this classification.

- The food costs were determined taking into account: the cost of a tray that the child consumes, as well as that of his companion in addition to the hospital stay. A standard food menu with rice, proteins, salad, meats and dessert was assessed, considering two trays a day for each one, a breakfast for the child and one for the companion, in addition to three snacks for the child and three for the companion.

In both years, the cost of food was the most significant among the total indirect costs, representing 89.8 % in 2017 and 89.5 % in 2018. This was influenced by the daily cost of food received by the child and his companion, which were \$4.4 and \$2.9 respectively. The cost of the patient's breakfast was \$0.78 and for the companion it was \$0.45 and finally, the 3 daily snacks for each one had the same cost, thus amounting to \$0.9.

- The cost generated by using the telephone in the room was determined taking into account the Information on Cost Centers (# 278). The calculation of this item was made from the monthly telephone expense between the 30 days of the month, then it was divided by the number of beds in the ward and finally it was multiplied by the stay of the patients analyzed. This made it possible to assign the approximate cost of the telephone service per patient. For 2017 this cost represented 1.16 % of the total indirect costs and in 2018 1.21 %, considered insignificant in both years.

- For the calculation of energy consumption, we proceeded in the same way as the telephone item. The Information from the Cost Center (# 278) was taken into account and determined from the total energy consumption of the room and the existence of means and equipment located in it, such as: 24 lamps, 8 fans, 1 TV, 1 refrigerator and 1 X-ray viewer. As a result, each patient was assigned the cost corresponding to energy consumption, so that for 2017 it represented 0.06 % of the total indirect costs and 0.07 % for 2018.

- To determine the cost of depreciation, the equipment that has not yet lost its useful life in the room was considered. For this, information provided by the accounting department of the hospital was used and the stay of the patients under study was taken into account. This item represented 1.54 % of the total indirect costs

in 2017 and 1.59 % in 2018, influencing the fans located in the room since the rest of the tangible fixed assets had already exhausted their useful life.

- Finally, the second most significant element within indirect costs corresponds to the water service represented by 7.43 % in 2017 and 7.62 % in 2018. This service is consumed continuously and is of vital importance for the operation of the hospital. In the same way, each patient was assigned the consumption of water in the room, depending on their stay.

Taking into account the sample studied, as well as the total costs, the average costs were determined, which offer the institution valuable information. It refers to the approximate amount paid by the institution to treat a patient admitted to the Respiratory Pediatric ward with a diagnosis of community-acquired bacterial bronchopneumonia. In general, the behavior of costs in both quarters of the 2 years was quite similar. Direct average costs prevail over indirect ones. It is necessary to point out that the variation between the number of patients in both periods is not significant, as is the patient days, so the difference between the average costs of each year is not noticeable either.

Regarding the calculation of the direct non-healthcare cost, it must be added that the average monthly salary corresponding to the Holguín province, where the city of Moa is located, was used. According to the National Office of Statistics and Information of Cuba, the average monthly salary in 2017 was \$731.00 and in 2018 it was \$763.00 [13]. After this, the income that the companion of the hospitalized patient who has been absent from her workplace was calculated. Such a result provokes, on the one hand; the decrease in the economic welfare of that household and, on the other, loss of production from the social perspective. The calculation yielded a value of \$5,086.82 for the first quarter of 2017 and \$5,467.88 for the same period of 2018.

It is necessary to clarify that the following assumptions and limitations were declared in the study:

The value of the clothing and lingerie is null according to information on the sheet by cost center, so it was not considered in the study. In addition, the tools and supplies were not taken into account because the sheet provided by cost center counts it as zero for the entire period analyzed.

Conclusion

The study carried out allowed determining the cost of treating community-acquired bacterial bronchopneumonia in pediatric patients who were admitted to the Moa city hospital during the first quarter of 2017 and 2018. In both years the direct costs exceeded the indirect costs and the items that most affected the total cost were the salaries of the workers, food, and medicines used to treat the disease. In addition, the need to develop digital health was evidenced, with special emphasis on digital medical records to facilitate access to them and thus avoid the loss of information due to its deterioration. In general, the study provides useful information to the management of the health institution, which serves as support for budget analysis and future projections.

References / Библиографический список

1. Sijia T, Nan H, Jing L, Kun Ch, Xuqin K. et al. Characteristics of COVID-19 infection in Beijing. *Journal of Infection*. 2020;(8)4:401-406. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.018>
2. Loga S Z, Selmanovic K, Loga N A, Kadic A, Zecevic L, Zunic L. Evaluation of Drug Treatment of Bronchopneumonia at the Pediatric Clinic in Sarajevo. *Journal List Med Arch*. 2016;(70)3:177-181. doi: 10.5455/medarh.2016.70.177-181.
3. Statistical Health Yearbook 2019. Havana, 2020. Available at: <http://www.sld.cu/anuncio/2020/05/09/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2019> . [Accessed 3d September 2020].
4. Statistical Health Yearbook 2018. Havana, 2019. Available at: <http://www.sld.cu/anuncio/2019/04/26/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2018> . [Accessed 28th September 2020].
5. Statistical Health Yearbook 2017. Havana 2018. Available at: <http://www.sld.cu/anuncio/2018/04/06/publicado-el-anuario-estadistico-de-salud-2017> . [Accessed 26th September 2020].
6. Guidelines of the economic and social policy of the party and the revolution. Available at: <http://www.granma.cu/file/pdf/gaceta/Lineamientos%202016-2021%20Versi%C3%B3n%20Final.pdf> . [Accessed 27th August 2020].
7. Morales OR. The transformations of the Cuban Public Health System. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2017. (43)4. Available at: <http://www.revsaludpublica.sld.cu/index.php/spu/article/view/1208/954>. [Accessed 24th August 2020].
8. Brodzky V, Beretzky Z, Baji P, Rencz F, Pentek M, Rotar A. et al. Cost-of-illness studies in nine Central and Eastern European countries. *Eur J Health Econ*. 2019;20(Suppl 1):155–172. doi: 10.1007/s10198-019-01066-x.
9. Drummond M, Sculpher M, Klaxton K, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care*. Oxford University Press. United Kingdom. 2015;4:464.
10. Pupo Y. Methodology to Calculate and Analyze Costs in the Pediatric Hospital of the City of Holguín, Cuba. *Contemporary Problems of Social Work*. 2019;(5)4:15–28. doi: 10.17922/2412-5466-2019-5-4-15-28.
11. Sierra RB. *Social research techniques. Theory and exercises*. Madrid. Ed. Paraninfo.1997. p.720.
12. Puig J, Ortun V, Pinto JL. Costs in the economic assessment of health technologies. *Atención Primaria*. 2001;(27)3:186-189. [https://doi.org/10.1016/s0212-6567\(01\)78795-1](https://doi.org/10.1016/s0212-6567(01)78795-1)
13. Statistical Yearbook of Cuba 2018. Available at: <http://www.onei.gob.cu/node/13804>. [Accessed 21 September 2020].

Corresponding author: Pupo Ochoa Yarima – Assistant Professor, Department of Economics, University of Holguin. 80100, Cuba, Holguin, XX Anniversary Avenue. E-mail: yarikyba@gmail.com
Y.P. Ochoa ORCID: 0000–0003–2216–0331

Ответственный за переписку: Пупо Очоа Ярима – Доцент Кафедры Экономики Университета города Ольгин. 80100, Куба, г. Ольгин. XX Юбилейный проспект. E-mail: yarikyba@gmail.com
Пупо Очоа Я. ORCID: 0000–0003–2216–0331



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ EXPERIMENTAL AND CLINICAL PHYSIOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-48-54

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
RESEARCH ARTICLE

Оценка роли полиморфных вариантов генов IL6 и IL10 как фактора риска развития рестеноза у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием

К.Б. Тимижева¹, А.В. Агаджанян¹, Л.В. Цховребова^{1,2}, З.Х. Шугушев^{1,3}, М.М. Азова¹

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины, г. Москва, Российская Федерация

³ Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД», г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* В настоящее время наблюдается увеличение количества чрескожных коронарных вмешательств, что приводит к росту абсолютного числа случаев рестеноза, основного осложнения, развивающегося в отдаленном послеоперационном периоде. Поиск факторов риска рестенозирования стентов и определение механизмов развития повторного сужения артерий с целью профилактики данного осложнения является актуальной задачей в интервенционной кардиологии. К факторам риска развития рестеноза относят клинические, ангиографические и генетические факторы. В настоящее время проводится активный поиск биомолекулярных маркеров, ассоциированных с развитием рестеноза коронарных артерий. *Цель:* исследование роли полиморфных вариантов С-174G гена IL6 и С-819T гена IL10 как фактора риска развития рестеноза у пациентов после стентирования коронарных артерий. *Материалы и методы:* в исследовании принимали участие 113 пациентов со стабильной формой ишемической болезни сердца, которым ранее проводились баллонная ангиопластика и имплантация стентов с лекарственным покрытием и 62 пациента с интактными артериями, включенных в контрольную группу. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы R-language и пакета программного обеспечения SPSS Statistics 20. *Результаты.* Были выявлены статистически достоверные отличия по полиморфизму гена IL6 между пациентами с ИБС и контрольной группой. Обнаружена ассоциация генотипа GG по гену IL6 с развитием ИБС. В подгруппе пациентов старше 65 лет и рестенозом генотип GG встречается достоверно реже. Гомозиготный генотип CC по гену IL10 ассоциирован с ранним развитием рестеноза внутри стентов.

Ключевые слова: рестеноз внутри стента, IL6, IL10, генные полиморфизмы

Вклад авторов. Тимижева К.Б. — сбор биологического материала, написание текста; Агаджанян А.В. — генотипирование участников исследования; Цховребова Л.В. — генотипирование участников исследования; Шугушев З.Х. — оценка ангиографических и клинических данных; Азова М.М. — концепция и дизайн исследования.

© Тимижева К.Б., Агаджанян А.В., Цховребова Л.В., Шугушев З.Х., Азова М.М., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.11.2020. Принята 11.11.2020.

Для цитирования: Тимизева К.Б., Агаджанян А.В., Цховребова Л.В., Шугушев З.Х., Азова М.М. Оценка роли полиморфных вариантов генов IL6 и IL10 как фактора риска развития рестеноза у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 1. С. 48—54. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-48-54

Assessment of the role of IL6 and IL10 gene polymorphisms as a risk factor for the development of restenosis in patients after implantation of drug-eluting stents

K.B. Timizheva¹, A.V. Aghajanyan¹, L.V. Tskhovrebova^{1,2}, Z.Kh. Shugushev^{1,3}, M.M. Azova¹

¹Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

²Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russian Federation

³ Central clinical hospital «RZD-Medicine», Moscow, Russian Federation

Annotation. Relevance. Currently, the number of percutaneous coronary interventions continues to increase, which leads to an increase in the absolute number of restenosis cases, which is the main complication of the long-term postoperative period. The search for risk factors responsible for restenosis and artery re-narrowing mechanisms in order to prevent this complication is an important goal in interventional cardiology. Risk factors for the restenosis development include clinical, angiographic and genetic factors. An active search for biomolecular markers associated with the coronary artery restenosis is currently underway. **Objective:** to study the role of polymorphic variants C-174G of the IL6 gene and C-819T of the IL10 gene as a risk factor for the development of restenosis in patients after stent implantation. **Materials and Methods:** The study included 113 patients with stable coronary artery disease, who had previously undergone balloon angioplasty and implantation of drug-eluting stents, and 62 patients with intact arteries that were included to the control group. Statistical data processing was carried out using the R-language program and the SPSS Statistics 20 software package. **Results:** GG genotype for IL6 gene was associated with the development of coronary artery disease. In the subgroup of patients over 65 years of age and in-stent restenosis, the GG genotype was significantly less frequent. The homozygous CC genotype for IL10 gene was associated with rapid angiographic in-stent restenosis progression.

Key words: in-stent restenosis, IL6, IL10, gene polymorphisms

Author contributions. K.B. Timizheva — collection of biological material, writing; A.V. Aghajanyan — genotyping of study participants; L.V. Tskhovrebova — genotyping of study participants; Z. Kh. Shugushev — analysis of angiographic and clinical data; M.M. Azova — research concept and design.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 01.11.2020. Accepted 11.11.2020.

For citation: Timizheva KB, Aghajanyan AV, Tskhovrebova LV, Shugushev ZKh, Azova MM. Assessment of the role of IL6 and IL10 gene polymorphisms as a risk factor for the development of restenosis in patients after implantation of drug-eluting stents. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):48—54. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-48-54

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются одной из самых значимых проблем как в России, так и во всем мире. По данным Росстата, в 2019 году в России болезни системы кровообращения стали причиной смерти 1,8 миллиона человек. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) традиционно занимает лидирующую позицию в этой группе заболеваний и является основной причиной, приводящей к инвалидизации взрослого населения в большинстве стран [1].

Сегодня чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) рассматривается в качестве одного из самых эффективных и безопасных методов реваскуляризации у пациентов с ИБС [2]. Ежегодно в Соединенных Штатах проводится более 1 миллиона стентирований коронарных артерий, однако повторное сужение стентированного сегмента коронарной артерии (рестеноз внутри стента), частота которого может достигать от 4 до 25 %, выступает основным ограничивающим фактором данного вида лечения [3].

Известно, что воспалительная система вносит значительный вклад в развитие и прогрессирование атеросклероза — основного морфологического субстрата ИБС. Маркеры воспаления также играют существенную роль в развитии послеоперационных осложнений у пациентов с ИБС, в том числе рестеноза стентов. Исследование образцов, взятых после атерэктомии при коронарной реваскуляризации, показывают положительную корреляцию между неоинтимальным ростом и степенью хронического воспаления вокруг структур стента. Сходные данные получены и при сравнении уровня моноцитов в плазме крови и степенью неоинтимального прорастания стентов [4].

Имплантация стента и механическое повреждение эндотелия обостряют хроническое моноцитарное воспаление, приводящее к усиленному росту неоинтимы. Неоинтимальные макрофаги, с одной стороны, расширяют неоинтиму путем инфильтрации, с другой стороны, инициируют активацию и пролиферацию гладкомышечных клеток путем экспрессии цитокинов и факторов

роста. Последние исследования, направленные на поиск взаимосвязи между воспалительными цитокинами и рестенозом, показывают предикторную роль интерлейкина 6 (IL6) в развитии рестеноза, в том числе его агрессивных форм [5]. Активированные макрофаги секретируют IL6, запускающий продукцию острофазных белков, включая С-реактивный белок, который является независимым прогностическим фактором развития ряда сосудистых заболеваний, в том числе рестеноза в отдаленном периоде [6].

Интерлейкин 10 (IL10), напротив, играет важную роль в противовоспалительных реакциях, ингибируя индукцию секреции провоспалительных цитокинов, также он опосредованно может участвовать в снижении активности ангиотензина II и восстановлении нормальной активности оксида азота, подавленной при развитии эндотелиальной дисфункции. Показано, что снижение уровня IL10 в плазме ассоциировано с рестенозированием стентов [7].

Полиморфные варианты генов данных интерлейкинов, оказывая влияние на экспрессию последних, могут приводить к дисбалансу между факторами системного воспаления и влиять на прогноз послеоперационных осложнений у пациентов после реваскуляризации миокарда.

Лекарственное покрытие стентов, как правило, снижает воспалительную реакцию эндотелия, ведущую к рестенозу у пациентов после ЧКВ, однако этот эффект может нивелироваться чрезмерно повышенным воспалительным ответом. Более того, в отдаленном периоде, ввиду утраты стентами противовоспалительной и антипролиферативной функции, изучение роли воспалительных факторов может помочь при формировании стратегии лечебной тактики и профилактики рестеноза внутри стентов после интервенционных вмешательств.

Цель исследования состояла в изучении роли полиморфизмов С-174G в гене IL6 (rs1800795) и С-819T в гене IL10 (rs1800871) как факторов риска развития рестеноза у пациентов после баллонной ангиопластики и стентирования коронарных артерий с применением стентов с лекарственным покрытием (СЛП).

Материалы и методы

Характеристика обследованных групп

В исследовании принимали участие пациенты, проходившие обследование и лечение в ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД». По данным коронарографии, пациенты были разделены на две основные группы: пациенты с ИБС, которым была выполнена имплантация СЛП 1—3 поколения, и пациенты с интактными коронарными артериями по данным ангиографии, которые были включены в контрольную группу (Таблица 1). У всех пациентов было получено информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Проведение исследования одобрено Комитетом по Этике медицинского института РУДН (протокол № 1 от 20.09.2018 г.).

Клиническое обследование

Стратификация исследованных групп проводилась по данным ангиографии коронарных артерий. По результатам контрольной коронарографии через 12 месяцев после ЧКВ с имплантацией СЛП 1—3 поколения были выделены следующие подгруппы: пациенты с наличием ангиографического рестеноза внутри стента (РВС) и пациенты без признаков рестенозирования стентов. Критериями включения в исследование являлись: возраст, превышающий 45 лет, этническая принадлежность (русские), атеросклероз коронарных артерий по данным ангиографии либо его отсутствие. К критериям исключения были отнесены патологические состояния, включая нестабильную стенокардию, сердечную недостаточность на стадии декомпенсации, онкологические заболевания, тяжелую почечную и печеночную недостаточность.

Был проведен комплексный анализ клинических (артериальная гипертония, дислипидемия, сахарный диабет 2 типа, ожирение, курение) и ангиографических (характер поражения коронарных артерий, количество, диаметр и генерация имплантированных стентов) факторов риска развития рестеноза. Контрольная коронарография проводилась через 12 месяцев после ЧКВ или раньше, в случае возврата симптомов стенокардии или признаков коронарной недостаточности по данным неинвазивных тестов.

Первичные клинические конечные точки исследования — ангиографический рестеноз (повторный стеноз более 50 % стентированного сегмента коронарной артерии). Вторичными конечными точками исследования являлись сердечно-сосудистая смерть, острый инфаркт миокарда, тромбоз стента в течение периода наблюдения.

Молекулярно-генетическое обследование

Для молекулярно-генетического анализа проводился забор периферической крови в пробирки с антикоагулянтом K2-EDTA (*ethylenediaminetetra-acetic acid*). Далее была выделена тотальная ДНК согласно протоколу производителя реагентов («Синтол», Россия). Генотипирование пациентов по генным полиморфизмам *IL6* rs1800795 и *IL10* rs1800871 осуществлялось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием наборов реагентов компании «Синтол» (Россия).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проводился с помощью программы R-language и пакета программного обеспечения SPSS Statistics 20. Для сравнения частот аллелей и генотипов в данных группах были использованы критерий Хи-квадрат и точный тест Фишера. Также осуществлялся расчет отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ).

Результаты и обсуждение

В Таблице 2 представлены результаты генотипирования пациентов с ИБС (с наличием либо отсутствием рестеноза в послеоперационном периоде) и контрольной группы. Анализ распределения генотипов и аллелей по полиморфизму *rs1800795* гена *IL6* выявил статистически достоверные отличия между пациентами с ИБС и контрольной группой ($p=0.028$). Гомозиготный генотип *GG*, при котором наблюдается повышение экспрессии *IL6*, достоверно чаще встречался в группе пациентов с ИБС в сравнении с контрольной группой (ОШ 3.22; ДИ 1.338—7.747).

Таблица 1

Характеристика обследованных групп пациентов.

Table 1

Characteristics of the examined groups of patients.

Группы пациентов/ Patient groups	Численность/ Number	Возраст/ Age	Наличие рестеноза/ restenosis	Подгруппы/subgroups	
				По срокам развития/terms of restenosis development	По возрасту/age
I группа – с ИБС, которым проводилось ЧКВ/ Group I – with CAD after PCI	113 (♂ 94, ♀ 19)	57 40–82	С рестенозом внутри стента / with restenosis (n=54)	До 12 месяцев / before 12 months (n=22)	Старше 65 лет / over 65 (n=18)
				Более 12 месяцев / after 12 months (n=32)	Моложе 65 лет / under 65 (n=36)
			Без рестеноза / without restenosis (n=59)	—	—
II группа – контрольная/ Group II – control	62 (♂ 53, ♀ 9)	56 40–78	—	—	—

Исследования на больших выборках показывают ассоциацию повышенного уровня *IL6* в плазме с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в том числе у пациентов с ИБС. Данные о роли уровня *IL6* в формировании рестеноза противоречивы. Ряд исследований указывает на статистически значимую роль повышенного уровня *IL6* и сниженного уровня *IL10* в плазме для развития рестеноза после стентирования с применением голометаллических стентов [7, 8], но работы относительно значимости данного полиморфизма

для развития рестеноза стентов с лекарственным покрытием отсутствуют.

При проведении анализа распределения генотипов и аллелей по полиморфизму *rs1800871* гена *IL10* достоверных отличий в изученных группах выявлено не было (Таблица 2). По данным некоторых авторов полиморфизм *IL10 rs1800871* ассоциирован с ИБС, а также риском развития системного васкулита с преимущественным поражением коронарного русла [9], однако отсутствуют данные о его роли в развитии рестеноза внутри стента.

Таблица 2

Частоты аллелей и генотипов (%) по полиморфизмам *IL6 rs1800795* и *IL10 rs1800871* в исследованных группах

Table 2

Frequencies of alleles and genotypes (%) for *IL6 rs1800795* and *IL10 rs1800871* polymorphisms in the studied groups

Генный полиморфизм/ Gene polymorphism	Генотипы и аллели/ Genotypes and alleles	ИБС / CAD (n=113)	Рестеноз+/ Restenosis + (n=54)	Рестеноз-/ Restenosis- (n=59)	Контрольная группа/ Control (n=62)
<i>IL10 rs1800871</i>	CC	31	28	34	18
	CT	62	65	59	76
	TT	7	7	7	6
	C	62	60.5	63.5	56
	T	38	39.5	36.5	44
<i>IL6 rs1800795</i>	CC	30	28	32	42
	CG	47	52	42	48
	GG	23*	20*	26*	10
	C	53.5	54	53	66
	G	46.5	46	47	34

Примечание: *- достоверно отличается от контрольной группы

Note: * – significantly different from the control group

Таблица 3

Частоты аллелей и генотипов (%) по полиморфизмам *IL6 rs1800795* и *IL10 rs1800871* в исследованных подгруппах пациентов с рестенозом

Table 3

Frequencies of alleles and genotypes (%) for polymorphisms *IL6 rs1800795* and *IL10 rs1800871* in the studied subgroups of patients with restenosis

Генный полиморфизм/ Gene polymorphism	Генотипы и аллели/ Genotypes and alleles	Рестеноз+/ Restenosis + (n=54)	Рестеноз+ до 65/ Restenosis + over 65 (n=36)	Рестеноз+ после 65/ Restenosis + under 65 (n=18)	Рестеноз+ до 12 мес./ restenosis before 12 months (n=22)	Рестеноз+ после 12 мес./ restenosis after 12 months (n=32)
<i>IL10</i> <i>rs1800871</i>	CC	28	25	33	41**	19
	CT	65	67	61	50	75
	TT	7	8	6	9	6
	C	60.5	58.5	63,5	66	56.5
	T	39.5	41.5	36,5	34	43.5
<i>IL6</i> <i>rs1800795</i>	CC	28	25	33	27	28
	CG	52	50	56	50	53
	GG	20	25	11*	23	19
	C	54	50	61	52	54,5
	G	46	50	39	48	45,5

Примечание: * – достоверно отличается от подгруппы пациентов моложе 65 лет,
** – достоверно отличается от подгруппы с рестенозом позже 12 мес. после ЧКВ
Note: * – significantly different from the subgroup of patients under 65 years old,
** – significantly different from the subgroup with restenosis after 12 months after PCI

В Таблице 3 показано распределение частот аллелей и генотипов в подгруппах пациентов с рестенозом. Сравнительный анализ распределения генотипов и аллелей по полиморфизму *rs1800795* гена *IL6* в данных подгруппах показал, что генотип *GG* встречается достоверно реже в подгруппе пациентов старше 65 лет в сравнении с пациентами моложе 65 лет ($p=0.031$), что может свидетельствовать о меньшей значимости провоспалительных факторов в развитии рестеноза у лиц старшей возрастной группы.

Изучение частот генотипов и аллелей по полиморфизму *IL10 rs1800871* выявило статистически достоверные отличия между подгруппами пациентов с рестенозированием до 1 года и позже после ЧКВ. При этом гомозиготы *CC* значимо чаще встречаются в подгруппе пациентов с ранним рестенозом ($p=0.001$). Существует мнение, что, будучи локализованным в промоторной области, данный полиморфизм может влиять на выработку *IL10*, что в свою очередь, может приводить к нарушению ингибирования провоспалительных маркеров и развитию ряда хронических воспалительных заболеваний. Также

показана ассоциация гетерозиготного генотипа *CT* с развитием ИБС [10].

Выводы

Для выбора эффективной тактики лечения пациентов с ИБС в пред- и послеоперационном периоде имеет важное значение определение цитокинового статуса пациента и полиморфных вариантов *IL6* и *IL10*, что наряду с другими факторами риска неблагоприятных событий позволит комплексно оценить риск и возможные сроки развития РВС после стентирования.

Библиографический список

1. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. *Preventive medicine*. 2013;16(6):25-34.
2. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. ACCF / AHA / SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:P.44-122.
3. Roger L, Go AS, Lloyd-Jones DM., et al. Statistics. *Update A Report From the American Heart Association Circulation*. 2011.

- Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kawarabayashi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):18-23.
- Sun J, Yu H, Liu H, Pu D, Gao ., Jin X, Liu X, Yan A. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(3):e23108.
- Montone R. A, Niccoli G. Predictive value of C-reactive protein after drug-eluting stent implantation: an update view. *Future Cardiol*. 2018;14(5):355— 358.
- Zurakowski A, Wojakowski W, Dzielski T, Milewski K, Gościńska-Bis K, Tendera M, Buszman P. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting. *Kardiol Pol*. 2009;67(6):623-30.
- Kazmierczak E, Grajek S, Kowal J, Chmara E, Grygier M, Pyda M, et al. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(15):2169-75.
- Kumari R, Kumar S, Ahmad MK, Singh R, Kant Kumar S, Pradhan A, Chandra S, Kumar S. Promoter variants of TNF- α rs1800629 and IL-10 rs1800871 are independently associated with the susceptibility of coronary artery disease in north Indian. *Cytokine*. 2018;110:131-136.
- Yu GI, Cho HC, Cho YK, Park HS, Yoon HJ, Kim HS, et al. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease. *Inflamm Res*. 2012;61(8):899-905.
- the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:P.44-122.
- Roger L, Go AS, Lloyd-Jones DM., et al. Statistics. *Update A Report From the American Heart Association Circulation*. 2011.
- Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, Kawarabayashi T, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Circulating monocytes and in-stent neointima after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(1):18-23.
- Sun J, Yu H, Liu H, Pu D, Gao ., Jin X, Liu X, Yan A. Correlation of pre-operative circulating inflammatory cytokines with restenosis and rapid angiographic stenotic progression risk in coronary artery disease patients underwent percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents. *J Clin Lab Anal*. 2020;34(3):e23108.
- Montone R. A, Niccoli G. Predictive value of C-reactive protein after drug-eluting stent implantation: an update view. *Future Cardiol*. 2018;14(5):355— 358.
- Zurakowski A, Wojakowski W, Dzielski T, Milewski K, Gościńska-Bis K, Tendera M, Buszman P. Plasma levels of C-reactive protein and interleukin-10 predict late coronary in-stent restenosis 6 months after elective stenting. *Kardiol Pol*. 2009;67(6):623-30.
- Kazmierczak E, Grajek S, Kowal J, Chmara E, Grygier M, Pyda M, et al. Prognostic usefulness of IL-6 and VEGF for the occurrence of changes in coronary arteries of patients with stable angina and implanted stents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(15):2169-75.
- Kumari R, Kumar S, Ahmad MK, Singh R, Kant Kumar S, Pradhan A, Chandra S, Kumar S. Promoter variants of TNF- α rs1800629 and IL-10 rs1800871 are independently associated with the susceptibility of coronary artery disease in north Indian. *Cytokine*. 2018;110:131-136.
- Yu GI, Cho HC, Cho YK, Park HS, Yoon HJ, Kim HS, et al. Association of promoter region single nucleotide polymorphisms at positions -819C/T and -592C/A of interleukin 10 gene with ischemic heart disease. *Inflamm Res*. 2012;61(8):899-905.

References

- Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. *Preventive medicine*. 2013;16(6):25-34.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. ACCF / AHA / SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of

Ответственный за переписку: Тимижева Калима Бадинокровна, ассистент кафедры биологии и общей генетики медицинского института РУДН, Москва, Миклухо-Маклая, д. 6. E-mail: kalima.bogatyreva@mail.ru

Тимижева К.Б. ORCID0000—0002—2464—8210; SPIN-код: 8330—9728

Агаджанян А.В. ORCID0000—0003—0129—1156; SPIN-код: 2438—8880

Цховребова Л.В. ORCID0000—0003—4685—5007; SPIN-код: 1840—3676

Шугушев З.Х. ORCID0000—0002—5335—5062; SPIN-код: 3390—4559

Азова М.М. ORCID0000—0002—7290—1196; SPIN-код: 2590—1013

Corresponding author: Timizheva Kalima Badinokovna, Assistant, Department of Biology and General Genetics, Medical Institute, RUDN University, Moscow, Miklukho-Maklaya, 6. E-mail: kalima.bogatyreva@mail.ru

Timizheva K.B. ORCID0000—0002—2464—8210

Aghajanyan A.V. ORCID0000—0003—0129—1156

Tskhovrebova L.V. ORCID0000—0003—4685—5007

Shugushev Z. Kh. ORCID0000—0002—5335—5062

Azova M.M. ORCID0000—0002—7290—1196

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-55-65

RESEARCH ARTICLE
НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

Oxidative stress correlates well with markers of metabolic syndrome in clinically hypothyroid cases: a hospital based study in a remote tribal district

S. Panda¹, Manoj K. Dash¹, Pravat K. Thatoi², J. Dandapat³, B. Rath⁴

¹ Pandit Raghunath Murmu Medical College, Baripada, Odisha, India

² Sriram Chandra Bhanj Medical College, Cuttack, Odisha, India

³ Utkal University, Bhubaneswar, Odisha, India

⁴ North Odisha University, Baripada, Odisha, India

Abstract: *Relevance.* Dislipidemia is one of the major manifestation of thyroid disease process due to alteration of metabolic parameters which are also seen in metabolic syndrome. Though oxidative stress has been implicated in both processes, controversial results have been obtained. *Objective.* To determine the status of lipid peroxidation product (Lpx) in the study group and identify the association of different components of metabolic syndrome. *Material and Methods:* 102 patients comprising of 60 healthy euthyroid controls and 42 hypothyroid patients served as the study group. Blood samples were collected for fasting blood sugar, renal parameters, lipid profile, tri-iodothyronin (T_3), thyroxine (T_4) and thyroid stimulating hormone (TSH). Level of lipid peroxidation in the samples was determined by monitoring the level of thiobarbituric acid like substances (TBARS) like substances. *Results.* The demographic parameters were significantly altered in hypothyroid patients. Systolic and diastolic blood pressure amongst both the groups was observed to have higher mean value in hypothyroid patients. The fasting blood sugar (FBS), total cholesterol, triacylglycerol, low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL) in the hypothyroid was significantly higher than euthyroid control groups. The most frequent alteration in the hypothyroid patients was rise in SBP (95 %), Hypertriglyceridemia (50 %) and raised waist circumference (48 %) and DBP (42 %). A fourfold rise in Lpx was observed in hypothyroid subjects ($p < 0.001$). Robust positive association was observed between TSH and Lpx. Multiple linear regressions revealed strongest and statistically significant association between serum thyroid stimulating hormone and waist circumference. *Conclusion.* The hypothyroid patients have significant higher degree of oxidative stress and the components of metabolic syndrome. They are the candidates for preventive health intervention.

Key words: Dyslipidemia, metabolic syndrome, lipid peroxidation, TSH

Author contribution. Concept, design and definition of intellectual content: Dr.S. Panda, Dr.J. Dandapat. Literature search and data acquisition: Dr.S. Panda, Dr. M.K. Dash, Dr. P.K. Thatoi. Manuscript preparation and editing: Dr.S. Panda, Dr.B. Rath, Dr. M.K. Dash.

Conflict of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 22.09.2020. Accepted 11.11.2020.

© Panda S., Dash Manoj K., Thatoi Pravat K., Dandapat J., Rath B., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

For citation: Panda S, Dash Manoj K, Thatoi Pravat K, Dandapat J, Rath B. Oxidative stress correlates well with markers of metabolic syndrome in clinically hypothyroid cases: a hospital based case-control study in a remote tribal district. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):55—65. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-55-65

Корреляция окислительного стресса с маркерами метаболического синдрома в клинических случаях гипотиреоза: исследование на базе больницы в отдаленном племенном районе

С. Панда¹, Манодж К. Даш¹, Прават К. Татой², Д. Дандапат³, Б. Рат⁴

¹ Медицинский колледж Пандита Рагхунатха Мурму, г. Барипада, Одиша, Индия

² Медицинский колледж Шрирама Чандры Бханджа, г. Каттак, Одиша, Индия

³ Уткальский университет, г. Бхубанешвар, Одиша, Индия

⁴ Университет Норт-Одиша, г. Барипада, Одиша, Индия

Аннотация. Актуальность. Дислипидемия является одним из основных проявлений процесса заболевания щитовидной железы из-за изменения метаболических параметров, которые также наблюдаются при метаболическом синдроме. Хотя в оба процесса вовлечен окислительный стресс, результаты различных исследований достаточно противоречивые. Цель: определить статус продукта перекисного окисления липидов (Lpx) в исследуемой группе и выявить взаимосвязь различных компонентов метаболического синдрома. *Материалы и методы.* Группу исследования составили 102 пациента, из них 60 здоровых пациентов с эутиреоидным контролем и 42 пациента с гипотиреозом. Образцы крови были собраны для определения уровня сахара в крови натощак, параметров почек, липидного профиля, трийодтиронина (T₃), тироксина (T₄) и тиреотропного гормона (ТТГ). Уровень перекисного окисления липидов в образцах определяли путем мониторинга уровня веществ, подобных тиобарбитуровой кислоте, подобных веществ и дугим. *Результаты.* Демографические параметры были значительно изменены у пациентов с гипотиреозом. Было обнаружено, что систолическое и диастолическое артериальное давление в обеих группах имеет более высокое среднее значение у пациентов с гипотиреозом. Уровень сахара в крови натощак, общий холестерин, триацилглицерин, липопротеины низкой плотности и липопротеины высокой плотности в гипотиреозе были значительно выше, чем в контрольных группах с эутиреоидом. Наиболее частым изменением у пациентов с гипотиреозом было повышение САД (95 %), гипертриглицеридемия (50 %), увеличение окружности талии (48 %) и ДАД (42 %). У пациентов с гипотиреозом наблюдалось четырехкратное увеличение Lpx (p <0,001). Между ТТГ и перекисным окислением липидов наблюдалась стойкая положительная связь. Множественные линейные регрессии выявили сильнейшую и статистически значимую связь между тиреотропным гормоном сыворотки и окружностью талии. *Выводы.* Пациенты с гипотиреозом имеют значительно более высокую степень окислительного стресса и компонентов метаболического синдрома. Они являются кандидатами на профилактическое медицинское вмешательство.

Ключевые слова: дислипидемия, метаболический синдром, перекисное окисление липидов, ТТГ

Вклад авторов. Концепция, дизайн и определение интеллектуального содержания: д-р С. Панда, д-р Дж. Дандапат. Литературный поиск и сбор данных: д-р С. Панда, д-р М.К. Даш, доктор П. Thatoi. Подготовка и редактирование рукописи: д-р С. Панда, д-р Б. Рат, д-р М.К. Даш.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 22.09.2020. Принята 11.11.2020.

Для цитирования: Panda S., Dash Manoj K., Thatoi Pravat K., Dandapat J, Rath B. Oxidative stress correlates well with markers of metabolic syndrome in clinically hypothyroid cases: a hospital based case-control study in a remote tribal district // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 1. С. 55—65. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-55-65

Introduction

Thyroid hormones are calorogenic hormones which control several metabolic processes in the body involving the carbohydrate, lipid and proteins. They are involved in the growth and formation of central nervous system, tissue differentiation, reproduction and maintenance of the basal metabolic rate in the various target tissues [1]. Thyroid dysfunction ranks as a second most important endocrine disorder amongst the Indian population. In India, 42 million people suffer from thyroid dysfunction, hypothyroidism being most common. The prevalence of hypothyroidism in India is 11 %, compared with only 2 % in the UK and 4.6 % in the USA [2].

Hypofunctioning of the thyroid gland occurs in 99.5 % of the cases in Primary hypothyroidism where 0.5 % of the cases is due to pituitary and hypothalamic dysfunction and termed as secondary hypothyroidism. The levels of thyroid hormones are low and TSH levels are higher than normal in primary hypothyroidism. In secondary hypothyroidism, TSH level is below normal leading to the deficiency of the thyroid hormones. On the other hand, subclinical hypothyroidism is an early manifestation of the disease process, where serum TSH levels are elevated with serum thyroid hormones remaining within the reference range.

Dislipidemia is one of the major manifestations of hypothyroidism resulting from accumulation of Cholesterol, LDL and apolipoprotein B [3]. Many factors are responsible for the significant hypercholesterolemia — mostly due to the predominant role of thyroid hormones in upregulating the LDL receptors as cited in previous studies [4, 5]. The hypometabolic state in hypothyroidism has been shown to be associated with oxidative stress due to imbalance between generation and clearance of reactive oxygen species [6]. However, this association of oxidative status with the hypothyroid state is controversial and various conflicting results have been obtained. Some studies state that there is metabolic depression in hypothyroidism which results in decreased oxidant production where as others have

opined that lipid peroxidation is high in hypothyroid patients due to underlying dyslipidemia [7, 8].

Thyroid dysfunction results in alteration of metabolic parameters such as lipids, glucose and blood pressure which are also seen in metabolic syndrome [9]. The major components of metabolic syndrome include hyperglycemia, dyslipidemia, hypertension — result in cardiovascular complications which is one of most common causes of death worldwide. Oxidative stress has also been implicated in metabolic syndrome but various controversial results have been obtained justifying the cause effect relationship. Coexistence of metabolic syndrome with hypothyroidism may aggravate the cardiovascular and metabolic risk factors [10]. The present study was designed and carried out to explore the relationship between oxidative stress marker like serum Lpx and clinical and biochemical markers of metabolic syndrome in clinically diagnosed hypothyroid cases.

Materials and methods

Study design

This study was conceptualized as a prospective hospital-based study with cross sectional design. The prospective study subjects were the adult patients of both sexes who presented to the Internal medicine OPD of the medical college and were clinically diagnosed to be cases of hypothyroidism. Of these clinically diagnosed cases of hypothyroidism those patients who self-reported to the Central laboratory of Tertiary Care Hospital, Baripada, India for the various investigations in a fasting state were the intended study subjects. The study subjects were then selected on the principle of consenting, convenient and consecutive sampling. It is desirable to note here that the work was done in a remote tribal district called Mayurbhanj, located in the northern part of the state of Odisha, in India. The district is an underdeveloped and backward tribal district with a predominantly tribal population (58.7 % as per 2011 census). Likewise this study was conducted with the limited resources available in the biochemistry department of a newly established medical college (started in 2017) which was established in this remote

area with the joint efforts of the central and state governments. All research participants submitted for data processing.

Inclusion and exclusion criteria

The present analysis was restricted to the study subjects who could be enrolled between August 2019 and January 2020. The enrolment could not proceed beyond the last week of January 2020 as there was significant social and administrative turmoil related to the outbreak of COVID-19 resulting in the administrative shifting of laboratory, clinical staff between different units of the hospital as a part of preparedness for the impending outbreak. The cue for enrolment in this study was a clinical diagnosis of hypothyroidism by a physician in the Medicine OPD and those who self-reported to the central lab for diagnostic tests but were not yet on any medication for hypothyroid state. In addition all subjects who self-reported a history of the following medical conditions and/ or were receiving medications for the same were excluded from the study viz.

- a) Any pre-existing form of thyroid dysfunction (other than hypothyroid);
- b) Diabetes Mellitus (type 1 or 2 or GDM);
- c) Essential hypertension;
- d) Pregnant and lactating mothers;
- e) Malignancy;
- f) H/o recent surgery (minor or major) within the last 8 weeks (prior to date of enrollment);
- g) Chronic neurological, cardiovascular, respiratory, renal or hepatic disorders and any such acute illness in the last 8 weeks;
- h) Psychiatric illness or medication for there on (acute or chronic);
- i) Smokers, alcoholics and persons with h/o substance abuse;
- j) Any chronic debilitating condition where the ADL (activities of daily living) of the person was severely restricted.

The exclusion criteria were needed to be stringent (if not exhaustive) because oxidative stress markers are known to be very sensitive. Therefore the exploration

of their relationship with a specific clinical condition like hypothyroidism necessitated the exclusion of all other possible conditions which could easily be a cause of bias while interpreting the results.

All the willing and eligible study subjects were explained the purpose and design of the study and consent was sought from each of them before enrolment in the study. A total of 102 patients, aged between 21 and 70 years of both sexes were included in the study after applying the inclusion and exclusion criteria of the study. Ethical aspects of the study design and protocol had been submitted for approval to the institutional authorities and the ethical committee of the medical college prior to onset of the study.

Laboratory protocol

Blood samples (venous blood) were collected by standard venepuncture methods in the laboratory by the laboratory technicians who had already been sensitized and briefed about the study. All the enrolled study subjects had self-reported to the central lab after overnight fasting as they had already been briefed for the same by the treating physician in the OPD. All the socio-demographic, clinical and anthropometric parameters of the study subjects were also assessed from in the lab itself on their first visit (after collection of their blood samples) by tutors of the department of biochemistry who were on duty in the central lab.

Biochemical parameters like fasting plasma sugar — FPG, glycosylated hemoglobin — HbA_{1c}, serum urea, serum creatinine, serum lipid profile (Total cholesterol — TC, Triacylglycerol — TG, Low density lipoprotein — LDL and High density lipoprotein — HDL) were assessed in XL 360 automated analyzer and serum T₃, T₄ and thyroid stimulating hormone — TSH were assayed in the Access II Beckmann Coulter immunoassay system using the manufacturer recommended and designated kits in the central lab of the medical college.

The serum lipid peroxidation product-Lpx was used as an oxidative stress marker in this study was determined using the method recommended

by Okhawa et al (1979). This involves monitoring the level of thiobarbituric acid like substances (TBARS) where the final product has an absorption maximum at 532 nm. To prevent auto-oxidation of the samples butylated hydroxyl toluene was used in the assay mixture. The instruments required for the assessment of this parameter were (especially cold nano-centrifuge) malfunctioned one month into the study hence the lead author who is also a Phd scholar and had access to the lab of the biotechnology department at Utkal university got the samples processed for serum Lpx in batches at that lab taking all due precautions for transport and handling of the samples.

The blood pressure (systolic blood pressure — SBP and diastolic blood pressure — DBP) of the study subjects was measured using the digital model of OMRON make using an arm cuff in millimeters of mercury (mmHg). The anthropometric measurements were made using standard anthropometric equipment: Digital weighing scale of CAS make for recording weight (Wt) in kilograms (kg), Stadiometer of Falcon make for recording height (Ht) in centimeters (cm) and SECA 201 for measuring waist circumference (WC) in centimeters (cm). The standard protocol for clinical anthropometry prescribed by the World Health Organisation (WHO) was followed while making the anthropometric assessments of the study subjects.

Metabolic syndrome

The exact definition of metabolic syndrome has been a source of controversy for researchers with multiple professional bodies (like ATP III panel, WHO, International Diabetic Federation, etc) having varying criteria for identifying the cases of metabolic syndrome. At last, in 2009 the various professional bodies had reached a consensus to define a case of metabolic syndrome based on a common set of parameters and cut off values. Thus a person was said to have metabolic syndrome if he/ she fulfilled any three of the six criteria i. e. elevated waist circumference (population and country specific definitions — for India > 80 cm for females and > 90 cm for males) or elevated triglycerides (> 150

mg / dL) or reduced HDL cholesterol (<40 mg/ dL for males and < 50 mg/ dL for females) or elevated systolic blood pressure (> 130 mmHg) or elevated diastolic blood pressure (>85 mmHg) or elevated fasting glucose (>100 mg/ dL) [11, 12]. The present study used the above said consensus statement as guiding values to evaluate patients for presence of markers of metabolic syndrome.

Statistical analysis

Quantitative data were expressed as mean and standard deviation. Categorical data were expressed as counts. Chi-square test was used to compare the categorical variables and the Student's 't' test was used to compare continuous variables. The linear relationship between the quantitative variables was evaluated by computing the Pearson's correlation coefficients. The independent relationship between Lpx and other study parameters was analyzed by multiple linear regression. All the statistical analysis was done using SPSS version 20. (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Probability less than 0.05 was considered as statistically significant for this study.

Results and discussion

The study was conducted with a total of 102 individuals consisting of 34 males and 68 females, meeting the inclusion and exclusion criteria. The distribution of males and females in the two study groups was similar ($p=0.286$). The age, ethnicity and residential characteristics of the study subjects distributed into the two groups: euthyroid ($n=60$) and hypothyroid ($n=42$) showed no statistically significant differences. However the markers of metabolic syndrome were all significantly different in both the group. The mean levels of waist circumference (WC), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), triglyceride (tag), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (Hba1c), thyroid stimulating hormone (TSH) and the serum lipid peroxidase (Lpx) were all higher in the hypothyroid group than the euthyroid study subjects (Table 1).

Table 1

Comparison of socio-demographic and serum markers of the study subjects in the two groups

Таблица 1

Сравнение социально-демографических параметров и маркеров сыворотки крови в двух группах пациентов

Variables/ Переменные	Euthyroid/ Эутиреоид (n=40)	Hypothyroid/ Гипотиреоз (n=42)	P value/ Значение P	Test/ Тест
Socio-demographic parameters/ социально-демографические параметры				
Age (in yrs)/ возраст (лет)	40.92 ± 10.79	45.26 ± 11.71	0.60	Student's 't' test
Sex /пол				
Male/Мужской	23	11	0.20	Fisher's exact test
Female /Женский	37	31		
Ethnicity/ Этническая принадлежность				
Tribal / Племенной	31	30	0.06	Fisher's exact test
Non-tribal/ Не племенной	29	12		
Location/ Место расположения				
Rural/ Сельский	41	33	0.27	Fisher's exact test
Urban/ Городской	19	9		
Metabolic syndrome components/ Компоненты метаболического синдрома				
WC (in cm)/ ОТ (в см)	63.13 ± 8.97	79.23 ± 15.06	0.00	Student's 't' test
SBP (mmHg)/ САД (мм рт. ст.)	134.53 ± 10.79	145.14 ± 10.52	0.00	Student's 't' test
DBP (mmHg)/ ДАД (мм рт. ст.)	77.22 ± 6.86	85.93 ± 8.31	0.00	Student's 't' test
TAG (mg/dl)/ ТАГ (мг/дл)	124.20 ± 51.35	140.33 ± 82.60	0.26	Student's 't' test
LDL (mg/dl)/ ЛПНП (мг/дл)	89.98 ± 27.74	98.04 ± 33.56	0.18	Student's 't' test
HDL (mg/dl)/ ЛПВП (мг/дл)	46.93 ± 9.43	53.42 ± 10.90	0.00	Student's 't' test
FPG (mg/dl)/ FPG (мг/дл)	96.50 ± 22.98	106.57 ± 21.19	0.02	Student's 't' test
HbA1c (%)	5.40 ± 0.31	5.48 ± 0.37	0.22	Student's 't' test
Thyroid markers/ Маркеры щитовидной железы				
T ₃ (ng/ml)/ T ₃ (нг/мл)	1.28 ± 0.49	1.42 ± 0.77	0.28	Student's 't' test
T ₄ (µg/dl)/ T ₄ (мкг/дл)	10.50 ± 2.77	9.44 ± 2.88	0.06	Student's 't' test
TSH (µIU/ml)/ ТТГ (мкМЕ/мл)	2.74 ± 0.88	12.64 ± 10.59	0.00	Student's 't' test
LPx (moles/mg)/ LPx (моль /мг)	2.88 ± 1.10	12.10 ± 6.64	0.00	Student's 't' test

Note: WC – Waist circumference, SBP – Systolic blood pressure, DBP – Diastolic blood pressure, TAG -Triglyceride, LDL – Low density lipoprotein, FPG -Fasting plasma glucose, HDL – High density lipoprotein, HbA1c – Glycosylated hemoglobin, T₃- Tri iodothyronine, T₄ – Thyroxine, TSH – thyroid stimulating hormone, Lpx – Hormone Lipid peroxidation product.

Примечание: ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТАГ-триглицерид, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, FPG – уровень глюкозы плазмы крови натощак, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, HbA1c – гликозилированный гемоглобин, T₃- трийодтиронин, T₄ – тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон, Lpx – продукт перекисного окисления липидов гормона.

The linear association between the various quantitative study parameters was assessed by computing the Pearson's correlation coefficient 'r'. The 'r' values between the serum oxidative stress marker — Lpx and the other study parameters are shown in Table 2. The parameters — thyroid stimulating hormone (TSH) and waist circumference (WC) showed robust ($r > 0.5$) and statistically significant correlation whereas systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), high density lipoprotein (HDL) and thyroid hormone (T_4) showed modest ($r < 0.5$) but statistically significant correlation.

In order to ascertain the independent relationships between Lpx and the important markers of metabolic syndrome assessed in this study, statistical modeling was done using multiple linear regression. Thus Lpx was regressed on thyroid stimulating hormone (TSH), waist circumference (WC). The other study parameters were not included in the regression model because either they failed to show a robust and statistically significant linear correlation with Lpx or successive iterations of the regression model in a step wise manner failed to show any valid increase in the adjusted r-square of the model. Thus the final model included lpx regressed on TSH and WC. The model was statistically significant. The standardized beta coefficients were used to compare the model parameters since the natural units of measurement were different for each parameter. After adjusting for the confounders, the result of multiple linear regression of the final model is depicted in Table 3. The results thus affirm the relationship between the serum oxidative stress marker — Lpx and serum thyroid stimulating hormone (TSH) and waist circumference (WC).

The present study comprised of 102 subjects attending the medicine OPD, suspected of having thyroid dysfunction. Such patients were screened based on the TSH level into hypothyroid patients and euthyroid healthy control. There were 60 healthy controls and 42 hypothyroid patients.

Dyslipidemia and atherosclerosis are most common manifestations of the hypothyroid state. In this study also, the hypothyroid patients had dyslipidemia which is in line with the work conducted by other authors [13–15]. Thyroid hormone facilitates expression of LDL receptor, thus the hypothyroid state causing downregulation of LDL receptors which impairs the clearance of cholesterol from the peripheral tissues [16,

17]. Raised TG level was also seen in the hypothyroid subjects may be due to the decreased activity of the lipoprotein lipase present in the endothelial lining.

Oxidized low density lipoproteins act as risk factor for atherosclerosis. A study conducted by Diekman et al [18] showed that LDL from hypothyroid patients is more vulnerable for oxidation, indicating Oxidative stress. Olinescu et al [19] showed an increase in lipid peroxidation product (Lpx) level in obese hypothyroid women. Oxidative stress has been attributed for the development and progression of various pathophysiological conditions such as endothelial dysfunction, hypertension and atherosclerotic cardiovascular disease [20]. The present study reveals fourfold increase in the oxidative stress parameter Lpx in the hypothyroid points which is significant statistically. The increased generation of reactive oxygen species in the hypothyroid patients is probably attributed to the significant dyslipidemia observed amongst the cases. Similar results were also documented in studies conducted by other authors [21–23]. Oxidative stress in the hypothyroid patients is due to the hypo metabolic state seen due to imbalance between the generation and clearance of ROS.

Most patients with hypothyroidism are prone for cardiovascular disease owing to significant dyslipidemia seen in such cases. Subjects with hypothyroidism are also associated with one or more components of metabolic syndrome. The traits of metabolic syndrome are well documented cardiovascular risk factors that co-occur in an individual with hypothyroidism [24, 25].

Though insulin resistance plays a key role in metabolic syndrome, several studies have concluded that increased oxidative stress and chronic low level inflammation may have important roles in metabolic syndrome related manifestations [26–28]. Existing studies reveal that oxidative stress could be an early event in the pathology of these chronic diseases rather than merely a consequence [29]. In our study, we have found the association of the hypothyroid state with the different components of metabolic syndrome such as raised waist circumference, systolic and diastolic blood pressure and hypercholesterolemia. Rest of the components of metabolic syndrome was more frequently observed in the hypothyroid subgroup than the euthyroid group. The most important variation was the rise in Lpx, an indicator of oxidative stress in hypothyroid subgroup (Table 2).

Table 2

Matrix of linear correlation coefficients of various study parameters vs. lipid peroxidase (Lpx)

Таблица 2

Матрица коэффициентов линейной корреляции различных параметров исследования относительно липидпероксидазы (Lpx)

Variables/ Пере- менные	Age (yrs)/ Возраст (лет)	WC (cm)/ ОТ (см)	SBP (mmHg)/ САД (мм рт. ст.)	DBP (mmHg)/ ДАД (мм рт. ст.)	TAG (mg/dl)/ ТАГ (мг/ дл)	LDL (mg/dl)/ ЛПНП (мг/дл)	HDL (mg/dl)/ ЛПВП (мг/дл)	FPG (mg/ dl)/ FPG (мг/дл)	HbA1C (%)	T ₃ (ng/ml)/ Т ₃ (нг/ мл)	T ₄ (µg/dl)/ Т ₄ (мкг/ дл)	TSH (µIU/ml)/ ТТГ (мкМЕ/ мл)	Lpx (moles/ mg)/ Lpx (моль/мг)
Pearson's 'r'	0.072	0.549	0.357	0.217	0.049	0.190	0.236	0.113	-0.013	-0.071	-0.275	0.880	1
p value	0.47	0.00 **	0.00 **	0.02 *	0.62	0.05	0.01 *	0.260	0.898	0.47	0.00 **	0.00 **	-
(N=)	102	102	102	102	102	102	102	102	102	102	102	102	102

* (p<0.05) ** (p<0.001)

Note: WC – Waist circumference, SBP – Systolic blood pressure, DBP – Diastolic blood pressure, TAG -Triglyceride, LDL – Low density lipoprotein, FPG -Fasting plasma glucose, HDL – High density lipoprotein, HbA1c – Glycosylated hemoglobin, T₃- Tri iodothyronine, T₄ – Thyroxine, TSH – thyroid stimulating hormone, Lpx – Hormone Lipid peroxidation product.

Примечание: ОТ – окружность талии, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ТАГ-триглицерид, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, FPG – уровень глюкозы плазмы крови натощак, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, HbA1c – гликозилированный гемоглобин, T₃- трийодтиронин, T₄ – тироксин, ТТГ – тиреотропный гормон, Lpx – продукт перекисного окисления липидов гормона.

Significant positive association has been observed between TSH and Lpx in this study. CRP though positively associated with TSH does not reveal any statistical significance. Various other studies [30, 31] have reported that hypothyroidism associated oxidative stress is the consequence of both increased production of free radicals and reduced capacity of the anti-oxidative defense. In our study, T₄ but not T₃ revealed a significant

negative association with oxidative stress. Altered thyroid hormone levels are one of the physiological modulators of cellular oxidative stress due to their known effects on mitochondrial respiration [21].

A significant correlation between Lpx and waist circumference, systolic and diastolic blood pressure has been observed in this study (Table 3).

Table 3

Standardized regression coefficients of multiple linear regression of Lpx

Таблица 3

Коэффициенты стандартизованной регрессии множественной линейной регрессии Lpx

Model 1 ^/ Модель 1 ^			P value/Значение P
R square/R квадрат	Coefficient	0.8026	0.00
Adjusted Rsquare/ Скорректированный квадрат R		0.7986	0.00
Model parameter/ Параметр модели	Coefficient/ Коэффициент	Standardized beta coefficient/ Стандартизованный бета-коэффициент	P value
TSH (µIU/ml)/ ТТГ (мкМЕ/мл)	0.596	0.794	0.00 **
WC (in cm)/ОТ (в см)	0.083	0.188	0.00 **
Constant/ Постоянная	-3.18	-3.18	0.03 *

Note: ^ Lpx is the dependant variable and TSH and WC are the independent variables, * (p<0.05), ** (p<0.001), TSH- Thyroid stimulating Hormone, WC- Waist circumference.

Примечание: ^ Lpx – зависимая переменная, а ТТГ и WC – независимые переменные, *(p<0,05), **(p<0,001), TSH- тиреотропный гормон, ОТ – окружность талии.

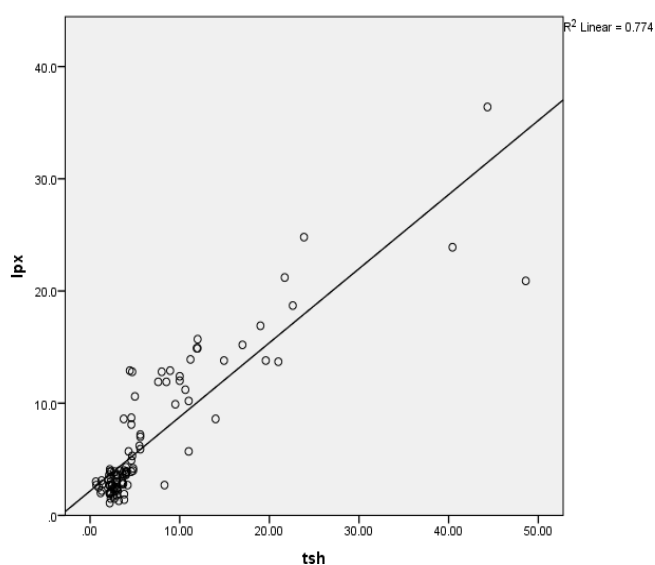


Fig. 1. The linear relationship between data of variable Lpx in Y axis and TSH in X axis in the form of a scatter plot.

Рис. 1. Линейная зависимость между данными переменной Lpx по оси Y и TSH по оси X в виде диаграммы разброса.

Oxidative stress ensues, when the storage capacity of the adipocytes is exceeded, resulting in its hypertrophy. Higher release of pro inflammatory cytokines such as IL-1, IL-6 and TNF- α generates a low grade inflammation which begins in the adipose tissue and eventually reaches the circulation and other organs [32, 33].

The systolic and diastolic blood pressure are positively correlated with biomarkers of oxidative stress and negatively correlated with the levels of antioxidants in the results obtained from several studies [34—36]. This fact is attributed to endothelial dysfunction caused by oxidative stress and inflammation, producing imbalance of vasoconstrictor and vasodilator products.

Conclusion

The hypothyroid patients have significant higher degree of oxidative stress compared to euthyroid patients. Since oxidative stress is associated with adverse cardiovascular events due to underlying metabolic syndrome, they are the candidates for preventive health intervention. Effective screening of the hypothyroid patients for obesity, hypertension, hyperglycemia and dyslipidemia will identify the metabolic syndrome in such patients. Early intervention in the form of lifestyle

modification, behavioral therapy, diet education and nutritional therapy should be implemented to prevent the future cardiovascular risk.

Study limitations

1. The present study was executed as a pilot study in a resource constrained set up (in a newly established medical college hospital's central laboratory). The assessment of biochemical parameters was restricted to the range and type of instruments available in the central lab of the biochemistry department. The assessment of free T3 and free T4 and the assessment of other biochemical parameters like apolipoprotein-B levels could have provided more strength to the study objectives and analysis but the same are not currently available for assay in the central lab.

2. The ethnicity of the study subjects in our study was predominantly tribal (more than 75 % of the participating study subjects were ethnically tribal and more than 50 % had legal status as Scheduled Tribes as per the official Scheduled Tribe list of the government of Odisha). However because of sensitivity of the issue and the hospital being a public funded health facility, exclusion of nontribal patients in the central lab where they were consecutively self-reporting was not legally possible.

3. The exclusion criteria were affected by self-reporting as the design of the study was as such. Home visits or validation of the previous medical records to independently verify the veracity of the exclusion criteria in each enrolled study subject was not logistically feasible within the limitation of the resources available to the authors.

4. The study, in as much the sample size was effectively limited by the un-anticipated turn of events following the outbreak of the COVID-19 pandemic.

References/Библиографический список

1. Pasupathi PP, Latha R. Free Radical Activity and Antioxidant Defense Mechanisms in Patients with Hypothyroidism. *Thyroid Sci* 2008;3(12):CLS1-6.
2. Nivedita N, Bobby Z, Abdoul H. Association of lipid risk factors with lipid peroxidation in hypothyroidism. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(5):674-679.
3. Santi A, Duarte MM, deMenezes CC, Loro VL. Association of Lipids with Oxidative Stress Biomarkers in Subclinical

- Hypothyroidism. *Int J Endocrinol* . 2012:Article ID 856359, doi:10.1155/2012/856359.
4. Turhan S, Sezer S, Erden G. et al. Plasma homocysteine concentrations and serum lipid profile as atherosclerotic risk factors in subclinical hypothyroidism. *Ann Saudi Med*. 2008;28(2):96–101.
 5. Hueston WJ. and Pearson WS. Subclinical hypothyroidism and the risk of hypercholesterolemia. *Annals Family Med*. 2004;2(4):351–355.
 6. Baskol G, Atmaca H, Tanriverdi F, Baskol M, Kocer M, Bayram F. Oxidative stress and enzymatic antioxidant status in patients with hypothyroidism before and after treatment. *Experi Clin Endocrinol Diab*. 2007;115(8):522–526.
 7. Torun AN, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk BO, Isbilen E, Tutuncu NB. Serum total antioxidant status and lipid peroxidation marker malondialdehyde levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Clin Endocrinol*. 2009;70(3):469–474.
 8. Messarah M, Boumendjel A, Chouabia A. et al. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. *Experi Toxicol Pathol*. 2010;62(3):301–310.
 9. Rizos CV, Elisaf MS, Liberopoulos EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:76–84.
 10. Wolffenbittel BHR, Wouters HJCM, Slagter SN. et al. Thyroid function and metabolic syndrome in the population based Life Lines cohort study. *BMC Endocrine Disorders*. 2017;17(1), p. 65.
 11. World Health Organization. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity*. Geneva: The Organization (WHO Technical Report Series, No. 894), 2000.
 12. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults 2001 Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 285:2486–2497.
 13. Efstathiadou Z, Bitsis S, Milionis HJ. et al. Lipid profile in subclinical hypothyroidism: is L-thyroxine substitution beneficial? *European J Endocrinol* . 2001;145(6):705–710.
 14. Yildirimkaya M, Zata MO, Yilmaz K, Kilinc C, Gundoğan MA, Kutluay T. Lipoprotein (a) concentration in subclinical hypothyroidism before and after levo-thyroxine therapy. *Endocrine J*. 1996;43(6):731–736.
 15. Miura S, Iitaka M, Yoshimura H. et al. Disturbed lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Internal Med*. 1994;33(7):413–417.
 16. Turhan S, Sezer S, Erden G. et al. Plasma homocysteine concentrations and serum lipid profile as atherosclerotic risk factors in subclinical hypothyroidism. *Annals Saudi Med*. 2008;28(2): 96–101.
 17. Lu L, Wang B, Shan Z. et al. The correlation between thyrotropin and dyslipidemia in a population-based study. *J Korean Med Sci*. 2011;26(2):243–249.
 18. Diekman T, Demacker PN, Kastelein JJ, Stalenhoef AF, Wiersinga WM. Increased oxidizability of low density lipoproteins in hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:1752-5.
 19. Olinescu R, Radaceanu V, Nita S, Lupeanu E. Age dependent variations of the plasma peroxides and total antioxidants in women with obesity and hypothyroidism. *Rom J Intern Med*. 1992;30:285-90.
 20. Aizawa K, Shoemaker JK, Overend TJ, Petrella RJ. Metabolic syndrome, endothelial function and lifestyle modification. *Diab Vasc Dis Res*. 2009;6:181-189.
 21. Bhimte B, Agrawal BK, Sharma VK, Chauhan SS. Oxidative stress status in hypothyroid patients. *Biomed Res*. 2012;23(2):286-288.
 22. Messarah M, Boumendjel A, Chouabia A. et al. Influence of thyroid dysfunction on liver lipid peroxidation and antioxidant status in experimental rats. *Experi Toxicol Pathol*. 2010;62(3):301–310.
 23. Nanda N, Bobby Z, Hamide A. Association of thyroid stimulating hormone and coronary lipid risk factors with lipid peroxidation in hypothyroidism. *Clinical Chem Lab Med*. 2008;46(5):674-679.
 24. Solanki A, Bansal S, Jindal S. et al. Relationship of serum thyroid stimulating hormone with body mass index in healthy adults. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013; 17(Suppl1):S167.
 25. Xu B, Yang H, Wang Z. et al. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in a Chinese community-based population of euthyroid people aged 40 years and older. *J Biomed Res*. 2016;30:476.
 26. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24:816–823.
 27. Van Guilder G.P., Hoetzer G.L., Greiner J.J., Stauffer B.L., Desouza CA. Influence of metabolic syndrome on biomarkers of oxidative stress and inflammation in obese adults. *Obesity (Silver Spring)*. 2006;14:2127–2131.
 28. Skalicky J, Muzakova V, Kandar R, Meloun M, Rousar T, Palicka V. Evaluation of oxidative stress and inflammation in obese adults with metabolic syndrome. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46: 499–505.
 29. Sa´nchez-Rodr´ıguez M, Mart´ınez-Cruz M, Correa-Mun´oz E, Mendoza-Nu´ñez V. Relationship between metabolic syndrome components and oxidative stress in elderly community-dwelling Mexicans. *Ann Nutr Metab*. 2010;56: 302–307.
 30. Yilmaz S, Ozan S, Benzer F, Canatan H. Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism. *Cell Biochem Funct*. 2003;21(4):325-330.
 31. Carmeli E, Bachar A, Barchad S, Morad M, Merrick J. Antioxidant status in the serum of persons with intellectual disability and hypothyroidism: A pilot study. *Res Development Disab*. 2008;29:431-438.
 32. Cotillard A, Poitou C, Torcivia A, Bouillot JL, Dietrich A, Klöting N, et al. Adipocyte size threshold matters: link with risk of type 2 diabetes and improved insulin resistance after gastric bypass. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(8):E1466-70.
 33. Skurk T, Alberti-Huber C, Herder C, Hauner H. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):1023-33.
 34. Hernanz R, Briones AM, Salaces M, Alonso MJ. New roles for old pathways? A circuitous relationship between reactive oxygen species and cyclo-oxygenase in hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 2014;126(2):111-21.
 35. Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB, Mori TA, Beilin LJ, Croft KD. Oxidative stress in human hypertension: association with antihypertensive treatment, gender, nutrition, and lifestyle. *Free Radic Biol Med*. 2004;36(2):226-32.
 36. Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6(3):456-80.

Corresponding author: S. Panda, Associate Professor, Department of Biochemistry, PRM Medical College, Baripada, Odisha, India. E-mail: dr.suchismitapanda17@gmail.com

S. Panda ORCID: 0000—0003—0034—1369

Dash Manoj K. ORCID:0000—0001—6771—126X

Thatoi Pravat K. ORCID:0000—0003—4407—5533

Dandapat J. ORCID:0000—0003—0928—1585

Rath B. ORCID:0000—0002—5232—4993

Ответственный за переписку: Панда С., доцент кафедры биохимии медицинского колледжа PRM, Барипада, Одиша, Индия. E-mail: dr.suchismitapanda17@gmail.com

Панда С. ORCID: 0000—0003—0034—1369

Манодж Даш К. ORCID: 0000—0001—6771—126X

Прават Татой К. ORCID: 0000—0003—4407—5533

Дандапат Дж. ORCID: 0000—0003—0928—1585

Рат Б. ORCID: 0000—0002—5232—4993



DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-66-72

CLINICAL CASE
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Giant Inguinoscrotal Hernia

A.V. Protasov^{1,2}, A.L. Kulakova¹, A.A. Dzhabiev¹, M.S.F. Mekhaeel¹

¹ Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russian Federation

² Clinical Hospital № 85, Moscow, Russian Federation

Abstract. The following article devoted to the case of surgical treatment of giant inguinoscrotal hernia of a patient which signed the informed consent to the processing of personal data with dimensions of hernial sac 400x330x306 mm, size of hernial gates 9x8x7cm, loops of the small intestine, mesentery, a large number of heterogeneous liquid up to 14.7 L were determined in the hernial sac. Left herniotomy was performed. Back wall plastic of the inguinal canal was performed according to Liechtenstein. Mesh implant was used for the plastic.

Key words: giant inguinoscrotal hernia, Liechtenstein herniotomy, back wall plastic, mesh implant

Author contributions. All authors were equally involved in writing of the manuscript.

Conflicts of interest statement. The authors declare no conflict of interest.

Received 15.07.2020. Accepted 11.11.2020.

For citation: Protasov AV, Kulakova AL, Dzhabiev AA, Mekhaeel MSF. Giant inguinoscrotal hernia. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):66–72. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-66-72

Гигантская пахово-мошоночная грыжа

А.В. Протасов^{1,2}, А.Л. Кулакова¹, А.А. Джабиев¹, М.Ш.Ф. Михаэль¹

¹ Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

² Клиническая больница № 85, г. Москва, Российская Федерация

Аннотация. В данной статье приведен случай хирургического лечения гигантской пахово-мошоночной грыжи с размерами грыжевого мешка 400*330*306 мм, размерами грыжевых ворот 9*8*7 см при информированном согласии пациента на обработку персональных данных. Содержимым грыжевого мешка были: петли тонкой кишки, ее брыжейка,

© Protasov A.V., Kulakova A.L., Dzhabiev A.A., Mekhaeel M.S.F., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

а также большое количество неоднородной жидкости в объеме 14.7 л. Больному выполнена левосторонняя герниотомия с пластикой задней стенки пахового канала по Лихтенштейну с использованием сетчатого имплантата.

Ключевые слова: гигантская пахово-мошоночная грыжа, герниотомия по Лихтенштейну, пластика задней стенки пахового канала, сетчатый имплантат

Вклад авторов. Все авторы были в равной степени вовлечены в написание статьи.

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось при отсутствии конфликта интересов.

Поступила 15.07.2020. Принята 11.11.2020

Для цитирования: Protasov A.V., Kulakova A.L., Dzhabiev A.A., Mekhael M.S.F. Giant inguinoscrotal hernia // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 1. С. 66–72. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-66-72

Introduction

The incidence of hernias is 50 cases on 10000 population. The operation rate is the following: in Russia up to 600000, in England above 80000, in the USA about 700000, in Europe about 1000000 [1, 2]. Inguinal localization of hernias is the most widespread [3, 4]. Inguinal hernioplasty can be performed in almost every medical facility having the department of general surgery. At the same time the applied surgical techniques often correspond not to the modern achievements of herniology but to the «settings» of a particular clinic. Currently, there is no common way of hernioplasty on large and giant inguino-scrotal hernias, they are still technically complicated and highly traumatic to perform. The recurrence rate in case of the latter reaches 70–80 % [5, 6].

Despite availability of the qualified surgical care, there are still extremely neglected cases of giant inguinoscrotal hernias and patients who were declined to be operated on even in rather huge medical facilities.

The following is an example of clinical observation and surgical treatment of giant inguinoscrotal hernia.

Patient D., 61, applied to FMBA CH № 85 Moscow, Russia, in March 2019, with complaints of a hernial protrusion in the inguinal region, a significant increase of the scrotum in size. Anamnesis

of the disease shows that the hernial protrusion in the inguinal region took place for 15 years and increased after physical strain. Episodes of incarceration were absent. Gradually the hernia increased in size, sank into the scrotum, reaching a giant size. It considerably reduced the patient's quality of life, he ceased moving independently, was unable to serve himself. He applied to the district and regional hospitals, but was declined of surgical treatment. The patient came to the clinic for consultation and was attended for further examination and surgical treatment.

The patient signed the informed consent to the processing of personal data (according to WMA Declaration of Helsinki- Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013).

On entering the hospital, the patient's condition was of moderate severity. Body temperature 37,0. Pale skin. The patient was hypodynamic, unable to get up on his own and unable to walk, hardly sat in bed. Vesicular respiration, absent rattles. Ps 72 beats per minute. Wet tongue. The abdomen was soft, painless, absent blow. Urination free, painless.

Attention was drawn to the significant increase of the scrotum in size up to 50 cm in diameter due to hernial contents and water fluid, marked trophic skin disorders of the scrotum (presence of a trophic ulcer 4.0x5.0 cm) (Fig.1, 2).



Fig. 1. Appearance of hernia at horizontal position of the patient

Рис. 1. Внешний вид грыжи при горизонтальном положении пациента



Fig. 2. Appearance of a hernia in the sitting position of the patient

Рис. 2. Внешний вид грыжи при сидячем положении пациента

In the blood clinical analysis, anemia with a hemoglobin level of 68 g / l, a moderate leukocytosis of $10.3 \times 10^9 / L$ was noted; increased ESR up to 69 mm / h. Biochemical indicators: reduction of iron content to 3.7 $\mu\text{mol} / l$ with $\text{OVCS} 47.9 \mu\text{mol} / l$, hypokalemia $K^+ 3.9 \text{ mM} / l$.

The patient underwent computer tomography of the pelvic organs, in which inguinoscrotal hernia

with dimensions of hernial sac 400x330x306 mm was revealed. The size of the hernial gates was 9x8x7cm. In the hernial sac, the loops of the small intestine, the mesentery, and a large number of non-uniform liquids up to 14.7 L were determined (Figures 3, 4).

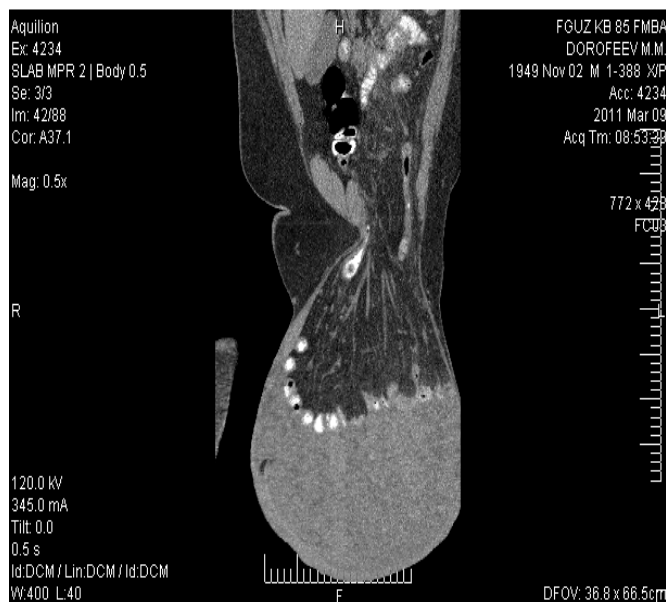


Fig. 3. CT of pelvic organs, frontal section

Рис. 3. КТ органов малого таза, фронтальный срез

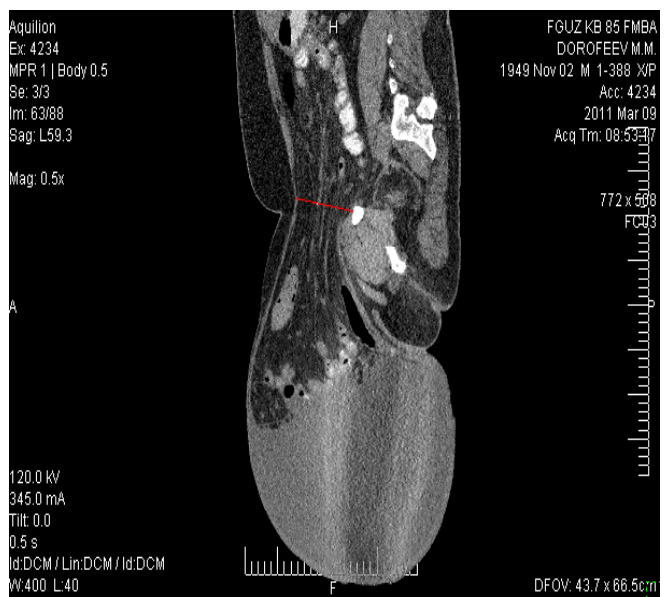


Fig. 4. CT of pelvic organs, sagittal section, red line shows hernial gates

Рис. 4. КТ органов малого таза, сагиттальный срез, красной линией показаны грыжевые ворота

On admission, the patient's scrotum was drained, 15 liters of transparent serous fluid were evacuated.

From the concomitant pathology, the patient was presented with: erosive gastritis, acute duodenal bulb ulcers (according to EGDS), cholelithiasis (according to ultrasound of the abdominal cavity), diverticulosis of the colon, polyps of the sigmoid colon (according to the data of the colonoscopy). The patient was examined by the function of external respiration, according to which there was a moderate decrease in the ventilation function of the lungs due to the obstructive type.

In preoperative preparation, the patient underwent infusion therapy at a volume of 2.0 liters per day, transfusion of FFP, erythrocyte mass, polyglucin, iron therapy (sorbifer w / m), complex antiulcer therapy (parietet, de-nol), antibacterial therapy Ceftriaxone 2.0, gentamicin 0.08 w / m). Under background therapy, the patient's blood levels were normalized (potassium level was 4.0 mmol / l, iron was 7.5 μ mol / l, leukocytes were 8.3×10^9 / L), but moderate anemia with a hemoglobin level of 88 g / l, fever up to 38, 0–38,5 in the evening and 37,0 C in the morning staid.

In 2 weeks after the admission (25.03.19) the patient was operated. By the first step left-side herniotomy was performed. The aponeurosis of the external oblique muscle was dissected (Figure 5). The hernial sac isolated, opened. The dimensions of the hernial sac were 40x30 cm. In the hernial sac, up to 1 liter of clear liquid, it contained the entire small intestine with mesentery, transverse colon with large omentum, and part of the descending intestine (Figures 6, 7).

Resection of large omentum was performed, after which the contents of the hernial sac were put back into the abdominal cavity (Figure 8). Under revision cicatricial changes of the wall of hernial sac and shells of spermatic cord were revealed; to perform a more reliable plastic, decision to resect the left spermatic cord and to remove the left testicle along with the hernial sac was made. The next step was the continuous Vicryl suture thread to restore the integrity of the internal oblique muscle and transverse fascia (Fig. 9).

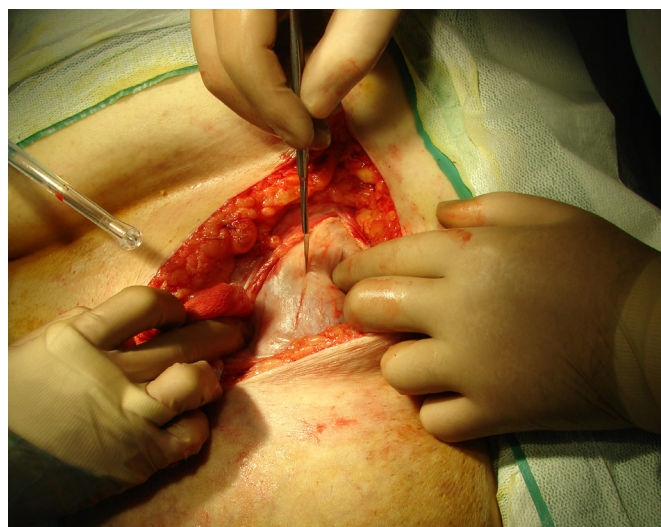


Fig. 5. Access. Skin, hypodermic fat in projection of the inguinal channel is cut

Рис. 5. Доступ. Рассечена кожа, подкожная клетчатка в проекции пахового канала

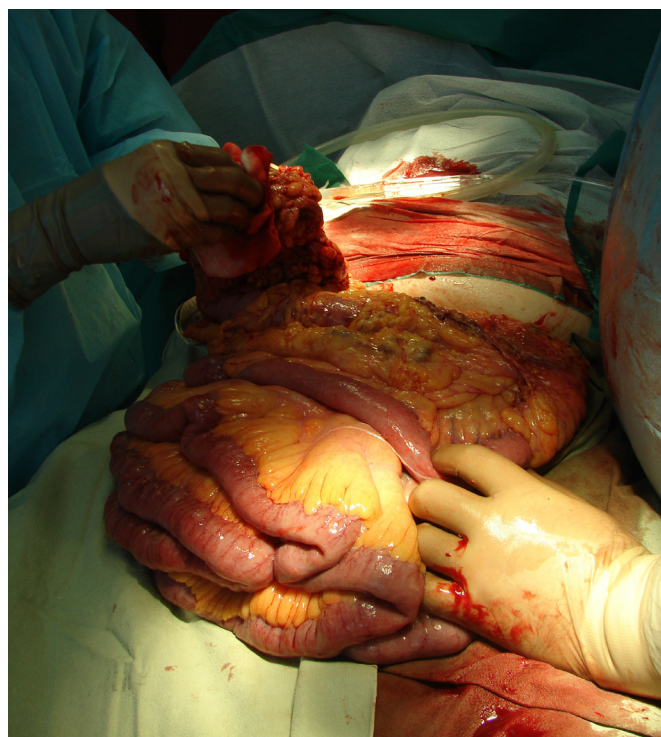


Fig. 6. Contents of the hernial sac: small intestine loops with mesentery, transverse colon with large omentum, part of the descending intestine.

Рис. 6. Содержимое грыжевого мешка: петли тонкой кишки с брыжейкой, поперечная ободочная кишка с большим сальником, часть нисходящей кишки.



Fig. 7. Isolated hernial sac

Рис. 7. Грыжевой мешок выделен до шейки

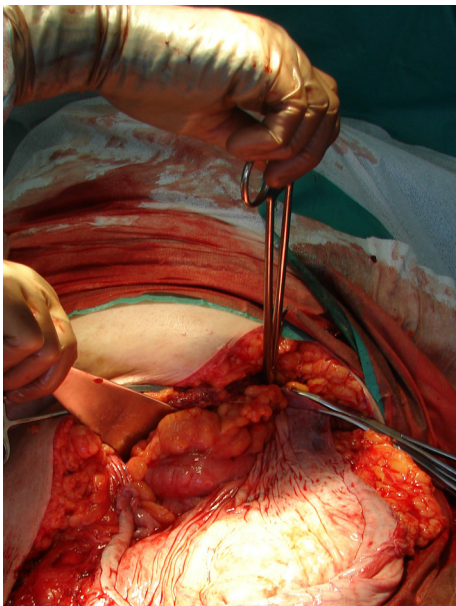


Fig. 8. The contents of the hernial sac inserted into the abdominal cavity (hernial gates 9x8 cm)

Рис. 8. Содержимое грыжевого мешка вправлено в брюшную полость (грыжевые ворота 9x8см)

The back wall plastic of the inguinal canal was performed according to the Liechtenstein technique. As

allomaterial a mesh implant of Covidien Parietene with dimensions of 20x20 cm. had been used. The implant was fixed with nodular sutures to the Cooper ligament in the region of the pubic tubercle, the edge of the internal oblique abdominal muscle, the Poupart's ligament. Then the integrity of the aponeurosis of the external oblique muscle was restored above the implant edge-to-edge (Figure 10).

Considering the trophic changes and the presence of skin infiltration on the left half of the scrotum, the latter was resected. The next step was the plastic of the scrotum. The operation was completed by draining the cavity of the scrotum and subcutaneous tissue in the area of the operation wound (Figure 11, 12).

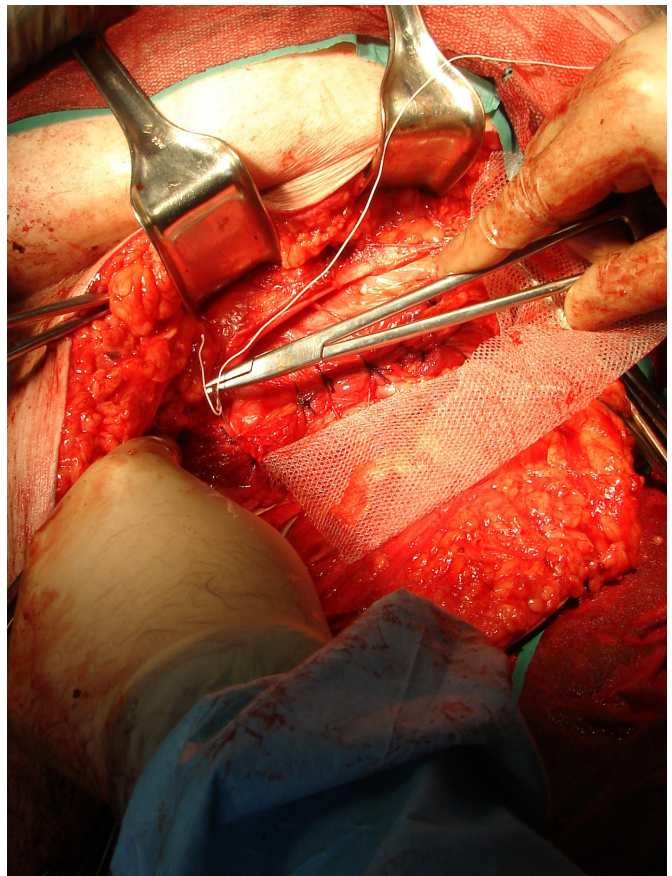


Fig.9. The integrity of the internal oblique muscle and transverse fascia had been restored; the implant in subaponeurotic space

Рис. 9. Восстановлена целостность внутренней косой мышцы и поперечной фасции; имплантат в подапоневротическом пространстве

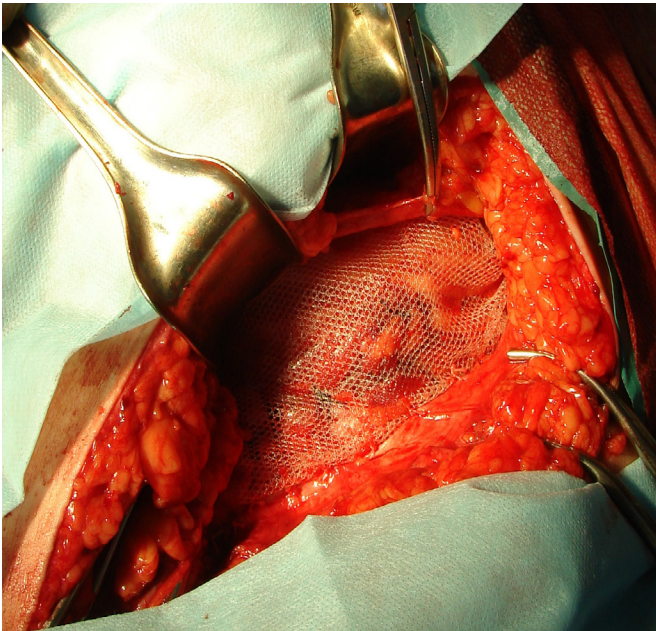


Fig. 10. The implant fixed to the structures of the inguinal canal

Рис. 10. Имплантат фиксирован к структурам пахового канала

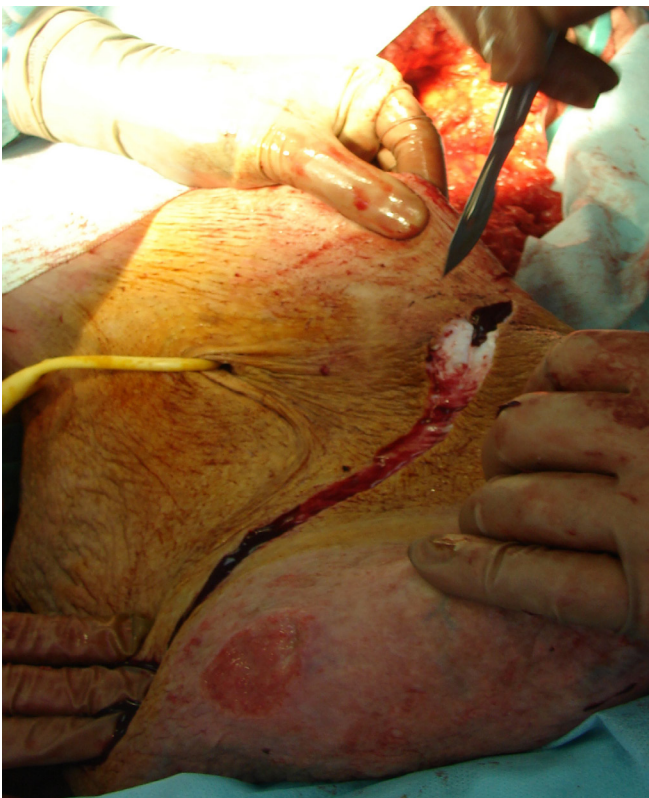


Fig. 11. Resection of the left half of the scrotum.

Рис. 11. Резекция кожи левой половины мошонки.

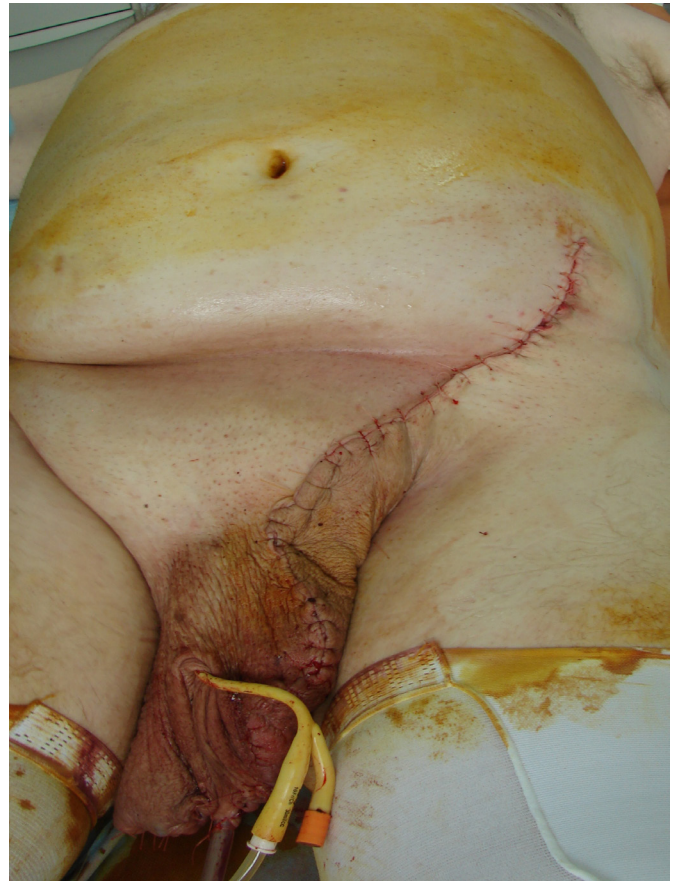


Fig. 12. Drainage of the scrotum cavity, operation wound; patient after surgery

Рис. 12. Дренажирование полости мошонки, операционной раны; вид пациента после завершения операции

In the postoperative period, continued infusion therapy for 3 days, antibiotic therapy, anesthesia with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs took place. Lessons were held on respiratory gymnastics and physiotherapy exercises. The patient on the 4th day after the operation independently got up, moved around the ward and the department. The surgical wound healed by primary tension, the sutures were removed on the 9th day. Analgesics were canceled on the 5th day after the operation. Infectious and other complications in the postoperative period from the wound were absent. There was a moderate swelling of the skin of the scrotum. The patient in a satisfactory condition was discharged from the hospital on the 10th day after the operation (Figure 13).



Fig. 13. Patient on the 6th day after surgery

Рис. 13. Пациент на 6-е сутки после операции

For dynamic control the patient arrived to the clinic in 4 months after operation. The condition was satisfactory; there were no complaints on health. He moved independently, noted weight reduction on 10 kg. Dyspnoea remained up to 20–22 per minute. In the general blood analysis, the stabilized hemoglobin was marked, there was no changes in the blood formula. On examination: the outer inguinal ring hardly passed the finger, the mobility of the back wall of the inguinal canal was practically absent on a coughing thrust.

Therefore, that observation showed correctly chosen tactics of maintaining the patient with giant inguino-scrotal hernia, with full preoperative diagnosis and correction of the concomitant pathology that led to the subsequent successful treatment of the patient and restoration the quality of his life [7]. The patient was suggested to come for examination 1 year after the operation.

Corresponding author: Kulakova Anna Leonidovna, MD, assistant of the Department of Operative Surgery and Clinical Anatomy by I.D. Kirpatovsky, RUDN University, Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, 117198, Russia, Moscow, Miklukho-Maklaya street, 8. E-mail: Sable@ro.ru

Protasov A.V. – ORCID: 0000-0001-5439-9262
Kulakova A.L. – ORCID: 0000-0003-4480-2139
Dzhabiev A.A. – ORCID: 0000-0002-1535-8051
Mekhael M.S.F. – ORCID: 0000-0002-0381-3379

Ответственный за переписку: Кулакова Анна Леонидовна, ассистент кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии им. И.Д. Кирпатовского, РУДН, Медицинский институт, 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 8. E-mail: Sable@ro.ru

Протасов А.В. SPIN-код: 3126-7423; ORCID: 0000-0001-5439-9262
Кулакова А.Л. SPIN-код: 5783-4988; ORCID: 0000-0003-4480-2139
Джабиев А.А. SPIN-код: 3028-7119; ORCID: 0000-0002-1535-8051
Михаэль М.Ш.Ф. ORCID: 0000-0002-0381-3379

References

1. Kozlov IZ, Androsova TP. Mistakes and dangers in diagnostics and treatment of patients with the restrained stomach hernias. *Surgery*. 1975;6:106-110. (In Russ).
2. Jenkins JT, O'Dwyer PJ. Inguinal hernias. *BMJ*. 2008;336:269-272.
3. Fyodorov VD., Adamyan AA, Gogiya VSh. Evolution of treatment of inguinal hernias. *Surgery*. 2000;3:51-53. (In Russ).
4. Protasov AV, Bogdanov DU, Magomadov RH. Practical aspects of the modern hernioplastics. *Rusaki*. Moscow. 2011. 207 p.
5. Timoshin AD, Yurasov AV, Shestakov AL, et al. The modern techniques of surgical treatment of inguinal hernias. *Annals of the Russian Scientific Center for Surgery RAMS. Annual scientific publication, no. 12, p. 52-58 Russian Academy of Medical Science*. 2003. 28 p. (In Russ).
6. Kald A, Fridsten S, Nordin P, Nilsson E. Outcome of repair of bilateral groin hernias: a prospective evaluation of 1,487 patients. *Eur J Surg*. 2002;3:150-153.
7. Protasov AV, Bogdanov DU, Shukhtin NU, et al. Technical features of realization of a hernioplasty with various implants. *Endoscopic surgery*. 2011;1:35–38. (In Russ).

Библиографический список

1. Козлов И.З., Андросова Т.П. Ошибки и опасности в диагностике и лечении больных с ущемленными грыжами живота // *Хирургия*. 1975. № 6. С.106-110.
2. John T. Jenkins, Patrick J. O'Dwyer. Inguinal hernias. *BMJ*. 2008. № 336. Р. 269-272.
3. Фёдоров В.Д., Адамян А.А., Гогия В.Ш. Эволюция лечения паховых грыж // *Хирургия*. 2000. №3. С.51-53.
4. Протасов А.В., Богданов Д.Ю., Магомадов Р.Х. Практические аспекты современных герниопластик // *Русски*. Москва. 2011. 207 с.
5. Тимошин А.Д., Юрасов А.В., Шестаков А.Л., Федоров А.Д. Современные методики хирургического лечения паховых грыж // *Анналы Российского научного центра хирургии РАМН*. 2003. С. 28.
6. Kald A, Fridsten S, Nordin P, Nilsson E. Outcome of repair of bilateral groin hernias: a prospective evaluation of 1,487 patients. *Eur J Surg*. 2002. № 3. Р. 150-153.
7. Протасов А.В., Богданов Д.Ю., Шухтин Н.Ю. и др. Технические особенности выполнения герниопластики с различными имплантатами // *Эндоскопическая хирургия*. 2011. № 1. С. 35 – 38.

DOI: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-73-79

НАУЧНАЯ СТАТЬЯ
RESEARCH ARTICLE

Анализ воздействия кофеина и диоксидина на биохимические показатели крови мышей

Н.А. Дурнова, А.С. Шереметьева, А.Ю. Каретникова

Саратовский государственный медицинский университет
им. В.И. Разумовского, г. Саратов, Российская Федерация

Аннотация. *Актуальность.* В связи с широким употреблением кофеина важным вопросом является изучение его взаимодействия с веществами, способными проявлять токсический эффект. Цель исследования – оценка степени воздействия кофеина и диоксидина на биохимические показатели крови мышей в тесте вынужденного плавания. *Материалы и методы.* Исследования были проведены на 6 группах мышей-самцов: контрольной и пяти опытных. Животным группы контроля в течение 15-ти дней эксперимента вводили физиологический раствор, а опытным – кофеин в дозе 40 мг/кг или 100 мг/кг (1 и 2), диоксидин в количестве 200 мг/кг (3) и сочетано кофеин и диоксидин (4 и 5). Из биохимических показателей определяли содержание глюкозы, холестерина, мочевины, креатинина, активности аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз. *Результаты.* Введение кофеина в дозе 40 мг/кг приводило к снижению уровня глюкозы ниже нормы и увеличению концентрации холестерина и мочевины. Применение кофеина в дозе 100 мг/кг вызывало снижение уровня глюкозы ниже нормы и увеличение концентрации мочевины. При введении диоксидина в дозе 200 мг/кг было отмечено увеличение уровня глюкозы, холестерина, мочевины, а также активности АСТ и АЛТ. Совместное использование кофеина и диоксидина к 15-м суткам приводило к 100 % смертности экспериментальных животных. *Выводы.* Результаты проведенного эксперимента свидетельствуют о том, что введение кофеина в дозе 40 мг/кг и 100 мг/кг приводит к увеличению большинства измеряемых показателей относительно контрольных величин, но они не выходят за пределы нормальных значений, однако при этом отмечено снижение уровня глюкозы. Указанные изменения показателей обусловлены преобладанием катаболических процессов над анаболическими. У животных, получавших диоксидин, установлено значительное увеличение концентрации метаболитов и активности ферментов крови, особенно был отмечен рост АСТ и АЛТ, что свидетельствует о преимущественном поражении кардиомиоцитов. Смертность опытных групп, получавших совместно кофеин и диоксидин, к последним суткам эксперимента обусловлена действием чрезмерного стрессового фактора, приводящего к истощению адаптационных возможностей организма и гибели экспериментальных животных.

Ключевые слова: кофеин, диоксидин, биохимические показатели, тест Порсолта

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Н.А. Дурнова, А.С. Шереметьева, А.Ю. Каретникова; проведение эксперимента и получение данных – А.С. Шереметьева, А.Ю. Каретникова; обработка данных и написание статьи – Н.А. Дурнова, А.С. Шереметьева, А.Ю. Каретникова; анализ и интерпретация результатов – Н.А. Дурнова, А.С. Шереметьева, А.Ю. Каретникова; утверждение рукописи для публикации – Н.А. Дурнова.

© Дурнова Н.А., Шереметьева А.С., Каретникова А.Ю., 2021



This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Заявление о конфликте интересов. Авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Поступила 20.09.2020. Принята 11.11.2020.

Для цитирования: Дурнова Н.А., Шереметьева А.С., Каретникова А.Ю. Анализ воздействия кофеина и диоксидина на биохимические показатели крови мышей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2021. Т. 25. № 1. С. 73–79. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-73-79

Analysis of the effects of caffeine and dioxidine on biochemical indicators of blood in mouse

N.A. Durnova, A.S. Sheremetyeva, A.Yu. Karetnikova

Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky,
Saratov, Russian Federation

Annotation. Relevance. In connection with the widespread use of caffeine, an important issue is the study of its interaction with substances that can exhibit toxic effects. **Objective.** The aim of the study is to assess the degree of influence of caffeine and dioxidine on the biochemical parameters of blood in mice in the forced swimming test. **Materials and methods.** The studies were carried out on 6 groups of male mice: control and five experimental. During 15 days of the experiment, the animals of the control group were injected with physiological saline, and the experimental animals were injected with caffeine at a dose of 40 mg/kg or 100 mg/kg (1 and 2), dioxidine in an amount of 200 mg/kg (3), and caffeine was combined and dioxidine (4 and 5). Biochemical parameters were used to determine the content of glucose, cholesterol, urea, creatinine, the activity of aspartic and alanine aminotransferases. **Results.** The introduction of caffeine at a dose of 40 mg/kg led to a decrease in glucose levels below normal and an increase in cholesterol and urea concentrations. The use of caffeine at a dose of 100 mg/kg caused a decrease in glucose levels below normal and an increase in urea concentration. With the introduction of dioxidine at a dose of 200 mg/kg, an increase in the level of glucose, cholesterol, urea, as well as the activity of AST and ALT was taken. The combined use of caffeine and dioxidine by the 15th day led to 100 % mortality in experimental animals. **Conclusions.** The results of the experiment indicate that the introduction of caffeine at a dose of 40 mg/kg and 100 mg/kg leads to an increase in most of the measured parameters relative to the control values, but they do not go beyond normal values, however, a decrease in glucose levels is noted. These changes in indicators are due to the predominance of catabolic processes over anabolic ones. In animals treated with dioxidine, a significant increase in the concentration of metabolites and the activity of blood enzymes was found, especially an increase in AST and ALT was noted, which indicates a predominant lesion of cardiomyocytes. The mortality rate of the experimental groups receiving caffeine and dioxidine together by the last day of the experiment is due to the action of an excessive stress factor leading to the depletion of the adaptive capabilities of the organism and the death of experimental animals.

Key words: caffeine, dioxidine, biochemical parameter, Porsolt's test

Author contributions: concept and design of the study – N.A. Durnova, A.S. Sheremetyeva, A.Yu. Karetnikova; experiment and data acquisition – A.S. Sheremetyeva, A.Yu. Karetnikova; data processing and article writing – N.A. Durnova, A.S. Sheremetyeva, A.Yu. Karetnikova; analysis and interpretation of results – N.A. Durnova, A.S. Sheremetyeva, A.Yu. Karetnikova; approval of the manuscript for publication – N.A. Durnova.

Conflict of interest statement. The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Received 20.09.2020. Accepted 11.11.2020.

For citation: Durnova NA, Sheremetyeva AS, Karetnikova AYU. Analysis of the effects of caffeine and dioxidine on biochemical indicators of blood in mouse. *RUDN Journal of Medicine*. 2021;25(1):73–79. doi: 10.22363/2313-0245-2021-25-1-73-79

Введение

В официальной медицине кофеин применяется как средство, оказывающее психостимулирующий и analeptический эффекты. Помимо широкой распространенности в качестве лекарственного средства, он присутствует во многих продуктах питания и кофеинсодержащих напитках [1]. Применение кофеина в качестве психомоторного стимулятора, главным образом, основано на его способности повышать концентрацию внимания, снижать потребность организма во сне, снимать чувство усталости, а также улучшать физическую работоспособность [2]. Кофе и продукты, содержащие кофеин, влияют на сердечно-сосудистую систему, оказывая положительный инотропный и хронотропный эффекты. При нарушениях мозгового кровообращения его применение оказывает сосудорасширяющее действие [3, 4]. Кофеин оказывает значительное воздействие на центральную нервную систему, стимулирует двигательную активность и вызывает анксиогенные свойства. Кроме того, он оказывает не только психостимулирующее действие, но и analeptическое – активизирует сосудодвигательный и дыхательный центры продолговатого мозга [5].

В связи с широким употреблением кофеинсодержащих продуктов [6] важным вопросом является взаимодействие кофеина с веществами, способными проявлять токсический эффект [7]. В частности, эффекты одновременного введения в организм кофеина и диоксидина на биохимические показатели крови недостаточно изучены.

Цель исследования: оценка степени воздействия кофеина и диоксидина на биохимические показатели крови мышей в тесте вынужденного плавания.

Материалы и методы

Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной Медицинской Ассоциации о гуманном отношении к животным (2000), Женевской конвенцией (1996)

и с одобрения этического комитета Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского (протокол № 3 от 06.11.2018).

Для эксперимента было взято 36 мышей: беспородные самцы возрастом 7–8 недель и массой 35 ± 5 грамм, содержащиеся в условиях вивария с нормальным температурным и световым режимом. Животные были разделены случайным образом на 6 групп, которым на протяжении 15-ти дней исследования вводили следующие вещества: внутрижелудочно кофеин в дозе 40 мг/кг (1-я опытная), кофеин в дозе 100 мг/кг (2-я опытная), внутрибрюшинно диоксидин в дозе 200 мг/кг (3-я опытная), совместно кофеин в дозе 40 мг/кг или 100 мг/кг и диоксидин в дозе 200 мг/кг (4-я и 5-я опытные группы соответственно). Животные группы контроля получали эквивалентное количество физиологического раствора внутрибрюшинно.

Для изучения одного из эндофенотипов депрессии (поведения отчаяния) использовали тест принудительного плавания Порсолта [9, 10]. Животных из эксперимента выводили на 15-й день, проводя декапитацию под эфирным наркозом. Далее выполняли забор крови для получения плазмы, которую в дальнейшем подвергали фотометрическому анализу на полуавтоматическом анализаторе «Vitalon-400» с использованием стандартных наборов реактивов («Vital Diagnostics Spb»).

Для оценки изменений метаболических показателей гомеостаза определяли содержание глюкозы, холестерина, мочевины, креатинина, аспарагиновой и аланиновой аминотрансфераз (АСТ, АЛТ).

Анализ полученных результатов проводился на основе программы «STATISTICA 10» (StatSoft®, США) и включал в себя использование непараметрической сравнительной статистики (U-критерия Манна–Уитни). Уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Для каждого показателя вычисляли медиану (Me), 25-й и 75-й процентиля признаков (Q1; Q3).

Результаты и обсуждение

В результате проведенного эксперимента было установлено, что после введения кофеина и диокси-

дина наблюдаются изменения в биохимических показателях крови животных, которые зависят от дозы вводимых веществ и продолжительности проведения эксперимента (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические показатели крови мышей на фоне введения кофеина и диоксида

Table 1

Biochemical parameters of mice blood against the background of administration of caffeine and dioxidine

Показатели/ Indicators	Группы животных/Animal groups			
	Контроль/ Control	Первая опытная (Кофеин 40 мг/кг)/ The first experimental (Caffeine 40 mg/kg)	Вторая опытная (Кофеин 100 мг/кг)/ Second experimental (Caffeine 100 mg/kg)	Третья опытная (Диоксидин 200 мг/кг)/ The third experimental (Dioxidine 200 mg/kg)
Глюкоза (ммоль/л)/ Glucose (mmol/l)	5,87 (3,73; 7,42)	3,62 (2,58; 5,11) $p_1=0,004$	3,30 (1,94; 3,40) $p_1<0,001$ $p_2=0,230$	7,21 (5,91; 7,87) $p_1=0,027$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Холестерин (ммоль/л)/ Cholesterol (mmol/l)	0,57 (0,36; 0,61)	0,70 (0,65; 0,73) $p_1=0,014$	0,61 (0,47; 0,68) $p_1=0,476$ $p_2=0,034$	0,90 (0,43; 1,02) $p_1=0,018$ $p_2=0,169$ $p_3=0,069$
Мочевина (ммоль/л)/ Urea (mmol/l)	3,07 (2,67; 3,50)	5,28 (4,77; 5,39) $p_1=0,009$	4,21 (3,56; 4,98) $p_1=0,036$ $p_2=0,015$	5,42 (4,54; 6,04) $p_1=0,004$ $p_2=0,969$ $p_3=0,039$
АЛТ (ЕД/л)/ ALT (U/L)	47,36 (30,76; 49,89)	48,12 (42,86; 57,29) $p_1=0,305$	51,51 (38,89; 63,23) $p_1=0,005$ $p_2=0,329$	53,40 (50,2; 58,04) $p_1=0,019$ $p_2=0,131$ $p_3=0,480$
АСТ (ЕД/л)/ AST (U/L)	225,5 (159,75; 274,25)	182,36 (178,7; 211,34) $p_1=0,341$	233,11 (213,62; 265,59) $p_1<0,001$ $p_2=0,032$	346,5 (331,25; 367,0) $p_1<0,001$ $p_2<0,001$ $p_3<0,001$
Креатинин (мкмоль/л)/ Creatinine (μ mol/l)	74,36 (45,94; 93,75)	59,6 (52,77; 71,1) $p_1=0,412$	76,3 (56,7; 97,48) $p_1=0,266$ $p_2=0,305$	209,45 (74,94; 215,63) $p_1=0,009$ $p_2=0,005$ $p_3=0,027$

Примечания: в каждом случае приведены медиана, верхний и нижний квартили; p_1 – по сравнению с контрольной группой, p_2 – по сравнению с первой опытной группой, p_3 – по сравнению со второй опытной группой.

Notes: median, upper and lower quartiles are given in each case; p_1 – compared with the control group, p_2 – compared with the first experimental group, p_3 – compared with the second experimental group.

Ранее было показано разнонаправленное дозозависимое действие кофеин-бензоата натрия на активность лизосомных ферментов печени [11]. Так, доза 2,5 мг/кг приводила к уменьшению скорости развития и глубины гипотермии крыс в процессе охлаждения и оказывала стабилизирующее действие на мембраны лизосом печени, а доза 25 мг/кг в меньшей степени повышала способность животных поддерживать температуру тела в условиях охлаждения и практически не оказывала стабилизирующего действия на мембраны лизосом.

В первой опытной группе мышей, которые получали внутрижелудочно кофеин в дозе 40 мг/кг, наблюдались следующие изменения по сравнению с контролем: уровень глюкозы уменьшался на 38,3 %, и этот показатель был ниже нормы; концентрации холестерина и мочевины увеличивались на 22,8 % и 71,9 % соответственно, но оставались в пределах нормы (табл. 1). Вероятно, это может свидетельствовать об усилении катаболических процессов под влиянием кофеина в указанной дозе. Содержание креатинина и активность аминотрансфераз статистически значимо не изменялись. Ранее было установлено, что введение кофеина в дозе 40 мг/кг оказывало антидепрессивный эффект [12].

Показатели крови у мышей второй опытной группы, получавшей кофеин в дозе 100 мг/кг, также отличались от показателей контроля. Отмечалось достоверное снижение уровня глюкозы на 43,8 %, и этот показатель был ниже нормы. Концентрация мочевины увеличивалась на 37,1 %, но не превышала нормальных показателей. Установлено незначительное повышение уровня трансаминаз (АЛТ на 8,8 %, АСТ на 3,37 %) по сравнению с контрольной группой, но показатели не выходили за границы нормы (табл. 1). Вероятно, как и в случае с первой опытной группой, это можно объяснить преобладанием в тканях катаболических реакций над анаболическими. По содержанию холестерина и креатинина статистически значимых изменений выявлено не было. Ранее показан незначительный стимулирующий эффект при однократном введении кофеина в дозе 100 мг/кг [12].

У всех животных, получавших только кофеин, наблюдалось снижение уровня глюкозы ниже нормы

(табл. 1), значения остальных показателей оставались в пределах нормы. Но у животных второй опытной группы по сравнению с первой наблюдалось достоверное снижение уровня мочевины на 20,3 %, увеличение концентрации креатинина и уровня АСТ на 28 % и 27,8 % соответственно.

У третьей опытной группы животных, которым вводили внутрибрюшинно диоксидин 200 мг/кг, наблюдалось значительное увеличение концентрации метаболитов и активности ферментов крови (табл. 1). Уровень глюкозы, холестерина и мочевины достоверно увеличивался на 22,8 %, 57,8 % и 76,5 % соответственно относительно контроля, но показатели холестерина и мочевины оставались в пределах нормы. По сравнению с контрольной группой мышей статистически значимо увеличивалась активность аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (на 53,7 % и 12,8 % соответственно), которые обладают органоспецифичностью и могут служить маркером повреждения гепатоцитов или кардиомиоцитов. Повышение АСТ при одновременном росте АСТ и АЛТ, выходящие за пределы нормальных значений (коэффициент Ритиса больше 2) свидетельствует о преимущественном поражении кардиомиоцитов. В нашем исследовании коэффициент Ритиса составил 6,49.

При сравнении биохимических показателей третьей опытной группы с животными, получавшими кофеин 40 мг/кг и 100 мг/кг, установлено статистически значимое превышение уровня глюкозы более чем в 2 раза. Статистически значимых изменений в уровне мочевины по сравнению с первой опытной группой отмечено не было, но по отношению ко второй данный показатель достоверно увеличивался на 28,7 %. Содержание АСТ статистически значимо превышало значение этого показателя у опытных групп, которым вводили кофеин, на 90 % и 48,6 %, а уровень АЛТ по отношению к ним увеличивался недостоверно.

У четвертой и пятой опытных групп при совместном введении кофеина (в дозе 40 мг/кг или 100 мг/кг) и диоксидина (в дозе 200 мг/кг) соответственно к 15-м суткам наблюдалась 100 % смертность животных, что, вероятно, может быть связано с действием чрезмерного по силе, длительности или

кратности воздействия патогенного раздражителя, приводящее к истощению адаптационных возможностей организма и гибели экспериментальных животных.

Выводы

При сравнении с контрольной группой мышей установлено:

— внутрижелудочное введение кофеина в дозе 40 мг/кг приводило к снижению уровня глюкозы ниже нормы и увеличению концентрации холестерина и мочевины, которые оставались в пределах нормы. Содержание креатинина и активность аминотрансфераз статистически значимо не изменялись;

— внутрижелудочное введение кофеина в дозе 100 мг/кг приводило к снижению уровня глюкозы ниже нормы и увеличению концентрации мочевины, но в пределах нормальных значений. Содержание холестерина и креатинина статистически значимо не изменялись;

— внутрибрюшинное введение диоксида в дозе 200 мг/кг приводило к увеличению уровня глюкозы, холестерина, мочевины, а также увеличению активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, при этом показатели холестерина и мочевины оставались в пределах нормы;

— совместное введение кофеина (в дозе 40 мг/кг или 100 мг/кг) и диоксида (в дозе 200 мг/кг) соответственно к 15-м суткам приводило к 100 % смертности экспериментальных животных.

Библиографический список

1. Reyes C.M., Cornelis M.C. Caffeine in the Diet: Country-Level Consumption and Guidelines // *Nutrients*. 2018. Vol. 10. № 11. P. 1772. doi: 10.3390/nu10111772
2. Ferre S. Mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine: implications for substance use disorders // *Psychopharmacology*. 2016. Vol. 233. № 10. P. 1963-1979. doi: 10.1007/s00213-016-4212-2
3. Jovel C.E., Mejia F.S. Caffeine and headache: specific remarks // *Neurologia*. 2017. Vol. 32. № 6. P. 394-398. doi: 10.1016/j.nrl.2014.12.016
4. Козачук И.В. Влияние кофеина на церебральное кровообращение // Вестник российских университетов. Математика. 2010. Т. 15. № 1. С. 48-50.
5. Fulton J.L., Dinas P.C., Carrillo A.E., Edsall J.R., Ryan E.J., Ryan E.J. Impact of Genetic Variability on Physiological Re-

sponses to Caffeine in Humans: A Systematic Review // *Nutrients*. 2018. Vol. 10. № 10. P. 1373. doi: 10.3390/nu10101373

6. Калинин А.Я. Кофеин-друг или враг? // Компетентность. 2014. Т. 9. № 120-121. С. 43.
7. Верная О.И., Шабатин В.П., Шабатина Т.И., Хватов Д.И., Семенов А.М., Юдина Т.П. и др. Криохимическая модификация диоксида, его активность и токсичность // Журнал физической химии. 2017. Т. 91. № 2. С. 230-233. doi: 10.7868/S0044453717020339
8. Дурнев А.Д., Кулакова А.В., Жанатаев А.К., Оганесянц Л.А. Оценка цитогенетической и мутаген-модифицирующей активности кофеина в клетках костного мозга мышей // Гигиена и санитария. 2015. Т. 94. № 3. С. 106-110.
9. Гарибова Т.Л., Крайнева В.А., Воронина Т.А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии // Фармакокинетика и фармакодинамика. 2017. № 3. С. 14-19.
10. Porsolt R.D., Bertin A., Blavet N., Deniel M., Jalfre M. Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity // *European Journal of Pharmacology*. 1979. Vol. 57. № 2-3. P. 201-210.
11. Северина Т.Г. Влияние кофеин-бензоата натрия на активность лизосомных ферментов печени и устойчивость крыс к острой иммерсионной гипотермии // Военная медицина. 2009. № 2. Т. 51. С. 110-114.
12. Дурнова Н.А., Каретникова А.Ю., Исаев Д.С., Кланцатая А.Р., Шереметьева А.С. Комплексное воздействие кофеина и диоксида в тесте Порсолта на поведенческие реакции мышей // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2020. № 4. Т. 24. С. 315-324.

References

1. Reyes CM, Cornelis MC. Caffeine in the Diet: Country-Level Consumption and Guidelines. *Nutrients*. 2018;10(11):1772. doi: 10.3390/nu10111772
2. Ferre S. Mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine: implications for substance use disorders. *Psychopharmacology*. 2016;233(10):1963-1979. doi: 10.1007/s00213-016-4212-2
3. Jovel CE, Mejia FS. Caffeine and headache: specific remarks. *Neurologia*. 2017;32(6):394-398. doi: 10.1016/j.nrl.2014.12.016
4. Kozachuk IV. Influence of caffeine on cerebral circulation. *Russian Universities Reports. Mathematics*. 2010;15(1):48-50. (In Russ).
5. Fulton JL, Dinas PC, Carrillo AE, Edsall JR, Ryan EJ. Impact of Genetic Variability on Physiological Responses to Caffeine in Humans: A Systematic Review. *Nutrients*. 2018;10(10):1373. doi: 10.3390/nu10101373
6. Kalinin AY. Caffeine: friend or foe? *Kompetentnost'*. 2014;9(120-121):43. (In Russ).
7. Vernaya OI, Shabatina TI, Khvatov DI, Semenov AM, Yudina TP, et al. Cryochemical modification, activity, and toxicity of dioxidine. *Russian Journal of Physical Chemistry A*. 2017;91(2):230-233. (In Russ). doi: 10.7868/S0044453717020339
8. Durnev AD, Kulakova AV, Zhanataev AK, Oganesyants LA. Evaluation of the cytogenetic and mutagen-modifying activity of caffeine in mouse bone marrow cells. *Hygiene and Sanitation*. 2015;94(3):106-110. (In Russ).

9. Garibova TL, Kraineva VA, Voronina TA. Animal models of depression. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*. 2017;(3):14-19. (In Russ).
10. Porsolt RD, Bertin A, Blavet N, Deniel M, Jalfre M. Immobility induced by forced swimming in rats: effects of agents which modify central catecholamine and serotonin activity. *European Journal of Pharmacology*. 1979;57(2-3):201–210.
11. Severina TG. Effect of caffeine sodium benzoate on the activity of liver lysosomal enzymes and the resistance of rats to acute immersion hypothermia. *Voennaja medicina*. 2009;2(51):110-114. (In Russ).
12. Durnova NA, Karetnikova AYu, Isaev DS, Klantsataya A.R, Sheremetyeva AS. Complex effect of caffeine and dioxidine on behavioral responses in mice in Porsolt test. *RUDN Journal of Medicine*. 2020;4(24):315–324.

Ответственный за переписку: Дурнова Наталья Анатольевна – доктор биологических наук, доцент, зав. кафедрой общей биологии, фармакогнозии и ботаники ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112. E-mail: ndurnova@mail.ru

Дурнова Н.А. SPIN: 3348–2957; ORCID: 0000–0003–4628–9519

Шереметьева А.С. SPIN: 3755–4410; ORCID: 0000–0002–0022–8318

Каретникова А.Ю. SPIN: 1374–9994; ORCID: 0000–0002–8043–3142

Corresponding author: Durnova Natalya Anatolievna – Doctor of Biological Sciences, Assistant Professor, Head of the Department of General Biology, Pharmacognosy and Botany, Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, 410012, Russia, Saratov, Bolshaya Kazachia Str., 112. E-mail: ndurnova@mail.ru

Durnova N.A. ORCID: 0000–0003–4628–9519

Sheremetyeva A.S. ORCID: 0000–0002–0022–8318

Karetnikova A.Yu. ORCID: 0000–0002–8043–3142



II МЕЖДУНАРОДНАЯ ОЛИМПИАДА ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ



Москва

24–26 июня 2021

Уважаемые коллеги!

**Всемирная организация по иммунопатологии проводит
ВТОРУЮ МЕЖДУНАРОДНУЮ ОЛИМПИАДУ ПО АЛЛЕРГОЛОГИИ И ИММУНОЛОГИИ
для студентов и молодых ученых до 33 лет.**

Целью проведения данного мероприятия является выявление наиболее талантливых студентов и молодых ученых, стимулирование их индивидуальной научно-практической деятельности в области аллергологии и иммунологии.

Победителей Олимпиады будет определять жюри, в состав которого войдут ведущие зарубежные и отечественные ученые, представляющие вузы и ведущие научные учреждения мира.

Официальные языки Олимпиады – английский и русский.

Олимпиада проводится в два этапа: заочный этап и очный этап.

- На первом (заочном) этапе участники Олимпиады вместе с заявкой подают в Оргкомитет свои материалы до 15 апреля 2021 года.
- Второй (очный) заключительный этап Олимпиады будет проводиться 24–26 июня 2021 года в дни работы представительного научного форума, включающего Всемирный конгресс по астме, аллергии и ХОБЛ, а также Всемирную школу по аллергии под эгидой World Allergy Organization (WAO), в которой примут участие ведущие ученые мира. Участники второго заключительного этапа Олимпиады получают право бесплатного участия как во Всемирном конгрессе, так и во Всемирной школе по аллергии.

Победители Олимпиады будут награждены медалями и почетными сертификатами.

Кроме того, они получат возможность:

- бесплатно участвовать во всех научных форумах 2021 года, проводимых под эгидой Всемирной организации по иммунопатологии;
- представить доклад (устный или стендовый) на Всемирном форуме по иммунопатологии и респираторной аллергии;
- бесплатно опубликовать статью либо тезисы в международном журнале, индексируемом в Web of Science.

**Полная информация о II Международной олимпиаде по аллергологии и иммунологии
будет опубликована на сайте www.isir.ru.**

**Заявку и материалы для участия в Олимпиаде необходимо прислать
до 15 апреля 2021 года в адрес ОРГКОМИТЕТА:**

Всемирная организация по иммунопатологии, Институт иммунофизиологии, кафедра
иммунологии и аллергологии РУДН
117513 Москва, улица Островитянова 4.

Справки по телефону: + 7 495 735 1414 (пн., ср., пт. после 13:00) e-mail: info@wipocis.org

www.isir.ru