



ТЕРАПИЯ

THERAPY

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

В НОМЕРЕ:

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

«В ЭТОМ ВЫПУСКЕ ЖУРНАЛА МЫ ПОСТАРАЛИСЬ ИСПОЛЬЗОВАТЬ МНОГОСТОРОННИЙ ПОДХОД К ОСВЕЩЕНИЮ АКТУАЛЬНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ, НАУЧНЫХ ПРОБЛЕМ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ С АКЦЕНТОМ НА ИНФЕКТОЛОГИЮ».

Е.Ю. МАЛИННИКОВА,
д.м.н., профессор,
зав. кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО»
Минздрава России,
ведущий научный сотрудник
ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ
- КАРДИОЛОГИЯ
- РЕВМАТОЛОГИЯ
- ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕФРОЛОГИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
- ГЕМАТОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ
- ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

MAIN ISSUE:

INFECTION DISEASES

«IN CURRENT ISSUE OF THE JOURNAL, WE HAVE TRIED TO USE A MULTILATERAL APPROACH TO COVER ACTUAL CLINICAL, EPIDEMIOLOGICAL, SCIENTIFIC PROBLEMS OF MODERN MEDICINE WITH AN EMPHASIS AT INFECTOLOGY».

MALINNIKOVA E.Y.
MD, professor
head of the Department of virology Russian Medical Academy
of Continuous Professional Education
of the Ministry of Healthcare of Russia,
leading researcher at the Laboratory of viral hepatitis
I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums

- PULMONOLOGY
- GASTROENTEROLOGY
- CARDIOLOGY
- RHEUMATOLOGY
- HEPATOLOGY
- NEPHROLOGY
- ENDOCRINOLOGY
- HEMATOLOGY
- NEUROLOGY
- OTORHINOLARYNGOLOGY

МЕКСИДОЛ®

Этилметилгидроксипиридина сукцинат



МЕКСИДОЛ® ФОРТЕ 250

БЕРЕЖНАЯ РЕСТАВРАЦИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ

Оригинальный (референтный) препарат¹

Мультимодальность клинических эффектов²⁻³:

- Ноотропное, антиамнестическое действие (улучшение памяти и внимания)
- Противотревожное действие
- Вегетостабилизирующее действие

Препарат выбора среди неврологов и терапевтов⁴

Высокая эффективность у пациентов с ЦВЗ*, доказанная в РКИ**⁶⁻⁷

Высокий профиль безопасности, доказанный в РКИ**⁶⁻⁷

Присутствие в Клинических рекомендациях и Стандартах оказания медицинской помощи пациентам с ЦВЗ**⁸

Мексидол®. Опыт клинического применения более 25 лет*⁵

*ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания **РКИ – рандомизированные клинические исследования

¹ Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010, письмо №7375 ФГУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 06.05.2018, письмо №8795 ФГУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 30.05.2018, письмо №7358 ФГУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 07.04.2020. ² Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® ФОРТЕ 250, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг ЛП №(000066)-РГ-РУ-030620, Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® раствор для внутреннего и внутримышечного введения, 50 мл/мл ЛП №(000107)-РГ-РУ-291220, Общая характеристика лекарственного препарата Мексидол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 125 мг ЛП №(000286)-РГ-РУ-301020. ³ Боркина Т.А. Мексидол: спектр фармакологических эффектов. Журнал неврологии и психиатрии. 2012;12:86-90. ⁴ Pribidex «Мониторинг назначений ЛП», 2 кв. 2020, назначения неврологов и психиатров ВОПов препаратов группы нейропротекторов. ⁵ Приказ МЗ РФ «О разрешении медицинского применения» №432 от 31.12.1996. ⁶ Сидорова Л.В., Шамалов Н.А., Хасанов Д.Р., Мельникова Е.В. с соавт. Результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов с острым и ремиссионно-восстановительными периодами острого ишемического инсульта (ЭПИКА). Журнал неврологии и психиатрии. 2017;3(2):55-65. ⁷ Федин А.И., Захаров В.В., Таволян М.М., Чуланова Е.И., Мексидолов Е.Н., Щепаневин Л.А., Остроумова О.Д. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (исследование MEMO). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(11):7-16. ⁸ Министерство здравоохранения Российской Федерации. <https://doi.org/10.17116/jneuro20211211117>. <https://mexidol.ru/gov> и <https://mexidol.ru/cyber>. <https://mexidol.ru/standart>. 983/2_standartnyy-rezultat/ivovnyy-lyubitniky-seteceli на дату обращения 07.06.2022.

ООО «ВЕКТОРФАРМ»
дистрибьютор лекарственных препаратов
ООО «НПЕ «ФАРМАСОФТ»

ФАРМАСОФТ

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.
ООО «ВекторФарм», 109544, Москва, Бульвар Дмитрия Ульянова, д.2, этаж 16, комната 31, тел: +7 (495) 626-47-50.

РЕКЛАМА



RNMOT

ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

02 THERAPY

2023

«Терапия»

научно-практический рецензируемый журнал

Выходит 10 раз в год
Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор)
ПИ № ФС77-60473 от 30 декабря 2014 г.
www.therapy-journal.ru

Учредитель журнала:

АНО ДПО «Учебный центр Российского научного медицинского общества терапевтов»
E-mail: mailbox@rnmot.ru

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных ВАК
Индексируется в EBSCO
Двулетний импакт-фактор РИНЦ 2021: 0,675
Двулетний импакт-фактор по ядру РИНЦ 2021: 0,248

Издатель:

ООО «Бионика Медиа Инновации»

Председатель Совета директоров:
Красивская И.Г.

Генеральный директор:
Горяинова О.О.

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

117485 Москва, ул. Обручева 30/1, стр. 2
Тел. (факс): (495) 786-25-59
Заведующая редакцией: Абрамова С.В.
e-mail: abramova@bionika-media.ru

Дизайн-макет: Ларин А.И.
Арт-директор: Лыгина М.А.
Отдел дизайна и верстки:
Полякова М.И.

Размещение рекламы:

ООО «Бионика Медиа Инновации»
Тел. (495) 786-25-57
Руководитель департамента продаж рекламы в медицинской прессе: Дивлекеева Н.И.

Подписка и распространение:

Тел.: (495) 786-25-41
E-mail: subscription@bionika-media.ru

Формат 60x90 1/8. Усл. печ. л. 22
Отпечатано в ООО «Борус-Принт»
115201 г. Москва, 1-й Котляковский переулок,
дом 3, этаж 1, оф. 10
Тираж 15 000 экз.
Сдано в печать — 31.03.2023
Цена договорная

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Терапия» допускается только с письменного разрешения издателя ООО «Бионика Медиа Инновации»

Главный редактор

Мартынов Анатолий Иванович
д.м.н., проф., академик РАН, президент RNMOT

Заместитель главного редактора

Малявин Андрей Георгиевич
д.м.н., проф., генеральный секретарь RNMOT

Ответственный за выпуск номера

Т.Ю. Малинникова, д.м.н., проф.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АЛЛЕРГОЛОГИЯ / ИММУНОЛОГИЯ

Болшева Л.З. (Владикавказ), д.м.н., проф.
Ильина Н.И. (Москва), д.м.н., проф.
Каложкин О.В. (Москва), д.м.н., проф.

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Воевода М.И. (Новосибирск), д.м.н., проф., академ. РАН
Задюченко В.С. (Москва), д.м.н., проф.
Ребров А.П. (Саратов), д.м.н., проф.
Сайфутдинов Р.И. (Оренбург), д.м.н., проф.
Ткачева О.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Хадзегова А.Б. (Москва), д.м.н., проф.
Чесникова А.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Ягода А.В. (Ставрополь), д.м.н., проф.

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ / ДИЕТОЛОГИЯ

Лазебник Л.Б. (Москва), д.м.н., проф.
Ливзан М.А. (Омск), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Маев И.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Никонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Тарасова Л.В. (Чебоксары), д.м.н., проф.

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Горелов А.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Малеев В.В. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Малинникова Е.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Плоскирева А.А. (Москва), д.м.н., проф., проф. РАН

КАРДИОЛОГИЯ

Адашева Т.В. (Москва), д.м.н., проф.
Арутюнов Г.П. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Боева О. И. (Москва), д.м.н., проф.
Затейщиков Д.А. (Москва), д.м.н., проф.
Кобалова Ж.Д. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Кокорин В.А. (Москва), д.м.н., проф.
Ломакин Н.В. (Москва), д.м.н., проф.
Палеев Ф.Н. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Шевченко А.О. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Якушин С.С. (Рязань), д.м.н., проф.

НЕВРОЛОГИЯ

Мартынов М.Ю. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

Пирадов М.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Шмырев В.И. (Москва), д.м.н., проф.
Федин А.И. (Москва), д.м.н., проф.

НЕФРОЛОГИЯ

Батюшин М.М. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Сингитова О.Н. (Казань), д.м.н., проф.
Терентьев В.П. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
Шилов Е.М. (Москва), д.м.н., проф.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Зайратьяни О.В. (Москва), д.м.н., проф.
Кактурский Л.В. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА / РЕАБИЛИТАЦИЯ

Бойцов С.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Драпкина О.М. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Разумов А.Н. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Расулова М.А. (Москва), д.м.н., проф.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Аллеев С.Н. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН
Будневский А.В. (Воронеж), д.м.н., проф.
Визель А.А. (Москва), д.м.н., проф.
Зыков К.А. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Невзорова В.А. (Владивосток), д.м.н., проф.

РЕВМАТОЛОГИЯ

Лила А.М. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
Мазуров В.И. (С-Петербург), д.м.н., проф., академ. Р.
Насонов Е.Л. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Верткин А.Л. (Москва), д.м.н., проф.
Зырянов С.К. (Москва), д.м.н., проф.
Сычев Д.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. РАН

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Демидова Т.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
Мельниченко Г.А. (Москва), д.м.н., проф., академ. Р.
Мкртумян А.М. (Москва), д.м.н., проф.

ADTI
AXB-RESURS MARKAZI



PHMOT

THERAPY

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

02 ТЕРАПИЯ

2023

Therapy

peer-reviewed scientific and practical magazine

Issued 10 times a year
Registered by the Federal service for supervision of communications, information technologies and mass media (Roskomnadzor)
PI No. FS77-60473 from December 30, 2014
www.therapy-journal.ru

Settler of the magazine:

Autonomous non-profit organization of continuing professional education «Training Center of the Russian scientific medical society of internal medicine»

E-mail: mailbox@rnmot.ru

Magazine is included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission Indexed in EBSCO

Two-year impact factor for the RSCI 2021: 0,675
Two-year impact factor for the RSCI 2021 core: 0,248

Publisher «Bionics Media Innovations LLC»

Chairman of the board of directors:

Krasivskaya I.G.

General director:

Goryainova O.O.

EDITORIAL ADDRESS:

117485, Moscow, 30/1, build. 2 Obrucheva Str.

Tel (fax): +7 (495) 786-25-59

Head of the editorial office: Abramova S.V.

e-mail: abramova@bionika-media.ru

Design market: Larin A.I.

Art director: Lyndina M.A.

Design and makeup department:

Polyakova M.I.

Advertising:

Bionics Media Innovations LLC

Tel.: +7 (495) 786-25-57

Head of the advertising sales department in the medical press: Divilkeeva N.I.

Subscription and distribution:

Tel (fax): +7 (495) 786-25-41

E-mail: subscription@bionika-media.ru

Format: 60 x 90 1/8: 22

Conventional printed sheets:

Printed at «Borus-Print» LLC

115021, Moscow, 3 1-yi Kotlyakovskii

perelok St., floor 1, off 10, 115201, Russian

Federation Issue 15,000 copies.

Put to print – 31.03.2023

Contract price

Reprinting and any reproduction of materials and illustrations in printed or electronic form from the Therapy magazine is allowed only with written permission of «Bionika Media» LLC publisher

Editor in Chief

Anatoly I. Martynov

MD, prof., academician of RAS, President RSMSIM

Deputy Chief editor

Andrey G. Malyavin

MD, prof., secretary general of RSMSIM

Issue manager

Malinnikova E.Yu., MD, prof.

EDITORIAL TEAM

ALLERGOLOGY / IMMUNOLOGY

Bolieva L.Z. (Vladikavkaz), MD, prof.

Ilyina N.I. (Moscow), MD, prof.

Kalyuzhin O.V. (Moscow), MD, prof.

INTERNAL MEDICINE

Voevoda M.I. (Novosibirsk), MD, prof., academ. of RAS

Zadionchenko V.S., (Moscow), MD, prof.

Rebrov A.P. (Saratov), MD, prof.

Sayfutdinov R.I. (Orenburg), MD, prof.

Tkacheva O.N. (Moscow), MD, prof., corr. member

of RAS

Khadzheva A.B. (Moscow), MD, prof.

Chesnikova A.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.

Yagoda A.V. (Stavropol), MD, prof.

GASTROENTEROLOGY / NUTRITION

Lazebnik L.B. (Moscow), MD, prof.

Livzan M.A. (Omsk), MD, prof., corr. Member of RAS

Mayev I.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

Nikonov E.L. (Moscow), MD, prof.

Tarasova L.V. (Cheboksary), MD, prof.

INFECTIOUS DISEASES

Gorelov A.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

Maleev V.V. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

Malinnikova E.Yu. (Moscow), MD, prof.

Ploskireva A.A. (Moscow), MD, prof., prof. of RAS

CARDIOLOGY

Adasheva T.V. (Moscow), MD, prof.

Arutyunov G.P. (Moscow), MD, prof., corr. member

of RAS

Boeva O.I. (Moscow), MD, prof.

Zateyshikov D.A. (Moscow), MD, prof.

Kobalava J.D. (Moscow), MD, prof., corr. member

of RAS

Kokorin V.A. (Moscow), MD, prof.

Lomakin N.V. (Moscow), MD, prof.

Paleev F.N. (Moscow), MD, prof., corr. member

of RAS

Shevchenko A.O. (Moscow), MD, prof., corr. member

of RAS

Yakushin S.S. (Ryazan), MD, prof.

NEUROLOGY

Martynov M.Yu. (Moscow), MD, prof., corr. member

of RAS

Piradov M.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

Shmyrev V.I. (Moscow), MD, prof.

Fedin A.I. (Moscow), MD, prof.

NEPHROLOGY

Batyushin M.M. (Rostov-on-Don), MD, prof.

Sigitova O.N. (Kazan), MD, prof.

Terentyev V.P. (Rostov-on-Don), MD, prof.

Shilov E.M. (Moscow), MD, prof.

ANATOMICAL PATHOLOGY

Zairatyants O.V. (Moscow), MD, prof.

Kaktursky L.V. (Moscow), MD, prof., corr. member

of RAS

PREVENTIVE MEDICINE / REHABILITATION

Boytsov S.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

Drapkina O.M. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

Razumov A.N. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

Rassulova M.A. (Moscow), MD, prof.

PULMONOLOGY

Avdeev S.N. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

Budnevsky A.V. (Voronezh), MD, prof.

Vizel A.A. (Moscow), MD, prof.

Zykov K.A. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS

Nevezorova V.A. (Vladivostok), MD, prof.

RHEUMATOLOGY

Lila A.M. (Moscow), MD, prof., corr. member of RAS

Mazurov V.I. (St. Petersburg), MD, prof., academ.

of RAS

Nasonov E.L. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

CLINICAL PHARMACOLOGY

Vyorkin A.L. (Moscow), MD, prof.

Zyryanov S.K. (Moscow), MD, prof.

Sychev D.A. (Moscow), MD, prof., academ. of RAS

ENDOCRINOLOGY

Demidova T.Yu. (Moscow), MD, prof.

Melnichenko G.A. (Moscow), MD, prof., academ.

of RAS

Mkrtyumyan A.M. (Moscow), MD, prof.



ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

02 THERAPY

2023

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Боровкова Н.Ю. (Нижний Новгород), д.м.н., проф.
 Бош Ф. (Нидерланды), MD
 Васюк Ю.А. (Москва), д.м.н., проф.
 Волкова Н.И. (Ростов-на-Дону), д.м.н., проф.
 Гендлин Г.Е. (Москва), д.м.н., проф.
 Еремина Е.Ю. (Саранск), д.м.н., проф.
 Келлер Х.П. (Швейцария), MD
 Кок А. (ЮАР), MD
 Корбелло К. (Испания), MD
 Куняева Т.А. (Саранск), д.м.н., проф.
 Кухарж Е.Й. (Польша), MD
 Лович Б. (Сербия), MD
 Лович Д. (Сербия), MD
 Марцевич С.Ю. (Москва), д.м.н., проф.
 Михин В.П. (Курск), д.м.н., проф.
 Монтано Н. (Италия), MD
 Нечаева Г.И. (Омск), д.м.н., проф.
 Осипова И.В. (Барнаул), д.м.н., проф.
 Полунина Т.Е. (Москва), д.м.н., проф.
 Пуйоль Р. (Испания), MD
 Симоненко В.Б. (Москва), д.м.н., проф., член-корр. РАН
 Стаценко М.Е. (Волгоград), д.м.н., проф.
 Стрюк Р.И. (Москва), д.м.н., проф.
 Талибов О.Б. (Москва), к.м.н., доцент
 Трофимов В.И. (Санкт-Петербург), д.м.н., проф.
 Тюрин В.П. (Москва), д.м.н., проф.
 Уметов М.А. (Нальчик), д.м.н., проф.
 Унал С. (Турция), MD
 Хохлов А.Д. (Ярославль), д.м.н., проф.
 Хойс Р. (Словения), MD
 Шапошник И.И. (Челябинск), д.м.н., проф.
 Штройли Р. (Швейцария), MD

EDITORIAL REVIEW BOARD

Borovkova N.Yu. (Nizhny Novgorod), MD, prof.
 Bosch F. (Netherlands), MD
 Vasyuk Yu.A. (Moscow), MD, prof.
 Volkova N.I. (Rostov-on-Don), MD, prof.
 Gendlin G.E. (Moscow), MD, prof.
 Eremina E.Yu. (Saransk), MD, prof.
 Keller H.P. (Switzerland), MD
 Kok A. (South Africa), MD
 Corbello K. (Spain), MD
 Kunyaeva T.A. (Saransk), MD, prof.
 Kuharzh E.Y. (Poland), MD
 Lovich B. (Serbia), MD
 Lovich D. (Serbia), MD
 Martsevich S.Yu. (Moscow), MD, prof.
 Mikhin V.P. (Kursk), MD, prof.
 Montano N. (Italy), MD
 Nechaeva G.I. (Omsk), MD, prof.
 Osipova I.V. (Barnaul), MD, prof.
 Polunina T.E. (Moscow), MD, prof.
 Puyol R. (Spain), MD
 Simonenko V.B. (Moscow), MD, prof.,
 corresponding member of RAS
 Stryuk R.I. (Moscow), MD, prof.
 Statsenko M.E. (Volgograd), MD, prof.
 Talibov O.B. (Moscow), PhD, associate prof.
 Trofimov V.I. (St. Petersburg), MD, prof.
 Tyurin V.P. (Moscow), MD, prof.
 Umetov M.A. (Nalchik), MD, prof.
 Unal S. (Turkey), MD
 Khokhlov A.D. (Yaroslavl), MD, prof.
 Hoys R. (Slovenia), MD
 Shaposhnik I.I. (Chelyabinsk), MD, prof.
 Shtroili R. (Switzerland), MD

Уважаемые коллеги!



В последние годы тема инфекционных заболеваний вышла на первый план в современной медицинской повестке. Главной причиной тому стала, конечно, пандемия COVID-19, однако она нисколько не «отменила» (а кое-где и усугубила) проблему эффективной борьбы со множеством других инфекций — от гриппа и ОРВИ до различных форм гепатитов. В связи с этим в предлагаемом номере «Терапии» мы постарались максимально широко осветить различные тематические аспекты, связанные с инфекционными болезнями.

Несмотря на немного поутихнувший медийный ажиотаж, новая коронавирусная инфекция и сегодня остается одной из ведущих глобальных проблем мирового здравоохранения. Наряду с фундаментальными вопросами эффективности вакцинации, ее влияния на течение COVID-19-ассоциированной пневмонии, новых направлений патогенети-

ческой терапии, в данном номере в разделе «Оригинальные исследования» тема COVID-19 представлена также с позиций медицинской генетики и гастроэнтерологической коморбидности. Такой подход, несомненно, способствует более объемному и глубокому взгляду на главную медицинскую проблему последних трех лет, поиску новых методик борьбы с ней.

Не остались без нашего внимания и грипп с ОРВИ, традиционно выступавшие главными виновниками массовой заболеваемости в России в эпидемиологически неблагоприятные периоды. В одном из оригинальных исследований рассмотрены тенденции изменения удельного веса различных возбудителей респираторных вирусных инфекций за последнее десятилетие и разобраны возможности противостояния в условиях «этиологической многоликости».

Что касается других инфекционных заболеваний, то, несомненно, отдельного внимания заслуживают обзорный материал, посвященный нюансам диагностики хронической ВЭБ-инфекции в клинической практике, клинический случай микст-инфекции гепатитами А и Е в сочетании с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом, статья по проблемам антибактериальной терапии у пациентов с риносинуситами.

Разумеется, по установившейся традиции очередной номер «Терапии», даже имея тематическую доминанту, вовсе ей не ограничивается. В нем также представлены материалы по кардиологии, гастроэнтерологии, ревматологии и другим разделам медицины, которые представляют интерес в том числе в контексте коморбидности.

Таким образом, в этом выпуске журнала мы постарались использовать многосторонний подход к освещению актуальных клинических, эпидемиологических, научных проблем современной медицины с акцентом на инфектологию. Хочется надеяться, что читатели найдут в нем для себя много нового и познавательного и сумеют использовать полученную информацию на благо своих пациентов.

Е.Ю. МАЛИНИКОВА,
д.м.н., профессор, зав. кафедрой вирусологии
ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России,
ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ вакцин
и сывороток им. И.И. Мечникова»

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(инфекционные заболевания, пульмонология, гастроэнтерология)

- 7 Н.Д. Абрамова, Т.Д. Сошенко, Е.А. Меремьянина, В.К. Солнцева, В.Н. Железняк, О.А. Свитич
Экспрессия рецепторов врожденного иммунитета TLR3 и TLR7 на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с тяжелой формой COVID-19
- 14 Н.О. Калюжная, Е.А. Меремьянина, Н.Д. Абрамова, Е.Ю. Малинникова, А.Б. Сафонова, А.Г. Чучалин, О.А. Свитич
Ассоциация полиморфных маркеров в генах рецепторов врожденного иммунитета с развитием и тяжестью течения COVID-19
- 22 Г.В. Белова
COVID-19: поражение пищеварительного тракта
- 31 М.А. Лысенко, Н.Г. Потешкина, А.М. Ибрагимова, Н.С. Крылова, Е.А. Ковалевская, А.А. Карасев, А.М. Сванадзе
Течение COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, вакцинированных от COVID-19
- 38 М.Г. Позднякова, В.С. Вакин, Е.В. Эсауленко
Возможности терапии респираторных вирусных инфекций в условиях этиологической многоликости

ОБЗОРЫ

(инфекционные заболевания, гастроэнтерология, кардиология)

- 48 А.М. Осадчук, И.Д. Лоранская, М.А. Осадчук
Вакцинация как ключевой элемент борьбы с эпидемией и пандемией
- 56 М.А. Никольский, Д.А. Лиознов, А.Г. Малявин
Хроническая ВЭБ-инфекция в клинической практике: что необходимо учитывать при постановке диагноза
- 62 Е.В. Лузина, Е.А. Томина, Е.Б. Жигжитова, Н.В. Ларева
Клинические проявления хронического атрофического гастрита: клинические рекомендации, обзор литературы и собственное наблюдение
- 72 А.М. Алиева, Н.В. Теплова, А.В. Бутенко, Е.Е. Аверин, М.Ф. Ахмедова, Ю.А. Шихова, Р.К. Валиев, М.Н. Сарыев, И.А. Котикова, И.Г. Никитин
МикроРНК-1 и микроРНК-133: малые молекулы с большим значением в аспекте сердечно-сосудистых заболеваний

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

(инфекционные заболевания, ревматология, гепатология, нефрология)

- 80 Л.В. Мельникова, Т.В. Лохина, Н.В. Беренштейн, Н.А. Тимофеева
Болезнь Стилла – великий имитатор синдрома системного воспалительного ответа?
- 85 М.А. Ширяева, Н.Н. Лебедева, А.Е. Баранов, А.А. Агаркова, Е.Ю. Малинникова
Микст-инфекция гепатитами А и Е в сочетании с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом

ЛЕКЦИИ & ДОКЛАДЫ

(ревматология, кардиология, гастроэнтерология, нефрология, гепатология)

- 90 В.В. Лялина, Э.А. Скрипниченко, С.В. Борисовская, Р.Н. Обьедков, И.Г. Никитин
Особенности лечения острого подагрического артрита у пациентов с сопутствующей патологией.

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

(infectious diseases, pulmonology, gastroenterology)

- 7 Abramova N.D., Soshchenko T.D., Meremyanina E.A., Solntseva V.K., Zheleznyak V.N., Svitich O.A.
Expression of innate immunity TLR3 and TLR7 receptors at the level of the upper respiratory airways' mucosa in patients with severe COVID-19
- 14 Kalyuzhnaya N.O., Meremyanina E.A., Abramova N.D., Malinnikova E.Yu., Safonova A.B., Chuchalin A.G., Svitich O.A.
Association of polymorphic markers in the genes of congenital immunity receptors with the development and severity of COVID-19 clinical course
- 22 Belova G.V.
Gastrointestinal lesions in COVID-19
- 31 Lysenko M.A., Poteshkina N.G., Ibragimova A.M., Krylova N.S., Kovalevskaya E.A., Karasev A.A., Svanadze A.M.
Course of COVID-19-associated pneumonia in patients vaccinated against COVID-19
- 38 Pozdnyakova M.G., Vakin V.S., Esaulenko E.V.
Possibilities of respiratory viral infections therapy under the conditions of etiological diversity

REVIEWS

(infectious diseases, cardiology, gastroenterology)

- 48 Osadchuk A.M., Loranskaya I.D., Osadchuk M.A.
Vaccination as a key element to combat the epidemic and pandemic
- 56 Nikolskiy M.A., Lioznov D.A., Malyavin A.G.
Chronic EBV infection in clinical practice: What should be considered when diagnosing
- 62 Luzina E.V., Tomina E.A., Zhigzhitova E.B., Lareva N.V.
Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis: Guidelines, literature review and own observation
- 72 Alieva A.M., Teplova N.V., Butenko A.V., Averb E.E., Akhmedova M.F., Shikhova Yu.A., Valiev R.K., Saryev M.N., Kotikova I.A., Nikitin I.G.
MicroRNA-1 and microRNA-133: Small molecules of great importance in the aspect of cardiovascular diseases

CL INICAL CASE

(infectious diseases, rheumatology, hepatology, nephrology)

- 80 Melnikova L.V., Lokhina T.V., Berenshtein N.V., Timofeeva N.A.
Still's disease is a great mimic of systemic inflammatory response syndrome?
- 85 Schiryayeva M.A., Lebedeva N.N., Baranov A.E., Agarkova A.A., Malinnikova E.Yu.
Mixed infection with hepatitis A and E in combination with hemorrhagic fever with renal syndrome

LECTURES & REPORTS

(rheumatology, cardiology, gastroenterology, nephrology, hepatology)

- 90 Lyalina V.V., Skripnichenko E.A., Borisovskaya S.V., Obyedkov R.N., Nikitin I.G.
Peculiarities of acute gouty arthritis treatment in patients with concomitant pathology. Part 2: management of

Часть 2: ведение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, печени, а также на фоне беременности, антикоагулянтной терапии и в периоперационном периоде

patients with cardiovascular, gastrointestinal, renal, liver diseases, pregnancy, also having anticoagulant therapy and patients in perioperative period

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

(инфекционные заболевания, пульмонология, гастроэнтерология, гепатология, эндокринология, нефрология, гематология, неврология, кардиология)

- 100 А.Г. Малявин, А.И. Мартынов, А.В. Горелов, Д.А. Лязнов, Е.В. Эсауленко, Н.Ю. Пшеничная, Л.З. Болиева, А.В. Гуров, О.В. Карнеева, С.Л. Бабак
Резолюция Совета экспертов по вопросу применения растительных препаратов при инфекциях дыхательных путей
- 106 А.А. Газданова, А.С. Плиева, С.А. Соловьева, Т.М. Пономаренко
Осмотр полости рта как важный диагностический инструмент врача первичного звена

HELPING PRACTICING PHYSICIAN

(infectious diseases, pulmonology, gastroenterology, hepatology, endocrinology, nephrology hematology, neurology, cardiology)

- 100 Malyavin A.G., Martynov A.I., Gorelov A.V., Lioznov D.A., Esaulenko E.V., Pshenichnaya N.Yu., Bolieva L.Z., Gurov A.V., Karneeva O.V., Babak S.L.
Resolution of the Expert Council on the use of herbal medicines for respiratory infections
- 106 Gazdanova A.A., Plieva A.S., Solovieva S.A., Ponomarenko T.M.
Examination of the oral cavity as an important diagnostic tool of a primary care physician

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(инфекционные заболевания, неврология, ревматология, оториноларингология, гастроэнтерология)

- 118 С.В. Николаева
Патогенетическая терапия при COVID-19 – снижение выработки ключевых факторов гипервоспалительного ответа
- 126 А.О. Головатюк, А.И. Кочетков, Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, М.Г. Полуэктов
Инсомния как коморбидное расстройство
- 134 Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева
Современные аспекты применения локальной гиалуроновой кислоты при скелетно-мышечных заболеваниях
- 142 С.А. Бернс
Антибактериальная терапия как междисциплинарная проблема у пациентов с риносинуситами
- 148 А.Ю. Овчинников, Л.В. Акоюн, С.С. Егиян
Выбор способа церуменолизиса и профилактики образования серных пробок
- 154 Р.Т. Дидигова, Д.А. Евлоева, П.О. Угурчиева, И.Я. Мальсагова, Ф.М.-Б. Хамхоева, М.Д. Бокова
Оценка эффективности включения пробиотического препарата в терапию пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника после перенесенной инфекции COVID-19
- 158 О.А. Мубаракшина, Г.А. Батищева, З.Р. Щербова
Применение природной минеральной воды, богатой магнием и сульфатами, при функциональных запорах у взрослых и детей

ACTUAL ISSUES OF PHARMACOTHERAPY AND PREVENTIVE TREATMENT

(infectious diseases, neurology, rheumatology, otorhinolaryngology, gastroenterology)

- 118 Nikolaeva S.V.
Pathogenetic therapy in case of COVID-19: decreasing of key hyper inflammatory response factors production
- 126 Golovatyuk A.O., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Poluektov M.G.
Insomnia as a comorbid disorder
- 134 E.A. Strebkova, L.I. Alekseeva
Modern aspects of the use of local hyaluronic acid in musculoskeletal diseases
- 142 Berns S.A.
Antibacterial therapy as an interdisciplinary problem in patients with rhinosinusitis
- 148 Ovchinnikov A.Yu., Akopyan L.V., Yegiyany S.S.
The choice of the method of cerumenolysis and prevention of sulfur plugs formation
- 154 Didigova R.T., Evloeva D.A., Ugurchieva P.O., Malsagova I.Ya., Khamhoeva F.M.-B., Bokova M.D.
Evaluation of the efficacy of probiotic medicines including in the therapy of patients with post-infectious irritable bowel syndrome after COVID-19 infection surviving
- 158 Mubarakshina O.A., Batishcheva G.A., Shcherbova Z.R.
Use of magnesium and sulfates enriched natural mineral water in case of functional constipations in adult and pediatric patients

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ РНМОТ

- 165 21-й Европейский конгресс терапевтов: внутренняя медицина – мост между здоровьем и болезнью
- 168 Завадские чтения-2023: итоги
- 170 III Всероссийское заседание студенческих научных кружков медицинских вузов «Применение генно-инженерных биологических препаратов в лечении внутренних болезней»
- 172 Дайджест межрегиональных научно-практических мероприятий под эгидой или при соучастии РНМОТ (март 2023 г.)
- 175 Рецензия на учебное пособие для врачей «Дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий и вен» (Е.М. Носенко, Н.С. Носенко, Л.В. Дадова; издательство «ВИДАР», 2022)

ACTIVITIES OF RSMSIM

- 165 21st European Congress of Internal Medicine: Internal medicine – a bridge between health and disorder
- 168 Zavad readings-2023: Results
- 170 III All-Russian meeting of student scientific circles of medical higher educational establishments «Use of genetically engineered biological medicines in treatment of internal diseases»
- 172 Digest of interregional scientific and practical events under the aegis or with the participation of RSMSIM (March 2023)
- 175 Review of the teaching guide for doctors «Duplex scanning of extracranial parts of the brachiocephalic arteries and veins» (Nosenko E.M., Nosenko N.S., Dadova L.V.; publishing house «VIDAR», 2022)

© Коллектив авторов, 2023

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА TLR3 И TLR7 НА УРОВНЕ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ COVID-19

Н.Д. АБРАМОВА¹, Т.Д. СОЩЕНКО¹, Е.А. МЕРЕМЬЯНИНА¹, В.К. СОЛНЦЕВА², В.Н. ЖЕЛЕЗНЯК¹, О.А. СВИТИЧ^{1,2}

¹ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России, г. Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России [Сеченовский Университет]



Аннотация. Легкие человека выполняют критические функции в газообмене и представляют собой большую и сложную, но уязвимую поверхность слизистой оболочки, которая взаимодействует с множеством микроорганизмов в окружающей среде. Клетки легких, включая пневмоциты типа II и реснитчатые клетки эпителия дыхательных путей, являются основными мишенями инфекции SARS-CoV-2 в легких. Когда эти клетки подвергаются воздействию патогенов, врожденные иммунные сигнальные каскады инициируются рецепторами распознавания образов (PRR), которые включают несколько классов клеточных сенсоров, распределенных на клеточных мембранах и в цитозоле, чтобы обеспечить максимальное обнаружение вирусов на нескольких этапах цикла репликации, включая проникновение вируса и репликацию генома.

Целью представленной работы стало исследование профиля экспрессии и молекулярных механизмов распознающих молекул врожденного иммунитета в ответ на вирус SARS-CoV-2, что в дальнейшем может быть использовано как один из способов контроля иммунной системы в ответ на действие возбудителя.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты, переболевшие тяжелой формой заболевания COVID-19 (n=26). Контрольную группу (n=10) составили условно здоровые лица. Уровень экспрессии генов TLR3 и TLR7 определялся с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени с обратной транскрипцией.

Результаты и заключение. Наблюдается снижение экспрессионного профиля врожденных молекул распознавания на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей в ответ на инвазию вируса SARS-CoV-2.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, Toll-подобные рецепторы (TLR), COVID-19, врожденный иммунитет.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Н.Д. Абрамова, Т.Д. Сощенко, Е.А. Меремьянина, В.К. Солнцева, В.Н. Железняк, О.А. Свитиш. Экспрессия рецепторов врожденного иммунитета TLR3 и TLR7 на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Терапия. 2023; 9(2): 7–13.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.7-13>

EXPRESSION OF INNATE IMMUNITY TLR3 AND TLR7 RECEPTORS AT THE LEVEL OF THE UPPER RESPIRATORY AIRWAYS' MUCOSA IN PATIENTS WITH SEVERE COVID-19

ABRAMOVA N.D.¹, SOSHCHENKO T.D.¹, MEREMYANINA E.A.¹, SOLNTSEVA V.K.², ZHELEZNYAK V.N.¹, SVITICH O.A.^{1,2}

¹I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines And Serums of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow
²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia [Sechenov University]

Abstract. Human lungs perform critical functions in gas exchange and are a large and complex but vulnerable mucosal surface that interacts with a variety of microorganisms in the environment. Pulmonary cells, including type II pneumocytes and ciliated airway epithelial cells, are the main targets of SARS-CoV-2 infection in the lungs. When these cells are exposed to action of pathogens, innate immune signaling cascades are initiated by pattern recognition receptors (PRRs), which include several classes of cellular sensors distributed on cell membranes and in cytosol to maximize virus detection at several stages of the replication cycle, including viral entry and genome replication.

The aim of the presented work was to study the expression profile and molecular mechanisms of innate immunity recognition molecules in response to the SARS CoV-2 virus, which can later be used as one of the ways to control the immune system in response to the action of pathogen.

Material and methods. The study included patients who recovered from a severe form of COVID-19 (n=26). The control group (n=10) consisted of conditionally healthy individuals. The level of TLR3 and TLR7 genes expression was determined using real-time polymerase chain reaction with reverse transcription methodic.

Results and conclusion. A decrease in the expression profile of innate recognition molecules at the level of the mucous membranes of the upper respiratory tract in response to SARS-CoV-2 virus invasion was fixed.

Key words: SARS-CoV-2, Toll-like receptors (TLR), COVID-19, innate immunity.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Abramova N.D., Soshchenko T.D., Meremyanina E.A., Solntseva V.K., Zheleznyak V.N., Svitich O.A. Expression of innate immunity TLR3 and TLR7 receptors at the level of the upper respiratory airways' mucosa in patients with severe COVID-19.

Therapy. 2023; 9(2): 7–13.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.7-13>

ВВЕДЕНИЕ

Заболевание COVID-19 связано со специфичной клинической картиной вследствие неэффективного ответа иммунной системы и высокого уровня провоспалительных цитокинов (включая интерлейкины 1, 6, 4, 10 и интерферон-гамма), известного как «цитокиновый шторм» [1]. Такой гиперовоспалительный иммунологический ответ, вызванный инфекцией SARS-CoV-2, является результатом начального включения врожденного иммунного ответа, который формирует первую линию защиты от патогенов и, в свою очередь, стимулирует активацию адаптивного иммунитета [2]. По этой причине для достижения эффективного контроля над инфекцией крайне важно, чтобы иммунологический ответ был сбалансирован; это позволяет избежать как чрезмерного воспаления, оказывающего повреждающее действие (что наблюдается в легких пациентов с COVID-19), так и низкой активации иммунной системы, способствующей распространению вируса [3, 4].

Врожденный иммунитет идентифицирует компоненты вирусов («патоген-ассоциированные молекулярные паттерны», PAMP) с помощью паттерн-распознающих рецепторов (PRR) [5]. Взаимодействие PAMPs-PRR приводит к внутриклеточному сигнальному каскаду, необходимому как для реализации противовирусной активности за счет продукции интерферонов, так и для активации иммунной системы за счет секреции

цитокинов [5]. Семейство PRR включает различные компоненты [6], участвующие в распознавании вирусных РНК-инфекций, такие как RIG-I-подобные рецепторы (RLR), например, RIG-I и MDA5, и Toll-подобные рецепторы (TLRs) [7]. Само по себе семейство Toll-подобных рецепторов (TLR) представляет собой мембраносвязанные PRR, которые обнаруживают молекулярные паттерны, связанные с вирусами, бактериями и грибами, на плазматической мембране и внутри эндосом [8, 9]. Миелоидная дифференцировка первичного ответа 88 (MyD88) и TIR-домен, который содержит адаптор, индуцирующий интерферон-бета (TRIF, также известный также как TICAM1), служат двумя основными путями передачи сигналов TLRs [10]. Белки TRAF и IRAK в сигнальных путях вызывают активацию ядерного фактора-кВ (NF-кВ) и регуляторного фактора интерферона (IRF), что, в свою очередь, приводит к продукции интерферонов (ИФН) 1-го типа и провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 (ИЛ-1), ИЛ-6, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) и ИЛ-12 [11]. Например, TLR3 участвует в обнаружении многих РНК-вирусов и в изменении патогенеза заболеваний дыхательных путей, возникающих в результате респираторных вирусных инфекций, таких как IAV, респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и риновирусные инфекции [12, 13]. Базальные уровни экспрессии TLR3 обнаруживаются в тканях легких (альвеолярных клетках человека и бронхиальных эпителиальных клетках), а также в различных дру-

гих популяциях иммунных клеток [14]. В клетках TLR3 прикрепляется к мембране эндосом, где распознает мотивы двуцепочечной РНК (дцРНК) от патогенов [15]. После связывания мотива дцРНК рецептор TLR3 димеризуется и рекрутирует адапторный белок TRIF [16]. Рекрутирование TRIF в эндосомы влечет за собой передачу сигналов для активации факторов транскрипции, включая IRF3 и NF- κ B [17].

TLR7/8 представляют собой тандемно дублированные гены на X-хромосоме, которые расположены в мембране эндосомы и распознают одноцепочечную РНК, и синтетические олигорибонуклеотиды, такие как имидазохинолин, имихимоди R-848 [18, 19]. Следовательно, они могли участвовать в распознавании генома SARS-CoV-2 [20]. Связывание поверхностного гликопротеина S на оболочке вируса можно обнаружить с помощью TLR7. TLR7 экспрессируется на моноцитах-макрофагах и дендритных клетках, и его активация вызывает продукцию ИЛ-1, ИЛ-6, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, MIP-1A, ФНО- α и ИФН 1-го типа [21]. Плазматические дендритные клетки обнаруживают вирусную оцРНК через эндосомальный рецептор TLR [22], активируемый геномными фрагментами, богатыми гуанином и урацилом (богатые ГУ), полученными в результате эндосомального процессинга вируса независимо от инфекции [23]. Кроме того, у вирусов одноцепочечной РНК, таких как SARS-CoV-2, можно наблюдать зависящий от пола ответ, поскольку ген *TLR7/8* находится на X-хромосоме [4]. Гиперэкспрессия TLR7 может привести к более легкому протеканию заболевания, вызванного вирусом с одноцепочечной РНК, вследствие более высокого иммунного ответа. Полногеномное секвенирование SARS-CoV, MERS-CoV и SARS-CoV-2 показало, что TLR7 может быть в большей степени вовлечен в патогенез инфекции, вызванной SARS-CoV-2, по сравнению с SARS-CoV и MERS-CoV, поскольку возбудитель новой коронавирусной инфекции содержит больше одноцепочечных РНК-мотивов, способных связываться с TLR7 [13]. Можно говорить о значительной роли TLR7 в противовирусном врожденном ответе на SARS-CoV-2 [13]. Помимо этого, TLRs косвенно участвуют в адаптивной иммунной системе, контролируя экспрессию ко-стимулирующих молекул [3].

Как только вирусные РНК-сенсоры активированы, нижестоящая сигнализация задействуется, чтобы индуцировать факторы транскрипции в ядре, которые, в свою очередь, способствуют экспрессии генов-мишеней, включая ИФН 1-го и 3-го типов, а также ряд других важных провоспалительных цитокинов [24]. Среди задействованных транскрипционных факторов ключевую роль играют IRF3 и NF- κ B [22], при этом белок IRF3 участвует в продукции ИФН [25], тогда как NF- κ B

в основном используется для индукции провоспалительного ответа [23]. При этом, даже если и IRF3, и NF- κ B имеют решающее значение в передаче сигналов, воспринимающих вирусную РНК, они по-разному индуцируются эндосомальными TLR-3 и -7 [26, 27]. Фактически, в то время как активация TLR7 приводит в основном к рекрутированию NF- κ B, TLR3 обычно активирует как NF- κ B, так и сигнал IRF3 [17]. Эта дифференциальная передача сигналов возможна, потому что и TLR3, и TLR7 включают киназу TBK1, которая отвечает за фосфорилирование IRF3 и NF- κ B. За этим первым сигналом следует второй, адресованный всем окружающим клеткам, которые вынуждены экспрессировать большое количество ИФН-стимулируемых генов, что в итоге приводит к элиминации вируса из организма [16].

Целью настоящей работы стало исследование профиля экспрессии и молекулярных механизмов распознающих молекул врожденного иммунитета в ответ на вирус SARS CoV-2, что в дальнейшем может быть использовано как один из способов контроля иммунной системы в ответ на действие данного возбудителя.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены пациенты (n=26), переболевшие тяжелой формой COVID-19. Контрольную группу (n=10) составили условно здоровые лица, контактировавшие с инфекцией SARS CoV-2, но без подтвержденных результатов теста на SARS CoV-2 и без клинической симптоматики.

Критерии исключения из исследовательского протокола были следующими:

- сопутствующие и хронические заболевания (легочные – муковисцидоз, абсцесс легких, эмпиема плевры, активный туберкулез; внелегочные – застойная сердечная недостаточность, острая/хроническая печеночная недостаточность, острая почечная недостаточность/хроническая болезнь почек, злокачественные образования, иммунодефициты различной этиологии);
- наличие в анамнезе положительной реакции на антигены ВИЧ-инфекции (*Retroviridae*, *Orthoretrovirinae*, *Lentivirus*, *Human immunodeficiency virus*), гепатитов В (*Hepadnaviridae*, *Orthohepadnavirus*, *Hepatitis B virus*) и С (*Flaviviridae*, *Hepacivirus*, *Hepatitis C virus*);
- наличие иных (лабораторно подтвержденных) острых инфекционных и/или неинфекционных заболеваний на момент включения в протокол;
- применение (в течение свыше 14 сут) иммунодепрессантов или других иммуномодулирующих препаратов на протяжении 6 мес, предшествовавших исследованию;
- протекающая беременность или лактация.

Всем пациентам с новой коронавирусной инфекцией проводилось комплексное клиническое обследование, включавшее компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки, пульсоксиметрию и лабораторные тесты на наличие РНК (антигена) SARS-CoV-2. В работе использовался биоматериал в виде соскобов слизистых оболочек верхних дыхательных путей (ротоглотки, носоглотки), а также ротовой полости. Забор материала выполнялся цитощеточкой типа D (производитель – «Юнона», Россия) и транспортировался в лабораторию в пробирке на 1,5 мл в физиологическом растворе («Панек», Россия) в закрытом пакете.

Исследование проводилось при информированном согласии пациентов.

Из полученного биоматериала выделяли РНК методом сорбции на силикагеле с использованием коммерческого набора «РИБО-сорб» (Amplisense, Россия) в соответствии с протоколом проведения для этого набора. Проверка качества выделенной РНК для исследования экспрессии генов *TLR3*, *TLR7* осуществлялась с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000® (Thermo Scientific, США). Реакцию обратной транскрипции и последующую полимеразную цепную реакцию в реальном времени (ПЦР-РВ) проводили с помощью коммерческих наборов «Набор для обратной транскрипции ОТ-1», «Набор реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя SYBR Green I» («Синтол», Россия). Последовательности праймеров для генов *TLR3* и *TLR7* подбирали с применением программы Vector NTI, анализируя последовательность интересующих генов, полученную из GenBank. Стандартизация результатов ПЦР-РВ выполнялась по уровню экспрессии гена β -актина. Обхват экспрессии гена был посчитан методом относительного анализа экспрессии гена с использованием метода $\Delta\Delta Ct$.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием непараметрических критериев Манна–Уитни при помощи программы GraphPad v.8.

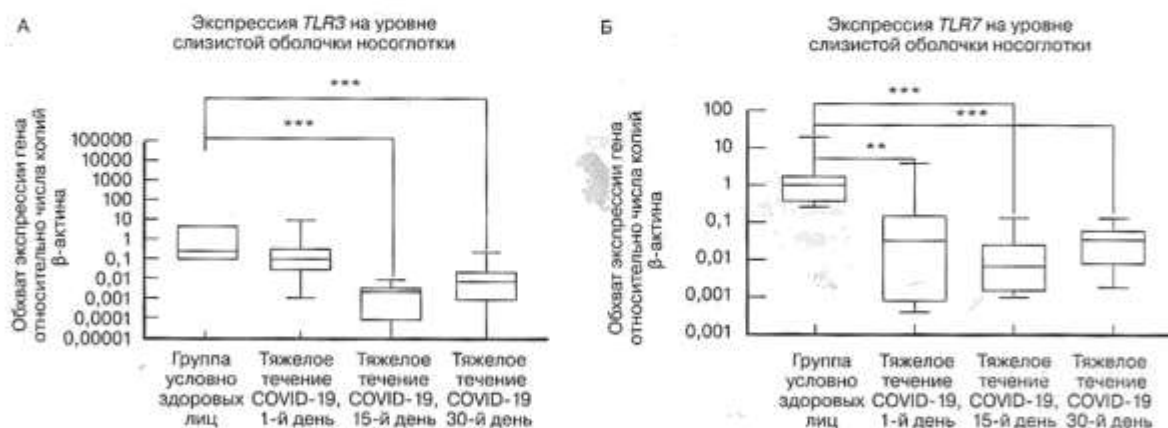
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку вирус SARS-CoV-2 преимущественно поражает слизистую верхних дыхательных путей, именно на уровне слизистых оболочек происходит распознавание вирусных частиц рецепторами врожденного иммунитета. Нам было интересно посмотреть, как на уровне слизистой ротоглотки, носоглотки и ротовой полости изменяется экспрессия распознающих рецепторов в ответ на вирусную инвазию.

Результаты изменения экспрессии генов *TLR3*, *TLR7* в слизистых оболочках верхних дыхательных путей, полученные в нашей работе, отражены на рисунках 1–3. На уровне слизистых оболочек носоглотки в период протекания COVID-19 было установлено снижение экспрессионного профиля врожденных молекул распознавания *TLR3* и *TLR7*. У пациентов с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции на 1-е, 15-е и 30-е сутки заболевания уровень экспрессии *TLR7* был достоверно ниже в 42, 128 и 26 раз соответственно относительно группы условно здоровых лиц. Помимо этого, у пациентов с тяжелым COVID-19 по сравнению с контрольной группой на 15-е и 30-е сутки наблюдалось достоверное снижение уровня экспрессии *TLR3* в 151 и 38 раз соответственно (см. рис. 1).

На уровне слизистых оболочек ротоглотке нами также было обнаружено снижение уровня экспрессии *TLR3* и *TLR7* на протяжении заболевания COVID-19. Так, уровень экспрессии *TLR7* у исследованных пациентов в дебюте (1-е сутки) заболевания оказался в 32 раза ниже, чем в группе

Рис. 1. Экспрессия генов *TLR3*, *TLR7* на уровне слизистых оболочек носоглотки у исследованных пациентов

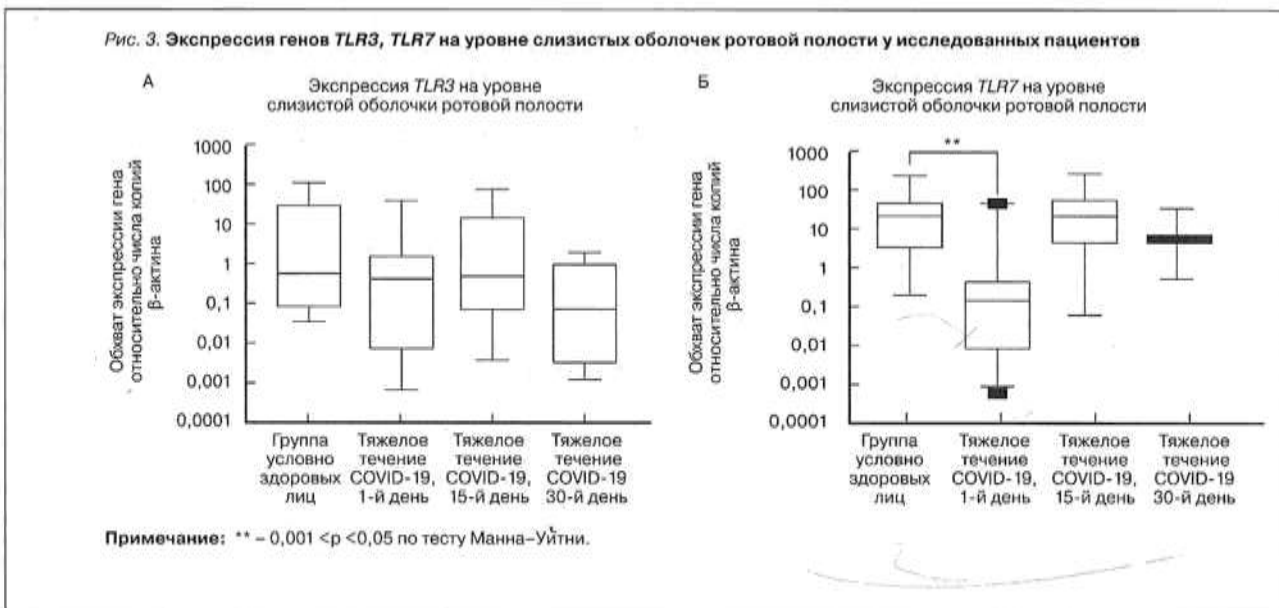
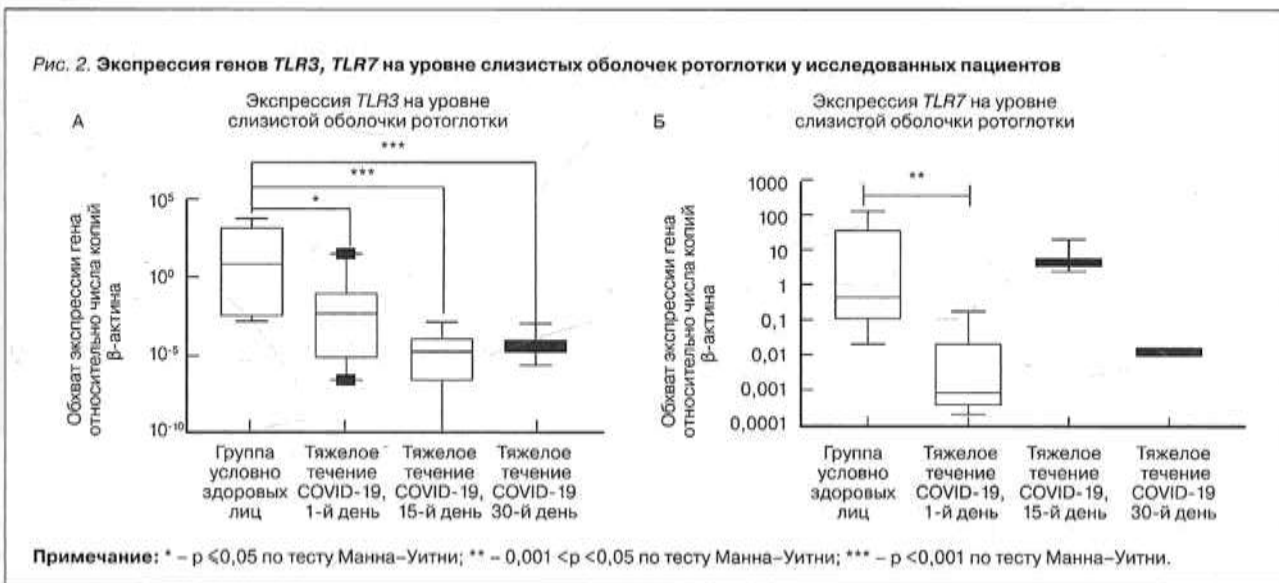


Примечание: ** – $0,001 < p < 0,05$ по тесту Манна–Уитни; *** – $p < 0,001$ по тесту Манна–Уитни.

контроля. Что касается экспрессии гена *TLR3*, то у пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции на 1-е, 15-е и 30-е сутки заболевания она была достоверно ниже в $1,3 \times 10^3$, $4,13 \times 10^5$ и $1,88 \times 10^5$ раз соответственно относительно условно здоровых лиц (рис. 2).

На уровне эпителия слизистой оболочки ротовой полости у лиц с тяжелым течением COVID-19 было установлено достоверное снижение уровня экспрессии гена *TLR7* в $1,9 \times 10^2$ раз в дебюте заболевания (1-й день) в сравнении с группой условно здоровых лиц. Что касается экспрессии *TLR3*, то в основной группе пациентов была выявлена тенденция к снижению этого показателя в 1-е сутки, однако на 15-е сутки от начала заболевания у больных с тяжелым течением COVID-19 уровень экспрессии этого гена был сравнимым с таковым в контроле, а на 30-е сутки – незначительно сниженным (рис. 3).

Исходя из литературных данных, сниженный экспрессионный профиль распознающих молекул врожденного иммунитета, таких как *TLR3*, *TLR7*, на уровне эпителиальных клеток верхних дыхательных путей может быть связан с действием гена *ORF9b* вируса SARS-CoV-2. Han L. et al. показали, что этот ген ингибирует на молекулярном уровне передачу сигнала по пути *TLR3-TRIF* и тем самым снижает противовирусный иммунологический ответ, способствуя вирусной репликации [28]. Поскольку *TLR7* распознает одноцепочечную РНК (оцРНК), увеличение его экспрессии в клетках слизистой оболочки верхних дыхательных путей в дебюте заболевания у лиц с тяжелым течением COVID-19 может указывать на инфицирование другими штаммами вируса, содержащими оцРНК [21]. В соответствии с иммуноинформационным подходом геном SARS-CoV-2 содержит больше фрагментов оцРНК, которые распознаются



TLR7/8, что свидетельствует о гиперактивации врожденного иммунитета на SARS-CoV-2 с индукцией эффективного провоспалительного ответа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании наблюдалось снижение экспрессионного профиля врожденных молекул распознавания на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей в ответ на инвазию вируса SARS CoV-2. Такие изменения в уровне экспрессии генов могут говорить об изменении

вирусными частицами сигнальных, молекулярных и биохимических путей передачи сигнала от рецептора к продуктам реакции; следовательно, можно предположить, что у лиц с такой гипоекспрессией развиваются как тяжелое течение заболевания COVID-19, так и «постковидный» синдром после выздоровления. Кроме того, подобные изменения уровня экспрессии гена распознающих молекул врожденного иммунитета могут быть следствием генетических вариантов полиморфизма гена, что наводит на мысль о необходимости генетического скрининга в целях предотвращения тяжелого течения COVID-19.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bortolotti D., Gentili V., Rizzo S. et al. SARS-CoV-2 spike 1 protein controls natural killer cell activation via the HLA-E/NGK2A pathway. *Cells*. 2020; 9(9): E1975. <https://dx.doi.org/10.3390/cells9091975>.
2. Li F. Receptor recognition and cross-species infections of SARS coronavirus. *Antiviral Res.* 2013; 100(1): 246–54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2013.08.014>.
3. Khanmohammadi S., Rezaei N. Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *J Med Virol.* 2021; 93(5): 2735–39. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.26826>.
4. Меремьянина Е.А., Свитич О.А. Иммуногенетика COVID-19. В кн.: Абрамова Н.Д., Ахматова Н.К., Бишева И.В. с соавт. Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID-19: лечение и реабилитация. Под ред. Костинова М.П., Свитича О.А., Чучалина А.Г. М.: Группа МДВ. 2022; с. 9–26. [Meremyanina E.A., Svitich O.A. Immunogenetics of COVID-19. In: Abramova N.D., Akhmatova N.K., Bisheva I.V. et al. Mucosal immunity in patients with COVID-19: Treatment and rehabilitation. Ed. by Kostinov M.P., Svitich O.A., Chuchalin A.G. Moscow: MDV Group, 2022; pp. 9–26 (In Russ.). ISBN: 978-5-906748-20-1. EDN: ZVNHWK.
5. Yamamoto M., Sato S., Hemmi H. et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway. *Science*. 2003; 301(5633): 640–43. <https://dx.doi.org/10.1126/science.1087262>.
6. Velloso F.J., Trombetta-Lima M., Anschau V. et al. NOD-like receptors: Major players (and targets) in the interface between innate immunity and cancer. *Bioscience Reports*. 2019; 39(4): BSR20181709. <https://dx.doi.org/10.1042/BSR20181709>.
7. de Groot N.G., Bontrop R.E. COVID-19 pandemic: Is a gender-defined dosage effect responsible for the high mortality rate among males? *Immunogenetics*. 2020; 72(5): 275–77. <https://dx.doi.org/10.1007/s00251-020-01165-7>.
8. Kayesh M.E.H., Kohara M., Tsukiyama-Kohara K. An overview of recent insights into the response of TLR to SARS-CoV-2 infection and the potential of TLR agonists as SARS-CoV-2 vaccine adjuvants. *Viruses*. 2021; 13(11): 2302. <https://dx.doi.org/10.3390/v13112302>.
9. Choudhury A., Mukherjee S. In silico studies on the comparative characterization of the interactions of SARS-CoV-2 spike glycoprotein with ACE-2 receptor homologs and human TLRs. *J Med Virol.* 2020; 92(10): 2105–13. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.25987>.
10. Bastard P., Levy R., Henriquez S. et al. Interferon- β therapy in a patient with Incontinentia Pigmenti and autoantibodies against type I IFNs infected with SARS-CoV-2. *J Clin Immunol.* 2021; 41(5): 931–33. <https://dx.doi.org/10.1007/s10875-021-01023-5>.
11. Tanaka T., Narazaki M., Kishimoto T. IL- δ in inflammation, immunity, and disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014; 6(10): a016295. <https://dx.doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>.
12. Rudd B.D., Smit J.J., Flavell R.A. et al. Deletion of TLR3 alters the pulmonary immune environment and mucus production during respiratory syncytial virus infection. *J Immunol.* 2006; 176(3): 1937–42. <https://dx.doi.org/10.4049/jimmunol.176.3.1937>.
13. Poulas K., Farsalinis K., Zanidis C. Activation of TLR7 and innate immunity as an efficient method against COVID-19 pandemic: Imiquimod as a potential therapy. *Front Immunol.* 2020; 11: 1373. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01373>.
14. Said E.A., Tremblay N., Al-Balushi M.S. et al. Viruses seen by our cells: The role of viral RNA sensors. *J Immunol Res.* 2018; 2018: 9480497. <https://dx.doi.org/10.1155/2018/9480497>.
15. Swiecki M., Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol.* 2015; 15(8): 471–85. <https://dx.doi.org/10.1038/nri3865>.
16. Kikkert M. Innate immune evasion by human respiratory RNA viruses. *J Innate Immun.* 2020; 12(1): 4–20. <https://dx.doi.org/10.1159/000503030>.
17. Nguyen H., Gazy N., Venketaraman V. A role of intracellular Toll-like receptors (3, 7, and 9) in response to *Mycobacterium tuberculosis* and co-infection with HIV. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(17): E6148. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms21176148>.
18. Alturaiki W., Alkadi H., Alamri S. et al. Association between the expression of toll-like receptors, cytokines, and homeostatic chemokines in SARS-CoV-2 infection and COVID-19 severity. *Heliyon.* 2023; 9(1): e12653. <https://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12653>.
19. Mohanty M.C., Varose S.Y., Sawant U.P., Fernandes M.M. Expression of innate immune response genes in upper airway samples of SARS-CoV-2 infected patients: A preliminary study. *Indian J Med Res.* 2021; 153(5&6): 677–83. https://dx.doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_131_21.
20. de la Rica R., Borges M., Gonzalez-Freire M. COVID-19: In the eye of the cytokine storm. *Front Immunol.* 2020; 11: 558898. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.558898>.
21. Moreno-Eutimio M.A., Lopez-Macias C., Pastelin-Palacios R. Bioinformatic analysis and identification of single-stranded RNA sequences recognized by TLR7/8 in the SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV genomes. *Microbes Infect.* 2020; 22(4): 226–29. <https://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2020.04.009>.
22. Schmitz M.L., Kracht M., Saul V.V. The intricate interplay between RNA viruses and NF- κ B. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1843(11): 2754–64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbamcr.2014.08.004>.

23. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017; 2: 17023. <https://dx.doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>.
24. Takaoka A., Yamada T. Regulation of signaling mediated by nucleic acid sensors for innate interferon-mediated responses during viral infection. *Int Immunol.* 2019; 31(8): 477–88. <https://dx.doi.org/10.1093/intimm/dxz034>.
25. Yanai H., Chiba S., Hangai S. et al. Revisiting the role of IRF3 in inflammation and immunity by conditional and specifically targeted gene ablation in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115(20): 5253–58. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1803936115>.
26. Totura A.L., Whitmore A., Agnihothram S. et al. Toll-like receptor 3 signaling via TRIF contributes to a protective innate immune response to severe acute respiratory syndrome coronavirus infection. *mBio.* 2015; 6(3): e00638-00615. <https://dx.doi.org/10.1128/mBio.00638-15>.
27. *Nature Immunology.* The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. URL: <https://www.nature.com/articles/ni.1863> [date of access – 23.09.2022].
28. Han L., Zhuang M.W., Deng J. et al. SARS-CoV-2 ORF9b antagonizes type I and III interferons by targeting multiple components of the RIG-I/MDA-5-MAVS, TLR3-TRIF, and cGAS-STING signaling pathways. *J Med Virol.* 2021; 93(9): 5376–89. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.27050>.

Поступила/Received: 12.10.2022

Принята в печать/Accepted: 12.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Наталья Дмитриевна Абрамова, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России. Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А. E-mail: and960911@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7307-0515>

Тала Денисовна Сощенко, лаборант исследователь лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России. Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А. E-mail: talasoschenko17@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1665-7734>

Екатерина Андреевна Меремьянина, научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России. Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А. E-mail: ekaterina@meremianina.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4334-1473>

Виктория Константиновна Солнцева, к.м.н., старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2. E-mail: speak_to_vika@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3783-9232>

Вадим Николаевич Железняк, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологического анализа и мониторинга инфекционных заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России. Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А. E-mail: vng150@mail.ru.

Оксана Анатольевна Свитич, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), директор ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России. Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А. E-mail: svitichoa@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

ABOUT THE AUTHORS:

Natalya D. Abramova, junior researcher at the Laboratory of molecular immunology, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the Ministry of Education and Science of Russia. Address: 105064, Moscow, 5A Maly Kazenny Lane. E-mail: and960911@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7307-0515>

Tala D. Soshchenko, laboratory researcher at the Laboratory of molecular immunology, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the Ministry of Education and Science of Russia. Address: 105064, Moscow, 5A Maly Kazenny Lane. E-mail: talasoschenko17@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1665-7734>

Ekaterina A. Meremyanina, researcher at the laboratory of molecular immunology, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the Ministry of Education and Science of Russia. Address: 105064, Moscow, 5A Maly Kazenny Lane. E-mail: ekaterina@meremianina.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4334-1473>

Victoria K. Solntseva, PhD in Medical Sciences, senior lecturer at the Department of microbiology, virology and immunology named after academician A.A. Vorobyov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119991, Moscow, 8/2 Trubetskaya Str. E-mail: speech_to_vika@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3783-9232>

Vadim N. Zheleznyak, PhD in Medical Sciences, senior researcher at the Laboratory for epidemiological analysis and monitoring of infectious diseases, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the Ministry of Education and Science of Russia. Address: 105064, Moscow, 5A Maly Kazenny Lane. E-mail: vng150@mail.ru.

Oksana A. Svitich, MD, professor of RAS, corresponding member of RAS, professor of the Department of microbiology, virology and immunology named after academician A.A. Vorobyov of F.F. Erisman Institute of Public Health of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), director of I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the Ministry of Education and Science of Russia. Address: 105064, Moscow, 5A Maly Kazenny Lane. E-mail: svitichoa@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

© Коллектив авторов, 2023

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФНЫХ МАРКЕРОВ В ГЕНАХ РЕЦЕПТОРОВ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА С РАЗВИТИЕМ И ТЯЖЕСТЬЮ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

Н.О. КАЛЮЖНАЯ¹, Е.А. МЕРЕМЬЯНИНА^{1,2}, Н.Д. АБРАМОВА¹, Е.Ю. МАЛИННИКОВА², А.Б. САФОНОВА⁵,
А.Г. ЧУЧАЛИН³, О.А. СВИТИЧ^{1,4}

¹ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России, г. Москва

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва

³ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

⁴ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

⁵ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва



Аннотация. В настоящее время широкое распространение по всему миру получила новая корона-вирусная инфекция (COVID-19), вызванная вирусом SARS-CoV-2. Было показано, что важную роль в иммунопатогенезе данного заболевания играют рецепторы врожденного иммунитета (в частности, NOD-подобные рецепторы и RIG-I-подобные рецепторы). Они способны влиять на экспрессию генов цитокинов и интерферонов, опосредуя запуск реакций врожденного иммунного ответа на патоген. Однако на сегодняшний день мало изучены генетические аспекты данных рецепторов.

Цель исследования – поиск и анализ ассоциаций полиморфных маркеров *rs2075822* в гене *NOD1*, *rs3135499* и *rs8057341* в гене *NOD2*, а также *rs1990760* в гене *IFIH1* с развитием и тяжестью течения COVID-19.

Материалы и методы. Для проведения исследования был выполнен забор венозной крови у пациентов с разными степенями тяжести течения COVID-19, а также у здоровых индивидуумов. Из полученных образцов была выделена ДНК, после чего проведен анализ ДНК с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) на выбранные полиморфные маркеры.

Результаты. Мы установили, что маркеры *rs3135499* и *rs8057341* ассоциированы с заболеваемостью коронавирусной инфекцией. Кроме того, маркеры *rs1990760* и *rs2075822* связаны с легким течением инфекции, а *rs8057341* – с течением средней тяжести.

Заключение. Полученные данные могут быть использованы в качестве предиктивных маркеров при прогнозировании тяжести течения коронавирусной инфекции у здоровых лиц с неблагоприятным анамнезом и склонностью к легочным заболеваниям, а также для раннего выявления больных, предрасположенных к тяжелому течению COVID-19, среди всех пациентов с уже развившимися клиническими проявлениями.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, врожденный иммунитет, NOD-подобные рецепторы, RIG-I-подобные рецепторы, полиморфные маркеры.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Н.О. Калюжная, Е.А. Меремьянина, Н.Д. Абрамова, Е.Ю. Малинникова, А.Б. Сафонова, А.Г. Чучалин, О.А. Свитиш. Ассоциация полиморфных маркеров в генах рецепторов врожденного иммунитета с развитием и тяжестью течения COVID-19. *Терапия*. 2023; 9(2): 14–20.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.14-20>

ASSOCIATION OF POLYMORPHIC MARKERS IN THE GENES OF CONGENITAL IMMUNITY RECEPTORS WITH THE DEVELOPMENT AND SEVERITY OF COVID-19 CLINICAL COURSE

KALYUZHNYAYA N.O.¹, MEREMYANINA E.A.^{1, 2}, ABRAMOVA N.D.¹, MALINNIKOVA E.YU.², SAFONOVA A.B.⁵,
CHUCHALIN A.G.³, SVITICH O.A.^{1, 4}

¹I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)

⁵N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. Novel coronavirus infection (COVID-19), caused by the SARS-CoV-2 virus, has become widespread worldwide. It has been shown that receptors of congenital immunity (in particular, NOD-like receptors and RIG-I-like receptors) play an important role in the immunopathogenesis of this disease. They are able to influence the expression of cytokines and interferons genes, mediating the triggering of congenital immune responses to a pathogen. However, to date, the genetic aspects of these receptors have been studied not enough.

The aim of the study is to search and analyze the associations of polymorphic markers *rs2075822* in the NOD1 gene, *rs3135499* and *rs8057341* in the NOD2 gene, as well as *rs1990760* in the IFIH1 gene with the development and severity of COVID-19 disease.

Materials and methods. To perform the study, venous blood was taken from patients with different degrees of severity of the course of COVID-19, as well as from healthy individuals. DNA was isolated from the obtained samples, after which DNA was analyzed using the real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) method for selected polymorphic markers.

Results. We found that markers *rs3135499* and *rs8057341* are associated with the incidence of coronavirus infection. Moreover, markers *rs1990760* and *rs2075822* are associated with a mild course of infection, while *rs8057341* is associated with a course of moderate severity.

Conclusion. Obtained could be used as predictive markers in prognosticating the severity of the course of coronavirus infection in healthy individuals with an unfavorable anamnesis and a tendency to pulmonary diseases, as well as for early detection of patients predisposed to a severe course of COVID-19 among all patients with already developed clinical manifestations of the disease.

Key words: coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, congenital immunity, NOD-like receptors, RIG-I-like receptors, polymorphic markers.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Kalyuzhnaya N.O., Meremyanina E.A., Abramova N.D., Malinnikova E.Yu., Safonova A.B., Chuchalin A.G., Svitich O.A. Association of polymorphic markers in the genes of congenital immunity receptors with the development and severity of COVID-19 clinical course.

Therapy. 2023; 9(2): 14–20.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.14-20>

ВВЕДЕНИЕ

С декабря 2019 г. повсеместно распространяется новая коронавирусная инфекция. До сих пор ведутся активные разработки терапевтических средств для ее лечения. Известно, что заболеваемость и тяжесть течения COVID-19 варьирует в различных группах населения. Для выявления факторов риска проводились многочисленные исследования, в ходе которых были отмечены ассоциации тяжести течения новой коронавирусной инфекции с такими характеристиками, как пол, возраст, сопутствующие заболевания и генетические факторы. Важную роль в этом плане играют также гены, напрямую или опосредованно определяющие реакции иммунного ответа. Например, было показано, что варианты генов, связанных с механизмом проникновения SARS-CoV-2, и генов, связанных с врожденным иммунным ответом хозяина, являются важнейшими детерминантами тяжести течения коронавирусной инфекции [1–3].

Рецепторы врожденного иммунитета, относящиеся к NOD-подобным (NOD-like receptor, NLR) и RIG-

I-подобным рецепторам (RIG-I-like receptor, RLR), имеют большое значение в развитии COVID-19. Они входят в группу паттерн-распознающих рецепторов, чья основная функция – узнавание чужеродных молекулярных структур, а также запуск сигнальных путей, приводящих к экспрессии цитокиновых и интерфероновых генов, что обуславливает последующие развитие воспаления и активацию реакций врожденного иммунитета. В частности, рецепторы типа MDAS из группы RLR способны распознавать двуцепочечную РНК вируса SARS-CoV-2. Основными лигандами рецепторов из группы NLR являются бактериальные паттерны. Роль этих рецепторов при COVID-19 обусловлена тем, тяжелое течение заболевания и возникновение серьезных осложнений зачастую бывает связано со вторичным присоединением бактериальной инфекции. Кроме того, известно, что рецептор TLR2 способен распознавать белок S вируса SARS-CoV-2 и активировать путь NF-κB индукции воспалительных цитокинов и хемокинов. Этот путь может способствовать развитию «цитокинового шторма» и тяжелому течению заболевания [4]. Было обнаружено, что каскад

реакций от рецепторов NOD2 ингибирует сигнальные пути от TLR2 и, следовательно, приводит к снижению экспрессии провоспалительных цитокинов [5].

На данный момент генетические аспекты рецепторов врожденного иммунитета в связи с коронавирусной инфекцией практически не исследованы. Изучение ключевых полиморфных маркеров в генах NLR и RLR может способствовать более глубокому пониманию патогенеза заболевания и усовершенствованию прогностических алгоритмов и методов его лечения. Поэтому целью настоящего исследования стало изучение ассоциации полиморфных маркеров в генах рецепторов врожденного иммунитета *NOD1*, *NOD2* и *MDA5* с развитием и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 177 человек в возрасте 18–60 лет, проживающих в Московском регионе Российской Федерации. Материал предоставлялся ГКБ им. Д.Д. Плетнева.

В группу с патологией вошли пациенты, находящиеся в стационаре с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19» (вирус подтвержден лабораторным тестированием) с тяжелым и средним течением заболевания. Группу сравнения составили пациенты с бессимптомным и легким течением заболевания, а также лица из контрольной группы (здоровые люди, контактировавшие с больными коронавирусной инфекцией, но при этом ни клинически, ни лабораторно не заболевшие COVID-19).

Критериями исключения из исследования были выраженные врожденные дефекты, хронические сопутствующие патологии легких, почек, сердечно-сосудистой и нервной системы, психиатрические заболевания, метаболические нарушения, злокачественные образования, ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С, иммуносупрессивные и иммунодефицитные заболевания, хроническое злоупотребление алкоголем и/или употребление наркотиков, беременность и/или лактация, прием препаратов иммуноглобулина или прохождения процедуры переливания крови в течение последних 3 мес до начала исследования, неспособность соблюдения пациентом условий протокола. Для включения в исследование все исследуемые подписывали информированное согласие.

У всех пациентов был произведен забор венозной крови в вакуумные пробирки с ЭДТА. После поступления в лабораторию из полученных образцов была выделена ДНК (набор «РИБО-сорб» производства «ИнтерЛабСервис», Россия). Качество нуклеиновой кислоты проверяли на спектрофотометре видимого диапазона NanoDrop (Thermo Fisher Scientific, США). Выделенную ДНК хранили при температуре -70°C . Затем выполняли анализ ДНК с использованием метода полимеразной цепной реакции в режиме

реального времени (ПЦР-РВ) на полиморфные маркеры *rs2075822* в гене *NOD1*, *rs3135499* и *rs8057341* в гене *NOD2*, а также *rs1990760* в гене *IFIH1* (специально синтезированные праймеры и зонды, «Набор реагентов для проведения ПЦР-РВ», «Синтол», Россия).

В рамках статистической обработки результатов анализ частоты встречаемости аллелей и генотипов в исследуемых группах рассчитывали при помощи критерия χ^2 . Для количественной оценки связи между возникновением заболевания и носительством неблагоприятного полиморфного маркера рассчитывались отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования было выявлено, что полиморфный маркер *rs2075822* в гене *NOD1* не имеет каких-либо ассоциаций с риском заболеть COVID-19. Как у пациентов с COVID-19, так и у здоровых лиц аллель А полиморфного маркера *rs2075822* встречался значительно чаще: частота его встречаемости составила 0,709 и 0,802 соответственно. Исследование генотипов также не показало никаких ассоциативных связей с заболеваемостью COVID-19. В то же время были обнаружены статистически значимые различия между группами с легким и тяжелым течением COVID-19 как для частоты встречаемости аллелей (0,875 и 0,698 для аллеля А соответственно; $p < 0,05$; ОШ 3,03; 95% ДИ: 1,22–7,5), так и для генотипа АА (0,75 против 0,515; $p < 0,05$; ОШ 2,83; 95% ДИ: 1,04–7,71). Соответствующие данные представлены на рисунке 1.

При изучении связи полиморфного маркера *rs3135499* в гене *NOD2* с заболеваемостью COVID-19 было обнаружено статистически значимое различие в частоте распределения аллелей между группой с COVID-19 (частота аллеля А – 0,724, аллеля С – 0,276) и группой сравнения (0,68 – аллеля А и 0,32 – аллеля С; $p < 0,05$; ОШ 1,6; 95% ДИ: 1–2,57). Также было установлено отличие для генотипа АА: в выборке пациентов с коронавирусной инфекцией его частота составила 0,448, тогда как в группе сравнения лишь 0,276 ($p < 0,05$; ОШ 2,13; 95% ДИ: 1,08–4,22; рис. 2). Достоверных различий в частоте распределения генотипов АС и СС в группах не наблюдалось. Также не было обнаружено никаких ассоциаций исследуемых генотипов с тяжестью течения заболевания.

У пациентов из групп патологии и сравнения в ходе исследования маркера *rs8057341* в гене *NOD2* были выявлены статистически достоверные различия для аллелей. Для этих выборок частоты распределения аллелей А и G составили соответственно 0,378 и 0,621 для коронавирусной инфекции, 0,254 и 0,746 – для группы сравнения. При анализе генотипов было установлено, что гомозигота АА встречалась у пациентов с COVID-19 с частотой 0,104, тогда как в группе контроля этот генотип обнаружен не был ($p < 0,01$; рис. 3).

Исследование также показало преобладание генотипа *AG* как в группе с COVID-19 средней тяжести (частота 0,813), так и в группе пациентов с тяжелым течением заболевания (частота 0,505; *рис. 4*). При этом различия между частотами оказались статистически значимыми ($p < 0,05$; ОШ 4,25; 95% ДИ: 1,14–15,83).

Также для гена *NOD2* мы проанализировали частоту встречаемости гаплотипов и обнаружили, что гаплотип *AAA* был ассоциирован с заболеваемостью: он достоверно чаще встречался в группе больных COVID-19 относительно группы сравнения (частота 0,1 и 0,0 соответственно; $p < 0,05$). Для других гаплотипов достоверных ассоциаций выявлено не было.

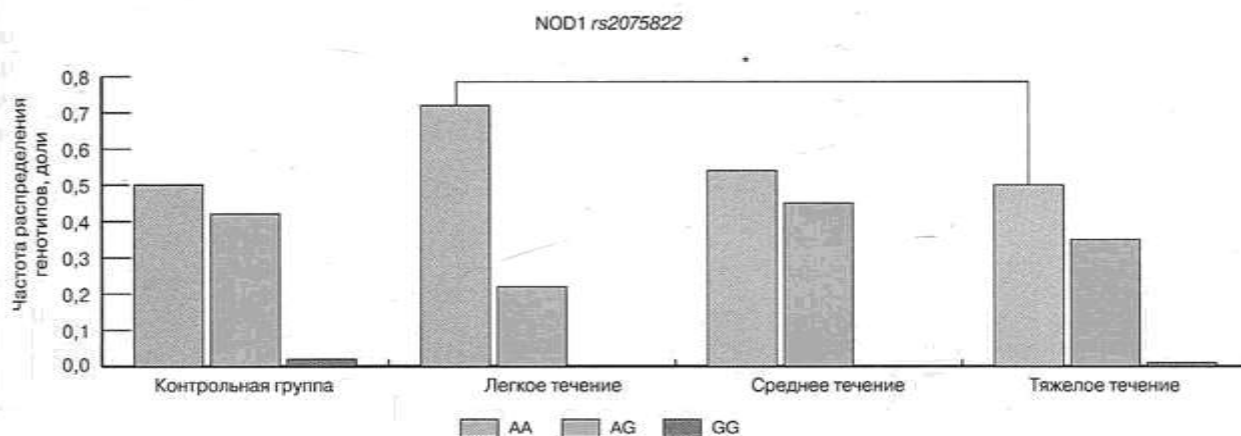
Наконец, нами был проведен анализ ассоциаций полиморфного маркера *rs1990760* в гене *IFIH1* с заболеваемостью и тяжестью течения инфекции. Было показано преобладание аллеля *T* как в группе сравнения (частота 0,623), так и у пациентов, пораженных COVID-19 (0,705). Таким образом,

ни аллели, ни генотипы полиморфного маркера *rs352140* не были ассоциированы с развитием новой коронавирусной инфекции. Вместе с тем были выявлены статистически значимые отличия в распределении генотипов исследуемого маркера у группы пациентов с легким течением заболевания (частота встречаемости генотипа *CT* 0,833) по сравнению с контрольной группой (частота 0,542; $p < 0,05$; ОШ 4,23; 95% ДИ: 1,11–16,17; *рис. 5*).

ОБСУЖДЕНИЕ

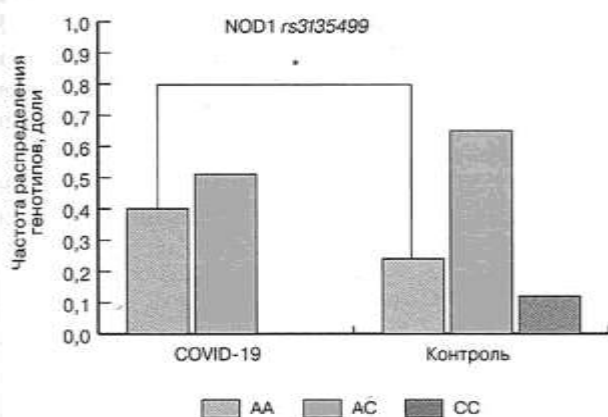
Однонуклеотидные полиморфизмы (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) представляют собой отличия последовательности ДНК размером в один нуклеотид в геноме представителей одного вида или между гомологичными участками гомологичных хромосом. SNP могут влиять на восприимчивость к заболеванию, его патогенез и эффективность терапии.

Рис. 1. Частота встречаемости генотипов маркера *rs2075822* в группах с легким, средним и тяжелым течением коронавирусной инфекции, а также в контрольной группе



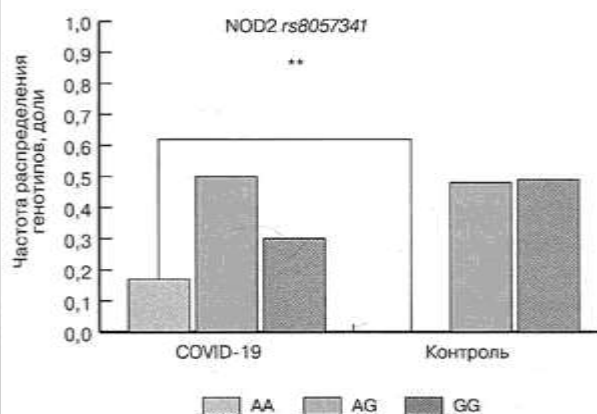
Примечание: * – $p < 0,05$; отношение шансов 2,83; 95% доверительный интервал: 1,04–7,71.

Рис. 2. Частота встречаемости генотипов маркера *rs3135499* в группе с COVID-19 и группе сравнения



Примечание: * – $p < 0,05$; отношение шансов 2,13; 95% доверительный интервал: 1,08–4,22.

Рис. 3. Частота встречаемости генотипов маркера *rs8057341* в группе с COVID-19 и группе сравнения

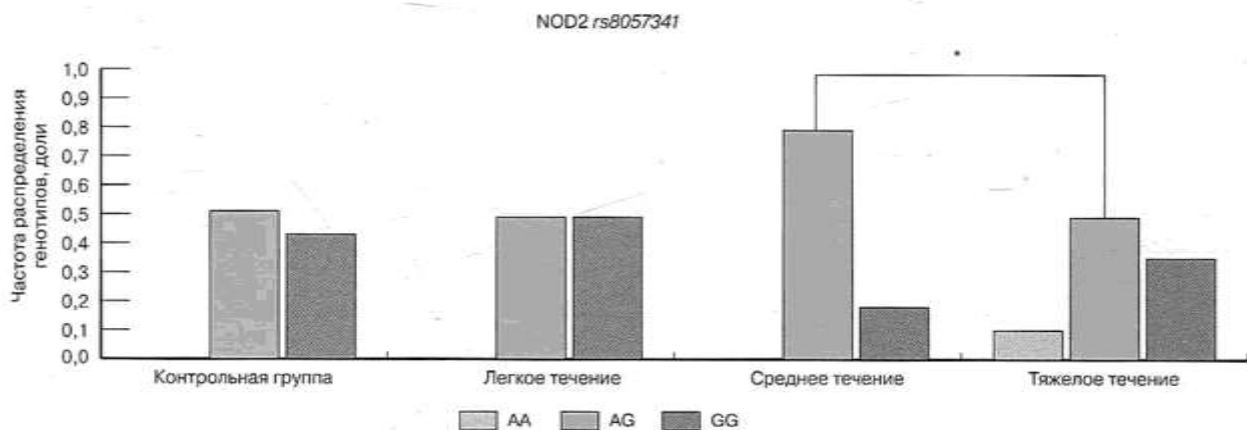


Примечание: ** – $p < 0,01$.

Таблица. Ассоциации между маркерами *rs2075822*, *rs3135499*, *rs8057341*, *rs1990760* и некоторыми инфекционными, аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями

Рецептор	Ген	Маркер	Заболевания	Наличие ассоциации
NOD1	NOD1	<i>rs2075822</i>	Атопический дерматит (Германия)	ЕСТЬ [6]
			Агрессивный периодонтит (Европа)	НЕТ [7]
			Болезнь Крона, язвенный колит (Новая Зеландия)	ЕСТЬ [8]
NOD2	NOD2	<i>rs8057341</i>	Туберкулез (Китай)	НЕТ [9]
			Лепра (Южная Америка)	ЕСТЬ [10]
		<i>rs3135499</i>	Лепра (Китай)	ЕСТЬ [11]
			Туберкулез (Китай)	НЕТ [9]
MDA5	IFIH1	<i>rs1990760 (Ala946Thr)</i>	Болезнь Бехчета (Китай)	НЕТ [12]
			Сахарный диабет 1-го типа (Европа)	ЕСТЬ [13]
			Болезнь Аддисона (Европа)	НЕТ [14]
			Аутоиммунные заболевания щитовидной железы детей (Польша)	ЕСТЬ [15]
			Пародонтит (Чили)	НЕТ [16]
			Сахарный диабет 1-го типа (Европа, США)	ЕСТЬ [17]
			Болезнь Грейвса (Великобритания)	ЕСТЬ [18]
			Системная красная волчанка (Дания)	ЕСТЬ [19]

Рис. 4. Частота встречаемости генотипов маркера *rs8057341* в группах с легким, средним и тяжелым течением коронавирусной инфекции, а также в контрольной группе



Примечание: * – $p < 0,05$; отношение шансов 4,25; 95% доверительный интервал: 1,14–15,83.

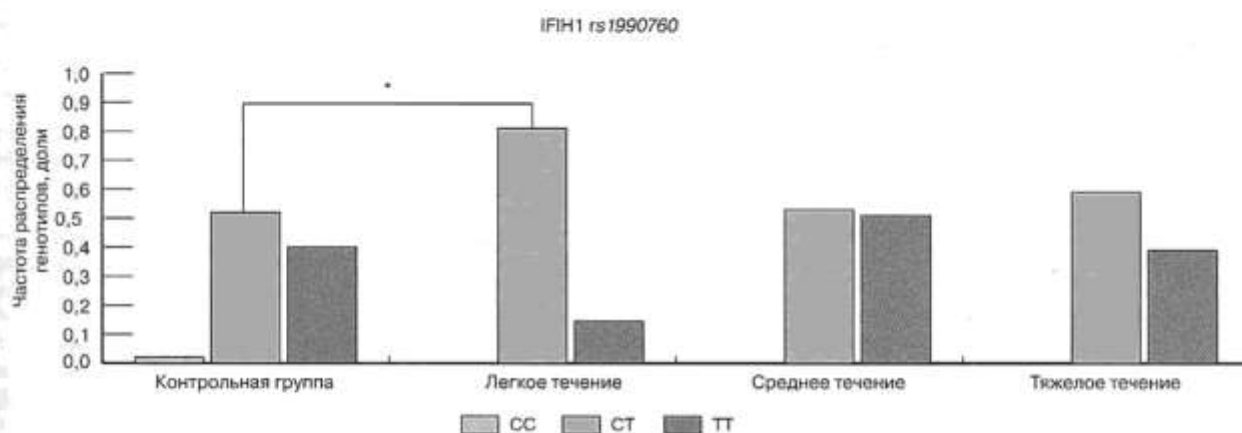
SNP в генах рецепторов врожденного иммунитета приводят к изменению уровней экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов при различных патологиях. Нами был проведен анализ литературных данных, в ходе которого было обнаружено, что маркеры *rs2075822*, *rs3135499*, *rs8057341* и *rs1990760* ассоциированы с некоторыми инфекционными, аутовоспалительными и аутоиммунными заболеваниями (таб.), однако в контексте коронавирусной инфекции эти маркеры изучены еще не были.

В ходе представленного исследования мы осуществили сравнительный анализ распределения аллелей, генотипов и гаплотипов в полиморфных маркерах *rs2075822* в гене *NOD1*, *rs3135499* и *rs8057341* в гене *NOD2*, а также *rs1990760* в гене *IFIH1* в группе с коронавирусной инфекцией и группе сравнения. Было продемонстрировано, что выбранные нами маркеры

ассоциированы с заболеваемостью коронавирусной инфекцией: наличие аллеля А *rs3135499* в гене *NOD2* повышает риск заболеть в 1,6 раз, генотипа АА – в 2,13 раз. В случае маркера *rs8057341* аллель А повышает риск заболеваемости в 1,78 раз. Также гаплотип АААА был ассоциирован с риском возникновения новой коронавирусной инфекции.

Кроме того, сравнительный анализ был проведен в группах пациентов с разной степенью тяжести течения COVID-19 и в контрольной выборке. Было установлено, что наличие генотипа СТ маркера *rs1990760* в гене *IFIH1* повышает вероятность легкого течения заболевания в 4,23 раза. Легкое течение также было ассоциировано с маркером *rs2075822* гена *NOD1*: аллель А увеличивает его вероятность в 3,03, а генотип АА – в 2,83 раза. Наконец, генотип АА *rs8057341* в гене *NOD2* повышает вероятность протекания COVID-19 средней тяжести в 2,83 раза.

Рис. 5. Частота встречаемости генотипов маркера *rs1990760* в группах с легким, средним и тяжелым течением коронавирусной инфекции, а также в контрольной группе



Примечание: * – $p < 0,05$; отношение шансов 4,23; 95% доверительный интервал: 1,11–16,17.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные нашего исследования могут послужить в качестве предиктивных маркеров при прогнозировании тяжести течения коронавирусной инфекции у здоровых лиц с неблагоприятным анамнезом и склонностью к легочным заболеваниям, а также для раннего выявления больных, предрасположенных

к тяжелому течению COVID-19, среди всех пациентов с уже развившимися клиническими проявлениями инфекции. Полученные результаты могут способствовать принятию превентивных мер еще до наступления тяжелых клинических проявлений COVID-19. Кроме того, возможно их использование в дальнейших исследованиях в области персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yildirim Z., Sahin O.S., Yazar S., Bozok Cetintas V. Genetic and epigenetic factors associated with increased severity of Covid-19. *Cell Biol Int.* 2021; 45(6): 1158–74. <https://dx.doi.org/10.1002/cbin.11572>.
2. Абрамова Н.Д., Ахматова Н.К., Бишева И.В. с соавт. Мукозальный иммунитет у пациентов с COVID-19: лечение и реабилитация. Под ред. Костинова М.П., Свитича О.А., Чучалина А.Г. М.: Группа МДВ. 2022; с. 9–40. [Abramova N.D., Akhmatova N.K., Bisheva I.V. et al. Mucosal immunity in patients with COVID-19: Treatment and rehabilitation. Ed. by Kostinov M.P., Svitich O.A., Chuchalin A.G. Moscow: MDV Group. 2022; pp. 9–40 [In Russ.]]. ISBN: 978-5-906748-20-1. EDN: DEFAVJ.
3. Арзуманян В.Г., Быстрицкая Е.П., Колыганова Т.И. с соавт. Антимикробная активность сыворотки крови до и после вакцинации препаратом «ЭпиВакКорона». *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022; 173(3): 350–356. [Arzumanyan V.G., Bystritskaya E.P., Kolyganova T.I. et al. Antimicrobial activity of serum before and after vaccination with «EpiVacCorona». *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022; 173(3): 350–356 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.47056/0365-9615-2022-173-3-350-356>. EDN: WDGCGI.
4. Khan S., Shafiei M.S., Longoria C. et al. SARS-CoV-2 spike protein induces inflammation via TLR2-dependent activation of the NF-κB pathway. *ELife.* 2021; 10: e68563. <https://dx.doi.org/10.7554/eLife.68563>.
5. Watanabe T., Kitani A., Murray P.J., Strober W. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-mediated T helper type 1 responses. *Nat Immunol.* 2004; 5(8): 800–8. <https://dx.doi.org/10.1038/ni1092>.
6. Al-Shobaili H.A., Ahmed A.A., Alnomair N.N. et al. Alnomair molecular genetic of atopic dermatitis: An update. *Int J Health Sci (Gassim).* 2016; 10(1): 96–120.
7. Loos B.G., Fiebig A., Nothnagel M. et al. NOD1 gene polymorphisms in relation to aggressive periodontitis. *Innate Immun.* 2009; 15(4): 225–32. <https://dx.doi.org/10.1177/1753425909103739>.
8. Huebner C., Ferguson L.R., Han D.Y. et al. Nucleotide-binding oligomerization domain containing 1 [NOD1] haplotypes and single nucleotide polymorphisms modify susceptibility to inflammatory bowel diseases in a New Zealand caucasian population: A case-control study. *BMC Res Notes.* 2009; 2: 52. <https://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-2-52>.
9. Pan H., Dai Y., Tang S., Wang J. Polymorphisms of NOD2 and the risk of tuberculosis: A validation study in the Chinese population. *Int J Immunogenet.* 2012; 39(3): 233–40. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1744-313X.2011.01079.x>.
10. Leturiondo A.L., Noronha A.B., Mendonça C.Y.R. et al. Association of NOD2 and IFNG single nucleotide polymorphisms with leprosy in the Amazon ethnic admixed population. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020; 14(5): e0008247. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pntd.0008247>.
11. Xiong J.H., Mao C., Sha X.W. et al. Association between genetic variants in NOD2, C13orf31, and CCDC122 genes and leprosy among the Chinese Yi population. *Int J Dermatol.* 2016; 55(1): 65–69. <https://dx.doi.org/10.1111/ijd.12981>.
12. Li L., Yu H., Jiang Y. et al. Genetic variations of NLR family genes in Behcet's disease. *Sci Rep.* 2016; 6: 20098. <https://dx.doi.org/10.1038/srep20098>.
13. Liu S., Wang H., Jin Y. et al. IFI1 polymorphisms are significantly associated with type 1 diabetes and IFI1 gene expression in peripheral blood mononuclear cells. *Hum Mol Genet.* 2009; 18(2): 358–65. <https://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddn342>.
14. Zurawek M., Fichna M., Januszkiewicz D. et al. Polymorphisms in the interferon-induced helicase [IFIH1] locus and susceptibility to Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013; 78(2): 191–96. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04497.x>.
15. Ryzewska M., Goralczyk A., Goscik J. et al. Analysis of chosen polymorphisms rs2476601 a/G-PTPN22, rs1990760 C/T-IFIH1, rs179247 a/G-TSHR in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases in children. *Autoimmunity.* 2018; 51(4): 183–190. <https://dx.doi.org/10.1080/08916934.2018.1486824>.

16. Leite F.R.M., Enevold C., Bendtzen K. et al. Pattern recognition receptor polymorphisms in early periodontitis. *J Periodontol.* 2019; 90(6): 647–54. <https://dx.doi.org/10.1002/JPER.18-0547>.
17. Smyth D.J., Cooper J.D., Bailey R. et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. *Nat Genet.* 2006; 38(6): 617–19. <https://dx.doi.org/10.1038/ng1800>.
18. Sutherland A., Davies J., Owen C.J. et al. Genomic polymorphism at the interferon-induced helicase (IFIH1) locus contributes to Graves' disease susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 92(8): 3338–41. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem.2007-0173>.
19. Enevold C., Kjaer L., Nielsen C.H. et al. Genetic polymorphisms of dsRNA ligating pattern recognition receptors TLR3, MDA5, and RIG-I. Association with systemic lupus erythematosus and clinical phenotypes. *Rheumatol Int.* 2014; 34(10): 1401–8. <https://dx.doi.org/10.1007/s00296-014-3012-4>.

Поступила/Received: 11.10.2022

Принята в печать/Accepted: 11.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Наталья Олеговна Калужная, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России. Адрес: 115088, г. Москва, 1-я Дубровская ул., д. 15. E-mail: nat_kalyuzhnaya@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1668-1846>

Екатерина Андреевна Меремьянина, к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России, старший преподаватель кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 115088, г. Москва, 1-я Дубровская ул., д. 15. E-mail: ekaterina@meremianina.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4334-1473>

Наталья Дмитриевна Абрамова, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России. Адрес: 115088, г. Москва, 1-я Дубровская ул., д. 15. E-mail: and960911@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7307-0515>

Елена Юрьевна Малинникова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38. E-mail: malinacgb@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>

Анна Борисовна Сафонова, ординатор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе 24. E-mail: apotapova97@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6927-1966>

Александр Григорьевич Чучалин, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, председатель правления Российского респираторного общества. Адрес: 105077, г. Москва, 11-я Парковая ул., д. 32, к. 4. E-mail: pulmomoskva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>

Оксана Анатольевна Свитич, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» Минобрнауки России, профессор кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. академика А.А. Воробьева ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 105064, г. Москва, Малый Казенный пер., д. 5А. E-mail: svitichoal@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

ABOUT THE AUTHORS:

Natalia O. Kalyuzhnaya, junior researcher at the Laboratory of molecular immunology, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the Ministry of Education and Science of Russia. Address: 115088, Moscow, 15 1st Dubrovskaya Str. E-mail: nat_kalyuzhnaya@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1668-1846>

Ekaterina A. Meremyanina, PhD in Medical Sciences, researcher at the Laboratory of molecular immunology, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the Ministry of Education and Science of Russia, senior lecturer at the Department of virology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115088, Moscow, 15 1st Dubrovskaya Str. E-mail: ekaterina@meremianina.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4334-1473>

Natalya D. Abramova, junior researcher at the Laboratory of molecular immunology, I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the Ministry of Education and Science of Russia. Address: 115088, Moscow, 15 1st Dubrovskaya Str. E-mail: and960911@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7307-0515>

Elena Yu. Malinnikova, MD, associate professor, head of the Department of virology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125445, Moscow, 19/38 Belomorskaya Str. E-mail: malinacgb@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5501-5707>

Anna B. Safonova, resident of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 115478, Moscow, 24 Kashirskoe Lane. E-mail: apotapova97@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6927-1966>

Alexander G. Chuchalin, MD, professor, academician of RAS, head of the Department of hospital therapy of the Faculty of pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Chairman of the Board of the Russian Respiratory Society. Address: 105077, Moscow, 32/4 11st Parkovaya Str. E-mail: pulmomoskva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>

Oksana A. Svitich, MD, professor of RAS, corresponding member of RAS, professor of the Department of microbiology, virology and immunology named after academician A.A. Vorobyov of F.F. Erismann Institute of Public Health of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), director of I.I. Mechnikov Scientific Research Institute of Vaccines and Serums of the Ministry of Education and Science of Russia. Address: 105064, Moscow, 5A Maly Kazenny Lane. E-mail: svitichoal@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1757-8389>

Российский конгресс «БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ 360°: NOLI NOCERE!» 16-19 мая 2023

Мероприятие пройдет в формате онлайн:
<https://webinars-rmanpo.ru/nolinocere/>

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ



Председатель
**СЫЧЁВ ДМИТРИЙ
АЛЕКСЕЕВИЧ**
академик РАН,
д.м.н., профессор



Почетный
сопредседатель
**ПЕТРОВ ВЛАДИМИР
ИВАНОВИЧ**
академик РАН,
д.м.н., профессор



Почетный
сопредседатель
**КУКЕС ВЛАДИМИР
ГРИГОРЬЕВИЧ**
академик РАН,
д.м.н., профессор

В РАМКАХ РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА

«БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ 360°: NOLI NOCERE!» СОСТОЯТСЯ:

► Всероссийское совещание
«Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения»

► Заседание учебно-методической комиссии по клинической фармакологии

► Заседание профильной комиссии Минздрава России по клинической фармакологии

► XIV Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы клинической фармакологии и лекарственного обеспечения»

► Семинар Кокрейн Россия

► Награждение победителей конкурса по клинической фармакологии среди ординаторов «Переслушавшая Б.Е. Вотчала»

XIV Научно-практическая конференция молодых ученых-медиков с международным участием «Безопасность медицинской помощи»

VI Российская школа молодых ученых и врачей по фармакогенетике, фармакогеномике и персонализированной терапии

■ Узнать подробности и зарегистрироваться: <https://webinars-rmanpo.ru>

■ Программа мероприятия будет подана на аккредитацию в системе НМО.

■ Участие бесплатное.

Конгресс включен в перечень официальных ведомственных мероприятий Министерства здравоохранения Российской Федерации на текущий год согласно приказу 818 от 29 декабря 2022 года.

Организатор



Соорганизаторы и партнеры



НАЦИОНАЛЬНАЯ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ПАЛАТА

При поддержке



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



ФЕДЕРАЛЬНАЯ
СЛУЖБА
ПО НАДЗОРУ В ОБЛАСТИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

©Г.В. Белова, 2023

COVID-19: ПОРАЖЕНИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОГО ТРАКТА

Г.В. БЕЛОВА^{1,2}¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва²Многопрофильный медицинский центр Банка России, г. Москва

Аннотация. Для большинства представителей коронавирусов, включая SARS-CoV-2, характерна способность поражать пищеварительную систему. Вирус инфицирует эпителиоциты ЖКТ, вызывая различные по тяжести поражения. Однако лихорадка, интоксикация, респираторные симптомы, доминируя в клинической картине, оттесняют на второй план гастроинтестинальные проявления, что может стать причиной потери «золотого часа» у этой группы пациентов, когда еще можно купировать патогенетические механизмы и предотвратить тяжелое течение COVID-19.

Цель – изучить осложнения новой коронавирусной инфекции со стороны ЖКТ у пациентов в острый период COVID-19 и в постковидный период.

Материал и методы. Выполнен анализ мировой литературы с помощью системы поиска TripDataBase, который позволил изучить и структурировать описанные предположения о патогенетических механизмах поражения ЖКТ при COVID-19, а также проанализировать и структурировать клинические, в том числе эндоскопические, материалы, представленные учреждениями здравоохранения Москвы и Санкт-Петербурга, принимавшими непосредственное участие в борьбе с пандемией COVID-19.

Результаты. Возможность вируса SARS-CoV-2 непосредственно поражать энтероциты, применение самими пациентами и медицинскими работниками обоснованной или необоснованной массивной антибиотикотерапии, антикоагулянтов, НПВП, таргетной терапии, ингибиторов протонной помпы на фоне геронтологических проблем и непосредственно связанной с ними коморбидности в период лечения COVID-19 создали невероятный, ранее невиданный, микст проблем, который нашел непосредственное отражение в поражении ЖКТ, выявленных при эндоскопическом обследовании пациентов в ковидный/постковидный период и сделал необходимым введение новых терминов в эндоскопическую семиотику.

Заключение. Представленные данные подтверждают, что COVID-19 является крайне сложной, «коварной» патологией, имеющей как прямое поражающее действие, так и возможность запускать триггерные механизмы скрытой, не проявляющей себя до этого патологии, которая носит подчас системный характер.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, желудочно-кишечный тракт, патофизиологические механизмы поражения SARS-CoV-2, постковидное поражение, рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2, коморбидность, дисциркуляторное поражение.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Г.В. Белова. COVID-19: поражение пищеварительного тракта.

Терапия. 2023; 9(2): 22-30.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.22-30>

GASTROINTESTINAL LESIONS IN COVID-19

BELOVA G.V.^{1,2}¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow²Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia, Moscow

Abstract. The vast majority of coronaviruses, including SARS-CoV-2, are characterized by the involvement of the digestive system. The virus infects the epithelial cells of the gastrointestinal tract (GIT), causing lesions of varying severity. However, fever, intoxication, respiratory symptoms, dominating the clinical picture, push gastrointestinal manifestations into the background, which

may be the reason for the loss of the «golden hour» in this group of patients, when pathogenetic mechanisms can still be stopped and the severe course of the disease can be prevented.

Purpose of the work: to study the complications of the novel coronavirus infection from the GIT in patients in the acute period of COVID-19 damage and in the post-COVID period.

Material and methods. An analysis of the world literature was carried out using the TripDataBase search system, which allowed us to study, analyze and structure the described assumptions about the pathogenetic mechanisms of gastrointestinal lesions in COVID-19, as well as analyze and structure clinical, including endoscopic, materials provided by institutions health care in Moscow and Saint Petersburg, who were directly involved in the fight against the COVID-19 pandemic.

Results. The ability of the SARS-CoV-2 virus to directly infect enterocytes, the use by patients and healthcare workers of justified or unreasonably massive antibiotic therapy, anticoagulants, NSAIDs, targeted therapy, proton pump inhibitors against the background of gerontological problems and directly related comorbidity during the period treatment of a new coronavirus infection created an incredible, previously unseen, mix of problems, which was directly reflected in the gastrointestinal tract lesions identified during endoscopic examination of patients in the COVID/post-COVID period and made it necessary to introduce new terms in endoscopic semiotics.

Conclusion. The presented data confirm that the new coronavirus infection COVID-19 is an extremely complex, «insidious» pathology, which has both a direct damaging effect and the ability to trigger mechanisms of a latent, previously unmanifested pathology, which is sometimes systemic in nature.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, gastrointestinal tract, pathophysiological mechanisms, post-COVID lesion, ACE 2 receptors, comorbidity, dyscirculatory lesion.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Belova G.V. Gastrointestinal lesions in COVID-19.

Therapy. 2023; 9(2): 22–30.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.22-30>

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Китае произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил официальное название возбудителю инфекции – SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2 – РНК-вирус, относящийся к царству *Riboviria*, отряду *Nidovirales*, подотряду *Cornidovirineae*, семейству *Coronaviridae*, подсемейству *Orthocoronavirinae*, роду *Betacoronavirus*, подроду *Sarbecovirus*, виду *SARS* [1, 2].

Появление COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, разработка новых средств его профилактики и лечения. Наиболее распространенным клиническим проявлением COVID-19 выступает двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией), у 3–4% пациентов зарегистрировано развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). У части больных развивается гиперкоагуляционный синдром с тромбозами и тромбозмболиями, кроме того,

поражаются центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), эндокринная и иммунная системы, возможно развитие сепсиса и септического шока [3].

Для большинства представителей коронавирусов характерна способность поражать пищеварительную систему. SARS-CoV-2 в этом плане не исключение: он инфицирует эпителиоциты ЖКТ, вызывая различные гастроэнтерологические симптомы, такие как тошнота, рвота, синдром отказа от пищи [4]. При этом лихорадка, интоксикация и респираторные симптомы, доминируя в клинической картине, оттесняют на второй план гастроинтестинальные проявления, что может быть причиной потери «золотого часа» у пациентов с COVID-19, когда еще можно купировать патогенетические механизмы и предотвратить тяжелое течение заболевания.

Актуальность представленной работы обусловлена следующими моментами.

1. Эпидемиологическими показателями: очередной пик заболеваемости имел место в августе–октябре 2022 г., когда частота регистрации COVID-19 в России достигала 40 231 случай в день.

2. Тяжелыми постковидными изменениями, имеющими тенденцию к хронизации.

3. Отсутствием знаний патофизиологических механизмов развития болезни и особенностей ответа организма на лечение, особенно в условиях коморбидности и полипрагмазии.

4. Эндоскопическими данными осложнений со стороны ЖКТ у пациентов, инфицированных

SARS-CoV-2, которые были представлены стационарами, перепрофилированными в период пандемии.

Цель работы — изучить осложнения новой коронавирусной инфекции со стороны ЖКТ у пациентов в острый период COVID-19 и в постковидный период.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели был выполнен анализ мировой литературы с помощью системы поиска TripDataBase, который позволил изучить и структурировать описанные предположения о патогенетических механизмах поражения ЖКТ при COVID-19, а также проанализировать и структурировать клинические, в том числе эндоскопические, материалы, представленные учреждениями здравоохранения г. Москвы и г. Санкт-Петербурга, принимавшими непосредственное участие в борьбе с пандемией COVID-19 и проводившими обследование и лечение пациентов с постковидным синдромом. Эти учреждения — Многопрофильный медицинский центр Банка России, Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москва, СПб ГБУЗ «Городская Мариинская больница» (г. Санкт-Петербург), ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москва, Клинический медицинский центр «Кусково» Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова (г. Москва).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В мировой литературе наиболее полно представлены предположения о следующих патогенетических механизмах поражения ЖКТ при COVID-19.

1. *Непосредственное вирусное поражение клеток ЖКТ*, имеющих рецептор к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2). АПФ2-рецепторы локализованы в легких, печени, почках и ЖКТ. При этом SARS-CoV-2 в 10–20 раз более тропен к АПФ2-рецепторам, чем SARS-CoV — возбудитель тяжелого острого респираторного синдрома, вспышка которого пришлась на 2003 г. Это одно из свойств, объясняющих его высокую вирулентность [5]. Попав в организм, вирус проникает в АПФ2-позитивные клетки, где начинает реплицироваться. Однако нативный SARS-CoV-2 не может проникнуть в них, пока не произойдет расщепление его S-белка, состоящего из двух субъединиц — S1 и S2, при помощи сериновой протеазы TMPRSS2. S1-субъединица отвечает за адсорбцию к АПФ2-рецептору, а S2 — осуществляет непосредственное проникновение в клетку-хозяина. Далее все про-

исходит по классическому механизму репликации вирусов с конечным некрозом клетки-хозяина и выходом вирионов в межклеточное пространство [6].

Данную теорию подтверждает электронная микроскопия аутопсийных образцов пациентов с COVID-19, которая также позволила выявить лимфоцитарную инфильтрацию плоского эпителия пищевода, плазматические клетки и лимфоциты с интерстициальным отеком в слизистой желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки [7].

О вышеописанном факте свидетельствует и выделение вируса со стулом, которое обнаруживается в 48,1% случаев и может сохраняться ≥ 33 дней от начала заболевания, даже после отрицательной ПЦР-диагностики мазков из ротоглотки и полости носа [8]. Также доказано, что SARS-CoV-2 может легко распространяться фекально-оральным путем, особенно если вирусная нагрузка в стуле имеет высокие значения [7].

Таким образом, пациенты с поражением ЖКТ, не получающие специфическую терапию, имеют не только риск тяжелого течения заболевания, но и представляют опасность в плане инфицирования окружающих.

2. *Иммунологическое поражение ЖКТ* («цитокинный шторм»). Известно, что дисфункция и изменения состава флоры кишечника непосредственно влияют на дыхательные пути посредством иммунной системы слизистых оболочек, а также в обратном направлении. Это явление получило название «ось кишечник — легкие» [9].

По клинико-лабораторным данным во время инфицирования COVID-19 отмечается увеличение количества комплексов CCR9+CD4+T-лимфоцит. CD4+ T-лимфоциты — основные иммунообразующие клетки слизистых оболочек тонкого кишечника. При этом для их проникновения в слизистую оболочку необходим CС-хемокиновый рецептор типа 9 (CCR9). Эпителий тонкой кишки может экспрессировать CCL25 (хемокинлиганд 25), что способствует привлечению CCR9+CD4+T-лимфоцитов в тонкую кишку. Следствие этого становится нарушение гомеостаза кишечника, приводящее к поляризации T-хелперов 17 в тонком кишечнике. T-хелперы 17 начинают секретировать большое количества интерлейкина 17А, что влечет за собой рекрутирование нейтрофилов и в конечном итоге иммунологическое повреждение кишечника с развитием диареи и других ЖКТ-симптомов [10].

Помимо этого, существует ось «кишечник — печень». Цитокины, некротизированные частицы пораженных клеток, продукты жизнедеятельности патогенных микроорганизмов вызывают нарушение гомеостаза энтерального микробиоценоза. Из кишечника цитокины с током крови переносятся через воротную вену в печень, приводя к ее дис-

функции; в частности нарушается эмульгирование жиров и снижается бактерицидность сока двенадцатиперстной кишки [10]. Наряду с этим, возможно, нарушается всасывание белков, жиров, углеводов, возникает бродильная диспепсия.

3. Актуальным представляется также вопрос об особенностях течения COVID-19 у пациентов с уже имеющейся патологией ЖКТ.

С одной стороны, ряд зарубежных авторов утверждает, что у больных с имеющейся гастроэнтерологической патологией тяжелые осложнения COVID-19 со стороны органов ЖКТ встречаются реже, чем у пациентов с впервые возникшими желудочно-кишечными симптомами, так как они уже получают терапию, направленную на коррекцию гастроинтестинальных поражений [11, 12]. С другой стороны, есть основания полагать, что пациенты с хроническими заболеваниями ЖКТ, а именно воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), аутоиммунной патологией, циррозом печени, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), могут составлять группу риска по неблагоприятному прогнозу в случае инфицирования SARS-CoV-2 [13], так как компрометированные органы легче становятся мишенью любых поражающих факторов, в том числе вирусов.

4. Не следует забывать и таком факторе, как коморбидность. Это еще одно важное направление при изучении COVID-19.

Наиболее частыми заболеваниями в настоящее время являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и метаболический синдром (МС), течение которых только усугубляется в условиях пандемии. По данным Denson J.L. et al. [14], МС ассоциирован с повышением риска ОРДС и смерти пациентов, госпитализированных с COVID-19. Риск при этом тем выше, чем более выражен МС.

Имеются также данные о том, что при ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с ГЭРБ симптомы изжоги ассоциированы с эпизодами ишемии миокарда на электрокардиограмме (ЭКГ). Так, описана корреляционная связь патологического гастроэзофагеального рефлюкса и депрессии сегмента ST. Кроме того, доказана триггерная роль приступов стенокардии и нарушений сердечного ритма в манифестации или ухудшении течения ГЭРБ [15, 16].

В то же время у пациентов с ГЭРБ и ИБС при учащении рефлюксов отмечается большая продолжительность ишемических эпизодов как болевой, так и безболевой формы. ГЭРБ также тесно ассоциирована с компонентами МС.

Таким образом, при наличии у пациента, инфицированного SARS-CoV-2, как транссиндромальной, так и транснозологической коморбидности может наблюдаться взаимное потенцирование тяжести заболеваний, вследствие чего следует ожидать более тяжелого прогноза.

5. Коморбидность практически всегда сочетается с полипрагмазией, а следовательно, не исключено негативное побочное действие назначаемых специалистами фармакопрепаратов, если не учитываются их фармакокинетика и фармакодинамика.

Например, кардиотропные лекарственные средства, особенно антикоагулянты и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а также нитраты, антагонисты кальция, бета-блокаторы и др. способны оказывать как прямое повреждающее действие на слизистую ЖКТ с последующим развитием эрозивно-язвенных поражений [17], так и опосредованное – снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера с дебютом ГЭРБ в условиях тяжелой инфекционной патологии [17–19].

Известно также об инактивации вируса SARS-CoV-2 при более высоком уровне pH в желудке, что может влиять и на остаточную вирусную нагрузку. Выдвинута гипотеза о том, что прием ингибиторов протонной помпы (ИПП) может повышать риск распространения SARS-CoV-2 в пищеварительной трубке. Следовательно, пациентам с ГЭРБ, которые нуждаются в длительной антисекреторной терапии, необходимо относиться к профилактике COVID-19 более тщательно.

Кроме того, при назначении кислото-супрессивной терапии пациентам с COVID-19 важно учитывать и риск потенциального взаимодействия ИПП с некоторыми лекарственными средствами, применяемыми в противовирусной терапии, в первую очередь с теми, метаболизм которых проходит через систему цитохрома P450, особенно в условиях коморбидности.

Приводимые далее данные о поражении ЖКТ у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, основывались на результатах эндоскопического обследования как непосредственно в период заболевания, так и в постковидный период.

Поражение слизистой оболочки пищевода при COVID-19

SARS-CoV-2, влияя на рецепторы АПФ 2, поражает слизистую оболочку пищевода, снижает ее защитные свойства, повышает проницаемость эпителия пищевода для бактерий и токсинов [20]. Такие изменения могут провоцировать высвобождение медиаторов воспаления и, как следствие, нарушение перистальтики (прежде всего недостаточность нижнего пищеводного сфинктера) у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, провоцируя дебют ГЭРБ [21], которая была признана мировым медицинским сообществом болезнью XXI в.

Основной патогенетический механизм ГЭРБ – патологический рефлюкс в виде учащения и длительности эпизодов заброса гастродуоденального содержимого в пищевод при нарушении анти-

рефлюксных защитных механизмов. При этом изменяется резистентность слизистой оболочки пищевода, что в дальнейшем приводит к повышению ее проницаемости и нарушению цитопротективного защитного механизма [12]. Вместе с тем важную роль в развитии ГЭРБ играют провоспалительные цитокины, повышенная секреция фактора некроза опухоли-альфа и цитокин-индуцированного хемоаттрактанта CINC-1, при высокой концентрации которых отмечается большая выраженность эндоскопических изменений и жалоб пациентов [22].

В связи с этим на фоне COVID-19 или в «постковидный период» у пациента либо манифестирует ГЭРБ, либо усугубляется ее течение с большей выраженностью таких клинических проявлений, как изжога и регургитация, что влечет за собой выраженные изменения слизистой оболочки, выявляемые при эндоскопическом осмотре (рис. 1).

Важно также отметить, что в повреждении пищевода при COVID-19 определенное значение могут иметь изменения микроциркуляторного русла и цитокиновая агрессия, при которых увеличивается проницаемость слизистой оболочки этого органа. При этом ГЭРБ у таких пациентов может протекать в более тяжелой форме – в виде выраженных эрозивно-язвенных изменений, микозного поражения, обусловленного иммунными нарушениями, а также эозинофильного эзофагита с дисфагией [23].

Поражение слизистой оболочки желудка при COVID-19

Данных о клинических симптомах поражения слизистой желудка в условиях COVID-19 практически не существует, за исключением единичных упоминаний о тошноте, рвоте, отсутствии аппетита. Однако результаты внутриспросветной эндоскопии в специализированных стационарах демонстрируют нестандартную эндоскопическую

семиотику: массивные рецидивирующие кровотечения, «плачущую» или «отслаивающуюся» слизистую оболочку, «шрапнельное» поражение слизистой, массивный тромбоз видимых капилляров и некроз стенки (рис. 2) [24].

Поражение слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при COVID-19

Особенность поражений этого отдела ЖКТ по сравнению с другими состоит в том, что в ряде случаев у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, на фоне заболевания проявлялись «скрытые» опухолевые заболевания желчевыводящих путей и поджелудочной железы, которые сопровождалась кровотечением на фоне проводимой терапии антикоагулянтами и НПВП (рис. 3).

Поражение слизистой оболочки тонкой кишки при COVID-19

Поражение слизистой тонкой кишки при новой коронавирусной инфекции COVID-19 не описано. В момент первого и последующих пиков было

Рис. 1. Эндофото: эрозивно-язвенный эзофагит, стадия D (по LA-классификации)

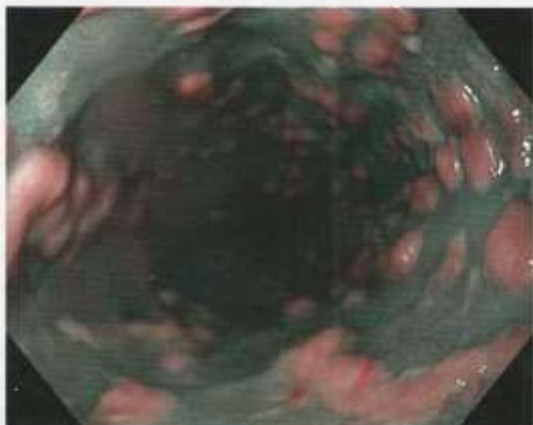


Рис. 2. Эндофото: некроз слизистой желудка с признаками продолжающегося кровотечения



Рис. 3. Эндофото: рак большого дуоденального сосочка с признаками продолжающегося кровотечения – дебют заболевания



сложно проводить энтероскопические исследования, как в видеокапсульном варианте, так и с применением энтероскопов. В связи с этим данные о поражении тонкой кишки были получены в основном в ходе изучения проксимального отдела при эзофагогастродуоденоскопии или дистального отдела при колоноскопии: в ряде случаев у пациентов выявлялись эрозивные изменения слизистой.

В постковидный период сохраняющиеся энтероколитические симптомы в ряде случаев позволили получить новый эндоскопический материал, одной из находок которого являются клетки Мотта [25]. Это плазматические клетки, которые заполнены тельцами Рассела – оксифильными внутриклеточными белковыми агрегатами. Впервые эти клетки были описаны Mott F. в 1905 г. и названы в его честь. В последующих исследованиях было определено, что все клетки оснащены протетическим аппаратом, который устраняет неправильно свернутые и поврежденные белки. Протеасома 26S, основной двигатель цитоплазматического протеолиза, требует развернутых субстратов, но не эффективна при разложении агрегированных белков. Когда выработка агрегированных белков превышает способность клеток к их элиминации, возникает явление клеточного расстройства эндоплазматического ретикула (ER). Конденсация этих иммуноглобулинов предполагает, что механизм переноса белка в ER некомпетентен и что белки не расщепляются и не секретируются, оставаясь, таким образом, в расширенных цистернах [26].

В 1983 г. Ohtsuki U. et al. [27] сообщили о случае плазматической гранулемы желудка, содержащей много плазматических клеток с поликлональными тельцами Рассела и воспалительными клетками. Хотя этот случай не идентифицирован как таковой, он, вероятно, является первым случаем плазматического гастрита, описанным в литературе.

В 1998 г. Tazawa K. et Tsutsumi U. [28] сообщили о накоплении плазматических клеток, содержащих тельца Рассела, в слизистой оболочке желудка в связи с инфекцией *Helicobacter pylori*. Этот случай был назван «гастритом тела Рассела». Авторы и ранее указывали на случайное появление плазматических клеток с тельцами Рассела в случаях хронического воспаления.

В 2004 г. Erbersdobler A. et al. описали второй случай гастрита тела Рассела.

Однако все эти данные являются только «информацией к размышлению»...

Поражение слизистой оболочки толстой кишки при COVID-19

Возможность вируса SARS-CoV-2 непосредственно поражать энтероциты, применение самими

пациентами и медицинскими работниками обоснованной или необоснованной массивной антибактериальной терапии, антикоагулянтов, НПВП, таргетной терапии, ИПП на фоне геронтологических проблем и непосредственно связанной с ними коморбидности в период лечения новой коронавирусной инфекции создали невероятный, ранее невиданный, микст проблем, который нашел непосредственное отражение в патологии толстой кишки.

Видимые во время эндоскопического обследования пациентов в ковидный/постковидный период поражения слизистой толстой кишки сделали необходимым, помимо известной семиотики, введение новых терминов. Одним из них стало «дисциркуляторное поражение толстой кишки с признаками тромбоза сосудов и некроза слизистой», которое по сути является эрозивно-язвенным процессом в толстой кишке с наличием множественных острых язв, эрозий, участками тромбоза сосудов и ишемии. Финалом его течения становятся токсическая дилатация кишки, некроз стенки и фактически нежизнеспособная кишка (рис. 4, 5).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные подтверждают, что новая коронавирусная инфекция COVID-19 – крайне сложная, «коварная» патология, характеризующаяся как прямым поражающим действием, так и способностью запускать триггерные механизмы скрытой, не проявляющей себя до этого патологии, которая носит подчас системный характер. Назначение диагностических мероприятий, эндоскопических и хирургических манипуляций и операций и особенно фармакотерапии требуют от специалистов рационального подхода, знаний по патофизиологии и клинической фармакологии. При этом необходимо оценивать как

Рис. 4. Эндофото: эрозивно-язвенный колит с вовлечением в процесс глубоких слоев кишечной стенки



Рис. 5. Патогенетические механизмы, соответствующие эндоскопической картине поражения толстой кишки



свойства самого вируса, механизмы его воздействия на человеческий организм, которые до сих пор не изучены, так и особенности ответа самого организма пациента.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Баклаушев В.П., Кулемзин С.В., Горчаков А.А. с соавт. COVID-19. Этиология, патогенез, диагностика и лечение. Клиническая практика. 2020; 11(1): 7–20. [Baklaushiev V.P., Kulemzin S.V., Gorchakov A.A. et al. COVID-19. Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice*. 2020; 11(1): 7–20 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/1017816/clinprakt263>. EDN: COJLTB.
2. Jonsdottir H.R., Deikman R. Coronaviruses and the human respiratory tract: A universal system for virus-host interaction studies. *Virology*. 2016; 24: 13. <https://dx.doi.org/10.1186/s12985-016-0479-5>.
3. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции [COVID-19]. Версии 1–15. Минздрав России. Доступ: <http://www.rosminzdrav.ru/> [дата обращения – 01.03.2023]. [Interim guidelines: prevention, diagnosis, and treatment of novel coronavirus infection [COVID-19]. Versions 1–15. URL: <http://www.rosminzdrav.ru/> [date of access – 01.03.2023] (In Russ.)].
4. Турчина М.С., Мишина А.С., Веремейчик А.Л., Резников Р.Г. Клинические особенности поражения желудочно-кишечного тракта у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Актуальные проблемы медицины*. 2021; 44(1): 5–15. [Turchina M.S., Mishina A.S., Veremeychik A.L., Reznikov R.G. Clinical features of gastrointestinal tract lesions in patients with new coronavirus infection COVID-19. *Aktual'nyye problemy meditsiny = Actual Problems of Medicine*. 2021; 44(1): 5–15 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.52575/2687-0940-2021-44-1-5-15>. EDN: VWHV00.
5. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L. et al. Natural history and prognostic survival rates in cirrhosis of the liver: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006; 44(1): 217–31. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013>.
6. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181(2): 271–80.e8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
7. Сарсенбаева А.С., Лазебник Л.Б. Диарея при COVID-19 у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020; (6): 42–54. [Sarsenbaeva A.S., Lazebnik L.B. Diarrhea when COVID-19 in adults. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020; (6): 42–54 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-178-6-42-54>. EDN: STLJBF.
8. Cheung J.Y., Wang J.F., Zhang X.Q. et al. Methylene blue counteracts cyanide cardiotoxicity: Cellular mechanisms. *J Appl Physiol*. 2018; 124(5): 1164–76. <https://dx.doi.org/10.1152/jappphysiol.00967.2017>.
9. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П. с соавт. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015; (5): 13–50. [Ardatskaya M.D., Belmer S.V., Dobritsa V.P. et al. Colon dysbacteriosis (dysbiosis): Modern state of the problem, comprehensive diagnosis and treatment correction. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; (5): 13–50 (In Russ.)]. EDN: TYRLOT.
10. Ye Q., Wang B., Zhang T. et al. The mechanism and treatment of gastrointestinal symptoms in patients with COVID-19. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2020; 319(2): G245–G252. <https://dx.doi.org/10.1152/ajpgi.00148.2020>.
11. Mao R., Qiu Y., He J.-S. et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(7): 667–78. [https://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://dx.doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6).
12. Yandrapu H., Marcinkiewicz M., Sarosiek I. et al. Role of saliva in esophageal defense: Implications in patients with nonerosive reflux disease. *Am J Med Sci*. 2015; 5(349): 385–91. <https://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0000000000000443>.



МОСКОВСКАЯ ШКОЛА ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА ВЕСЕННИЙ СЕЗОН



26-27
АПРЕЛЯ
2023

Смешанный формат
офлайн/онлайн
mgastroschool.ru

Москва, ул. Новый Арбат, 36

13. Пахомова И.Г. Пациент с ГЭРБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Рациональная фармакотерапия на клиническом примере. РМЖ. 2021; 29(6): 18–22. [Pakhomova I.G. A patient with GERD after suffering a new coronavirus infection. Rational pharmacotherapy by clinical example. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2021; 29(6): 18–22 [In Russ.]]. EDN: NMYXHZ.
14. Denson J.L., Gillet A.S., Zu Y. et al. Metabolic syndrome and acute respiratory distress syndrome in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(12): e2140568. <https://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.40568>.
15. Алексеева О.П., Пикулев Д.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ишемическая болезнь сердца – существует ли синдром взаимного отягощения? Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2019; 29(4): 66–73. [Alekseeva O.P., Pikulev D.V. Gastroesophageal reflux disease and coronary artery disease – is there a mutual burden syndrome? *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29(4): 66–73 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-66-73>. EDN: MDIDPM.
16. Mohammed S.B., Gadad A., Nayak B.S., Beharry V. Prognosis of the midlife-elderly from ECG testing to gastroesophageal reflux disease and coronary artery disease. *J Fam Med Dis Prev*. 2016; (2): 029. <https://dx.doi.org/10.23937/2469-5793/1510029>.
17. Л.Б. Лазебник, Г.В. Белова. Практическое применение «систематизирующей классификации мультифокальных повреждений слизистой оболочки пищеварительного тракта НПВП и антитромботическими препаратами» совместно с иными клиническими рекомендациями РНМОТ для оптимизации принятия решений. *Терапия*. 2019; 5(6): 10–18. [L.B. Lazebnik, G.V. Belova. Practical application of the «systematizing classification of multifocal lesions of the mucous membrane of the digestive tract with NSAIDs and antithrombotic drugs» in conjunction with other clinical recommendations of the RHMOT to optimize decision making. *Terapiya = Therapy*. 2019; 5(6): 10–18. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2019.6.10-18>. EDN: SIJDWR.
18. Пахомова И.Г., Хорошнина Л.П. НПВП-индуцированная эзофагопатия: просто ГЭРБ или еще одна нозологическая единица? *Фарматека*. 2016; (15): 39–43. [Pakhomova I.G., Horoshnina L.P. NSAID-induced esophagopathy: Just GERD or another nosological unit? *Farmateka*. 2016; (15): 39–43 [In Russ.]]. EDN: WWVQML.
19. Пахомова И.Г., Зиновьева Е.Н. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у полиморбидного пациента: особенности терапии. РМЖ. 2017; 25(10): 760–764. [Pakhomova I.G., Zinovieva E.N. Gastroesophageal reflux disease in a polymorbid patient: features of therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal*. 2017; 25(10): 760–764 [In Russ.]]. EDN: ZMRMUD.
20. Suresh Kumar V.C., Mukherjee S., Harne P.S. et al. Novelty in the gut: A systematic review and meta-analysis of the gastrointestinal manifestations of COVID-19. *BMJ Open Gastroenterol*. 2020; 7(1): e000417. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjgast-2020-000417>.
21. Blevins C.H., Iyer P.G., Vela M.F., Katzka D.A. The esophageal epithelial barrier in health and disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16(5): 608–17. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2017.06.035>.
22. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Гоник М.И. Применение ребамипида в лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Терапевтический архив*. 2020; 92(4): 98–104. [Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Gonik M.I. The use of rebamipide in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2020; 92(4): 98–104 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2020.04.000568>. EDN: MOKUHE.
23. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. с соавт. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Профилактическая медицина. 2020; 23(3–2): 120–152. [Drapkina O.M., Maev I.V., Bakulin I.G. et al. Interim guidelines: «Diseases of the digestive organs in the context of a new coronavirus infection pandemic (COVID-19)». *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2020; 23(3–2): 120–152 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/profmed202023032120>. EDN: MGLBCN.
24. Forrest J.A., Finlayson N.D., Shearman D.J. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974; 2(7877): 394–97. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(74\)91770-x](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(74)91770-x).
25. Щербак П.Л., Валиулин И.Р., Малиновская В.В. с соавт. Диагностика и лечение поражений желудочно-кишечного тракта у больных в отдаленном постковидном периоде. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; (11): 234–41. [Shcherbakov P.L., Valiulin I.R., Malinovskaya V.V., Pasechnik D.G. et al. Diagnosis and treatment of gastrointestinal involvement in the late post-COVID. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022; (11): 234–41 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-207-11-234-241>. EDN: VMJGRA.
26. Kopito R.R., Sitia R. Aggressive bodies and Russell bodies. Symptoms of cellular indigestion? *EMBO Rep*. 2000; 1(3): 225–31. <https://dx.doi.org/10.1093/embo-reports/kvd052>.
27. Ohtsuki U., Akagi T., Moriwaki S., Hatano M. Plasma cell granuloma of the stomach combined with gastric cancer. *Arch Pathol Jpn*. 1983; 33(6): 1251–57. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1827.1983.tb02170.x>.
28. Tazawa K., Tsutsumi U. Local accumulation of Russell body-containing plasma cells in the gastric mucosa with *Helicobacter pylori* infection: «Russell body gastritis». *Patol Int*. 1998; 48(3): 242–44. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1827.1998.tb03901.x>.
29. Erbersdobler A., Petri S., Locke G. Russell's body gastritis: An unusual, tumor-like lesion of the gastric mucosa. *Arch Pathol Lab Med*. 2004; 128(8): 915–17. <https://dx.doi.org/10.5858/2004-128-915-RBGAUT>.

Поступила/Received: 19.10.2022

Принята в печать/Accepted: 19.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Галина Вячеславовна Белова, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндоскопии, эндоскопической и лазерной хирургии ФНМО ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», врач-эндоскопист-консультант Многопрофильного медицинского центра Банка России. Адрес: 117873, г. Москва, Севастопольский проспект, д. 66. E-mail: belovagv@inbox.ru

ABOUT THE AUTHOR:

Galina V. Belova, MD, professor, professor of the Department of endoscopy, endoscopic and laser surgery of the Faculty of continuing medical education, Peoples' Friendship University of Russia, consultant endoscopist at Multidisciplinary Medical Center of the Bank of Russia. Address: 117873, Moscow, 66 Sevastopol'sky Avenue. E-mail: belovagv@inbox.ru

© Коллектив авторов, 2023

ТЕЧЕНИЕ COVID-19-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИИ У ПАЦИЕНТОВ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ОТ COVID-19

М.А. ЛЫСЕНКО^{1,2}, Н.Г. ПОТЕШКИНА^{1,2}, А.М. ИБРАГИМОВА^{1,2}, Н.С. КРЫЛОВА^{1,2}, Е.А. КОВАЛЕВСКАЯ^{1,2}, А.А. КАРАСЕВ^{1,2}, А.М. СВАНАДЗЕ^{1,2}

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы»



Аннотация. В условиях пандемии COVID-19 вакцинация показала высокую эффективность в снижении частоты госпитализации и смертности пациентов.

Цель – комплексная оценка течения COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, вакцинированных от COVID-19.

Материалы и методы. Обследовано 220 пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией. Основную группу (I) составили пациенты, вакцинированные от COVID-19 (n=110, в том числе 57 мужчин, средний возраст 64,6±12,0 лет), группу сравнения (II) – пациенты, не вакцинированные от COVID-19 (n=110, в том числе 56 мужчин, средний возраст 64,8±12,8 лет). Оценка клинических, лабораторных и инструментальных данных пациентов обеих групп проводилась дважды: на 10±3-й (группы I₁₀, II₁₀) и на 17±3-й день от начала симптомов (группы I₁₇, II₁₇).

Результаты. На 10±3-й день от начала симптомов вакцинированные пациенты характеризовались более легким клиническим статусом, о чем свидетельствовали достоверные различия по баллам шкалы ШОКС-КОВИД (4 [4; 6] в группе I₁₀ против 5 [4; 7] в II₁₀, p=0,042) и SpO₂ (95±3% в I₁₀ против 94±3% в II₁₀, p=0,037). При оценке лабораторных данных в группе вакцинированных пациентов был выше уровень лимфоцитов (1,2±0,8 × 10⁹/л против 0,9±0,4 × 10⁹/л, p=0,004), ниже уровень ЛДГ (284,5±103,9 Ед/л против 321,6±121,1 Ед/л, p=0,016) и АСТ (30,9 [24,2–41,1] Ед/л против 38,2 [29,2–50,9] Ед/л, p=0,002). При сравнении объема поражения легочной паренхимы достоверно значимых различий между группами выявлено не было: 1 [1; 2] в I₁₀ против 2 [1; 2] в II₁₀, p=0,317. На 17±3-й день от начала симптомов сохранялось различие между группами по уровню SpO₂: 97 [96; 98] % против 96 [95; 98] %, p=0,003. При сравнении динамики лабораторных показателей, в I группе сохранялся более высокий уровень лимфоцитов (1,3 [0,8; 1,9] × 10⁹/л в I₁₇ против 1,0 [0,7; 1,5] × 10⁹/л в II₁₇, p=0,009). Стадия пневмонии по МСКТ ОГК была достоверно меньше в I группе в отличие от II: 1 [1; 2] против 2 [1; 2], p=0,024.

Заключение. У пациентов, полностью вакцинированных от COVID-19, течение COVID-19-ассоциированной пневмонии отличалось менее тяжелыми клиническими проявлениями, отсутствием лимфопении и в динамике меньшим объемом поражения легочной паренхимы.

Ключевые слова: COVID-19, COVID-19-ассоциированная пневмония, вакцинация от COVID-19, течение пневмонии.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: М.А. Лысенко, Н.Г. Потешкина, А.М. Ибрагимова, Н.С. Крылова, Е.А. Ковалевская, А.А. Карасев, А.М. Сванадзе. Течение COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, вакцинированных от COVID-19.

Терапия. 2023; 9(2): 31–37.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.31-37>

COURSE OF COVID-19-ASSOCIATED PNEUMONIA IN PATIENTS VACCINATED AGAINST COVID-19

LYSENKO M.A.^{1,2}, POTESHKINA N.G.^{1,2}, IBRAGIMOVA A.M.^{1,2}, KRYLOVA N.S.^{1,2}, KOVALEVSKAYA E.A.^{1,2}, KARASEV A.A.^{1,2}, SVANADZE A.M.^{1,2}

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

²City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow

Abstract. In the context of the COVID-19 pandemic, vaccination has shown high efficiency in reducing the rate of hospitalization and mortality rate of patients.

The aim of the study was a complex estimation of the course of COVID-19-associated pneumonia in patients vaccinated against COVID-19.

Material and methods. 220 patients with COVID-19-associated pneumonia were examined. The main group (I) consisted of patients vaccinated against COVID-19 (n=110, including 57 male persons, mean age $64,6 \pm 12,0$ years), the comparison group (II) consisted of not vaccinated against COVID-19 patients (n=110, including 56 male persons, mean age $64,8 \pm 12,8$ years). Estimation of clinical, laboratory and instrumental data of patients in both groups was carried out twice: on the 10 ± 3 rd day (groups I₁₀, II₁₀) and on the 17 ± 3 rd day from the onset of symptoms (groups I₁₇, II₁₇).

Results. On the 10 ± 3 rd day from the onset of symptoms, vaccinated patients were characterized by a milder clinical status, as was proved by significant differences in the scores of the SHOX-COVID scale [4 [4; 6] in group I₁₀ vs 5 [4; 7] in II₁₀, p=0,042] and SpO₂ [$95 \pm 3\%$ in I₁₀ vs $94 \pm 3\%$ in II₁₀, p=0,037]. When assessing laboratory data in the group of vaccinated patients, the level of lymphocytes was higher [$1,2 \pm 0,8 \times 10^9/l$ versus $0,9 \pm 0,4 \times 10^9/l$, p=0,004], the level of LDH was lower [$284,5 \pm 103,9$ U/L vs $321,6 \pm 121,1$ U/L, p=0,016] and AST [$30,9$ [24,2–41,1] U/L vs $38,2$ [29,2–50,9] U/L, p=0,002]. When comparing the volume of pulmonary parenchyma damage, there were no significant differences between the groups: 1 [1; 2] in I₁₀ vs 2 [1; 2] in II₁₀, p=0,317. On the 17 ± 3 rd day from the onset of symptoms, there was a difference between the groups in SpO₂ level: 97 [96; 98] % vs 96 [95; 98] %, p=0,003. When comparing the dynamics of laboratory parameters, in group I, a higher level of lymphocytes remained [$1,3$ [0,8; 1,9] $\times 10^9/l$ in I₁₇ vs $1,0$ [0,7; 1,5] $\times 10^9/l$ in II₁₇, p=0,009]. The stage of pneumonia according to MSCT of thoracic region was significantly lower in group I, in contrast to group II: 1 [1; 2] versus 2 [1; 2], p=0,024.

Conclusion. In fully vaccinated against COVID-19 patients, the course of COVID-19-associated pneumonia was characterized by less severe clinical manifestations, the absence of lymphopenia and, in dynamics, a smaller amount of pulmonary parenchyma damage.

Key words: COVID-19, COVID-19-associated pneumonia, vaccination against COVID-19, clinical course of pneumonia.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Lysenko M.A., Poteshkina N.G., Ibragimova A.M., Krylova N.S., Kovalevskaya E.A., Karasev A.A., Svanadze A.M. Course of COVID-19-associated pneumonia in patients vaccinated against COVID-19.

Therapy. 2023; 9(2): 31–37.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.31-37>

ВВЕДЕНИЕ

В условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), унесшей жизни более 6 млн человек [1], вакцинация показала высокую эффективность в снижении частоты госпитализации и смертности у вакцинированных в отличие от невакцинированных [2–8].

Согласно ряду исследований пациенты, вакцинированные от COVID-19, характеризуются более легким течением коронавирусной инфекции [9–14]. По данным Abhilash K. et al. [9], полная вакцинация значительно снижает частоту госпитализации (62,9 против 11,9%, p < 0,001) и потребность в интенсивной терапии в реанимационном отделении (17,7 против 1%, p < 0,001).

При этом в доступной нам литературе не найдено данных комплексной оценки течения COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, вакцинированных от COVID-19.

Цель исследования – комплексная клинико-инструментальная оценка течения COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, вакцинированных от COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективное одноцентровое исследование было включено 220 пациентов с COVID-19-ассоциированной вирусной пневмонией (ПЦР COVID-19 «+»). В соответствии с дизайном исследования его участники были разделены на 2 группы:

- основная группа (I) – пациенты, вакцинированные от COVID-19 (n=110, в том числе 57 мужчин; средний возраст $64,6 \pm 12,0$ лет). Применявшиеся вакцины – «Спутник V» (n=78), «ЭпиВакКорона» (n=16), «КовиВак» (n=16);

- группа сравнения (II) – пациенты, не вакцинированные от COVID-19 (n=110, в том числе 56 мужчин; средний возраст $64,8 \pm 12,8$ лет).

Критерии включения в исследование

1. Пациенты с COVID-19-ассоциированной пневмонией, подтвержденной мультиспиральной компьютерной томографией органов грудной клетки (МСКТ ОГК).

2. Развитие симптомов COVID-19 не ранее чем на 14 ± 3 -й день после полной вакцинации.

3. Подписанное информированное согласие.

Критерии исключения

1. Наличие вирусно-бактериальной пневмонии на момент госпитализации.

2. Развитие симптомов COVID-19 между введением двух компонентов вакцины (для «Спутник V» и «ЭпиВакКорона»).

3. Наличие тяжелой коморбидной патологии: состояния иммунодефицита (ВИЧ, иммуносупрессия в связи с трансплантацией органов и т.д.), онкологического заболевания в стадии обострения, выраженного неврологического дефицита.

Для оценки клинического статуса пациентов применялись шкалы NEWS2 и ШОКС-КОВИД. У всех участников проводились лабораторные исследования: общеклинический анализ крови, определение уровня маркеров синдрома системной воспалительной реакции (С-реактивного белка, ферритина, фибриногена), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), Д-димера, иммуноглобулинов М и G COVID-19 (IgM и IgG COVID-19). Выполнялась МСКТ ОГК с определением объема поражения легочной паренхимы при помощи программного обеспечения MULTI-VOX.

Оценка клинических, лабораторных и инструментальных данных пациентов обеих групп проводилась дважды: на 10±3-й день от начала симптомов (группы I₁₀, II₁₀) и на 17±3-й день от начала симптомов (группы I₁₇, II₁₇).

Пациенты получали комбинированную лекарственную терапию в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14» [15].

Проведение исследования было одобрено Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, протокол от 22.11.2021 г. № 212.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью пакета IBM SPSS 26 для Windows (США). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка или критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD); в случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались посредством медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [Q1; Q3]. Категориальные данные приводились с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественным показателям выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента или t-критерия Уэлча (при неравенстве дисперсий), U-критерия Манна–Уитни. Направление и теснота корреля-

ционной связи между двумя количественными показателями оценивались через коэффициент ранговой корреляции Спирмена и коэффициент корреляции Пирсона. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты в обеих группах были сопоставимы по полу ($p=1,000$) и возрасту ($p=0,888$).

На 10±3-й день от начала симптомов вакцинированные пациенты характеризовались более легким клиническим статусом, о чем свидетельствовали достоверные различия по показателям шкалы ШОКС-КОВИД (4 [4; 6] баллов в группе I₁₀ против 5 [4; 7] баллов в группе II₁₀, $p=0,042$) и по уровню сатурации SpO₂ (95±3% в I₁₀ против 94±3% в II₁₀, $p=0,037$). По температуре тела и баллам шкалы NEWS2 статистически значимых различий получено не было (табл.).

При оценке лабораторных данных в группе вакцинированных пациентов, в отличие от невакцинированных, был выше уровень лимфоцитов – $1,2±0,8 \times 10^9/л$ против $0,9±0,4 \times 10^9/л$ ($p=0,004$). По другим показателям общеклинического анализа крови достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

По уровням маркеров синдрома системной воспалительной реакции и Д-димера достоверных различий между группами обнаружено не было ($p > 0,05$). Обратим внимание, что в группе вакцинированных пациентов, в отличие от невакцинированных, отмечались более низкие уровни ЛДГ (284,5±103,9 против 321,6±121,1 Ед/л, $p=0,016$) и АСТ (30,9 [24,2; 41,1] против 38,2 [29,2; 50,9] Ед/л, $p=0,002$).

На 10±3-й день болезни уровень IgG COVID-19, характеризующий наличие специфического иммунного ответа, оказался достоверно выше у вакцинированных пациентов в сравнении с невакцинированными – 22,4 [2,1; 96,9] против 2,8 [0,5; 20,2] ВАУ/мл, $p < 0,001$. Уровень IgM COVID-19 находился в пределах референсных значений в обеих группах ($p > 0,05$).

По данным МСКТ ОГК, объем поражения легочной паренхимы достоверно не отличался в обеих группах: КТ-стадия пневмонии 1 [1; 2] против КТ-2 [1; 2], ($p=0,191$). Объем здоровой ткани составил 85,6 [73,6; 94,2] % и 80,1 [70,0; 91,5] % ($p=0,124$) у вакцинированных и невакцинированных соответственно.

На 10±3-й день болезни была выявлена достоверная прямая слабой силы взаимосвязь между уровнем лимфоцитов и SpO₂ ($\rho=0,142$, $p=0,036$), а также обратная слабой силы взаимосвязь между уровнем лимфоцитов и баллами по шкале ШОКС-КОВИД ($\rho=-0,155$, $p=0,023$).

Таким образом, на 10±3-й день с начала симптомов пациенты, вакцинированные против COVID-19, в

Таблица. Клиническая характеристика исследованных пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией на 10±3-й и 17±3-й дни болезни

Показатели	I ₁₇ группа (n=110)	II ₁₇ группа (n=110)	p	I ₁₀ группа (n=110)	II ₁₀ группа (n=110)	p
Клинический статус						
Шкала NEWS2, баллы	1 [1; 4]	2 [1; 4]	0,132	0 [0; 1]	0 [0; 1]	0,526
Шкала ШОКС-КОВИД, баллы	4 [4; 6]	5 [4; 7]	0,042*	2 [1; 2]	2 [1; 2]	0,871
Температура тела, °С	37,2 [36,6; 38,0]	37,3 [36,6; 37,7]	0,897	–	–	–
SpO ₂ , %	95±3	94±3	<0,037*	97 [96; 98]	96 [95; 98]	0,003*
Лабораторные характеристики						
Лейкоциты, × 10 ⁹ /л	5,7 [4,1; 7,4]	5,3 [4,2; 6,8]	0,298	6,7 [4,8; 9,9]	7,7 [5,1; 10,1]	0,388
Лимфоциты, × 10 ⁹ /л	1,2±0,8	0,9±0,4	0,004*	1,3 [0,8; 1,9]	1,0 [0,7; 1,5]	0,009*
СРБ, мг/л	53,8 [23,2; 113,5]	50,5 [20,3; 102,9]	0,323	1,4 [0,3; 5,2]	1,7 [0,5; 6,0]	0,269
Ферритин, г/л	406 [236; 596]	432 [241; 862]	0,234	267,1 [221,0; 314,4]	260,3 [223,1; 325,5]	0,835
ЛДГ, Ед/л	284,5±103,9	321,6±121,1	0,016*	36,80 [25,38; 62,03]	31,1 [20,9; 48,9]	0,059
АСТ, Ед/л	30,9 [24,2; 41,1]	38,2 [29,2; 50,9]	0,002*	75,2 [42,44; 125,2]	56,1 [37,1; 97,3]	0,098
АЛТ, Ед/л	23,6 [16,9; 36,3]	26,4 [18,7; 44,4]	0,144	2,8 [2,2; 3,7]	2,8 [2,3; 3,5]	0,615
Фибриноген, г/л	6,2 [5,38; 7,33]	5,9 [5,1; 7,1]	0,135	256,0 [126,0; 462,0]	274,0 [186,0; 825,0]	0,398
Д-димер, нг/мл	186,0 [125,0; 274,5]	183,0 [136,0; 246,5]	0,676	6,7 [4,8; 9,9]	7,7 [5,1; 10,1]	0,388
IgG COVID-19, ВАУ/мл	22,4 [2,1; 96,9]	2,8 [0,5; 20,2]	<0,001*	–	–	–
IgM COVID-19, ВАУ/мл	0,4 [0,1; 1,4]	0,5 [0,2; 2,2]	0,218	–	–	–
Поражение легких						
Стадия по КТ	1 [1; 2]	2 [1; 2]	0,191	1 [1; 2]	2 [1; 2]	0,024*
Здоровая ткань, %	85,6 [73,6; 94,2]	80,1 [70,0; 91,5]	0,124	83,1 [72,3; 92,7]	77,2 [67,0; 92,8]	0,190
Матовое стекло, %	11,5 [4,4; 22,4]	16,8 [7,4; 24,3]	0,096	14,0 [6,0; 22,5]	25,4 [8,6; 25,6]	0,036*
Плотное матовое стекло, %	1,6 [0,5; 4,4]	2,1 [0,5; 5,3]	0,715	4,0 [0,9; 5,1]	8,3 [0,6; 6,1]	0,040*
Уплотнения, %	0,4 [0,2; 0,7]	0,3 [0,2; 0,6]	0,238	0,3 [0,2; 0,8]	0,8 [0,2; 0,6]	0,888

Примечание: данные представлены в виде M±SD или Me [Q1; Q3] в зависимости от вида распределения исследуемого показателя.

* – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

СРБ – С-реактивный белок; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; Ig – иммуноглобулины; КТ – компьютерная томография.

отличие от невакцинированных, имели менее тяжелый клинический статус, более высокий уровень лимфоцитов при сопоставимом объеме поражения легочной паренхимы. При этом установлено, что более высокий уровень лимфоцитов был связан с менее тяжелым клиническим течением COVID-19-ассоциированной пневмонии.

На 17±3-й день от начала симптомов в клиническом статусе обращало на себя внимание сохраняющееся различие между группами I₁₇ и II₁₇ по уровню SpO₂ – 97 [96; 98] % против 96 [95; 98] % соответственно (p=0,003). По шкалам NEWS2 и ШОКС-КОВИД достоверных различий между группами не наблюдалось (p > 0,05).

При сравнении динамики лабораторных показателей у вакцинированных пациентов сохранялся более высокий уровень лимфоцитов – 1,3 [0,8; 1,9] × 10⁹/л против 1,0 [0,7; 1,5] × 10⁹/л у невакцинированных (p=0,009). Достоверных различий по другим лабораторным показателям получено не было.

На 17±3-й день было отмечено, что в группе пациентов, вакцинированных от COVID-19, стадия пневмонии по МСКТ ОГК была достоверно меньше, чем у невакцинированных – 1 [1; 2] против 2 [1; 2] (p=0,024). Анализ КТ-картины показал, что у невакцинированных пациентов, в сравнении с вакцинированными, объем поражения легких был достоверно больше за счет увеличения процента матового и плотного матового стекла: 25,4 [8,6; 25,6] % против 14,0 [6,0; 22,5] % (p=0,036) и 8,3 [0,6; 6,1] % против 4,0 [0,9; 5,1] % (p=0,04) соответственно.

На 17±3-й день болезни сохранялась слабой силы прямая взаимосвязь между уровнем лимфоцитов и величиной SpO₂ (ρ=0,241, p < 0,001). Дополнительно была выявлена слабой силы обратная взаимосвязь между уровнем лимфоцитов и стадией пневмонии по МСКТ ОГК (ρ=-0,162, p=0,016).

Таким образом, на 17±3-й день заболевания у вакцинированных пациентов, в отличие от невак-

цинированных, сохранялся более легкий клинический статус, более высокий уровень лимфоцитов, и эти пациенты имели меньший объем поражения легочной паренхимы. При этом установлено, что высокий уровень лимфоцитов был связан с менее тяжелым клиническим течением и меньшим объемом поражения легочной паренхимы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В представленном исследовании была проведена комплексная клиничко-инструментальная оценка течения COVID-19-ассоциированной пневмонии у пациентов, вакцинированных от COVID-19. Результаты показали, что как на 10±3-й, так и на 17±3-й дни болезни, пациенты, вакцинированные от COVID-19, характеризовались более легким клиническим течением заболевания, которое подтверждалось исходно более низкими баллами по шкале ШОКС-КОВИД и более высоким уровнем сатурации, сохранявшимся в динамике.

Аналогичные результаты приводятся и в ряде других работ. Так, Seo W.J. et al. [10] выполнили сравнительный анализ риска развития пневмонии и прогрессирования дыхательной недостаточности с потребностью в кислородной поддержке в группах вакцинированных и невакцинированных пациентов. В исследование были включены 387 госпитализированных больных с симптомной и бессимптомной коронавирусной инфекцией, из них 204 были полностью вакцинированы. У вакцинированных пациентов значительно реже развивалась пневмония (36,8% против 65,6%, $p < 0,001$) и была ниже потребность в кислородной поддержке (15,7% против 29,0%, $p = 0,002$).

В исследование Abhilash K.P.P. et al. [9] вошли 4183 пациента с симптомным COVID-19 ($n = 3234$ — невакцинированные, $n = 403$ — полностью вакцинированные, $n = 481$ — частично вакцинированные, $n = 65$ — с неопределенным прививочным статусом). В нем были получены данные, свидетельствующие о меньшей потребности полностью вакцинированных пациентов, в сравнении с невакцинированными, в кислородной поддержке (40,9 против 4,0%, $p < 0,001$) и неинвазивной вентиляции легких (20,5 против 1%, $p < 0,001$).

Необходимо добавить, что в обсуждаемые выше исследования включались пациенты с симптомным или бессимптомным течением COVID-19 вне зависимости от наличия или отсутствия пневмонии, тогда как в проведенное нами исследование вошли пациенты только с COVID-19-ассоциированной пневмонией.

При оценке лабораторных показателей в рамках нашего исследования в группе пациентов, вакцинированных от COVID-19, в сравнении с невакцинированными, наблюдались более высокий уровень лимфоцитов как на 10±3-й, так и на 17±3-й дни

болезни, и исходно более низкие уровни ЛДГ и АСТ. Следует отметить, что достоверных различий по уровню маркеров синдрома системной воспалительной реакции (С-реактивный белок, ферритин) между группами нами обнаружено не было.

В контексте вышеизложенного интересны результаты работы Teran-Tinedo J.R. et al. [17] с участием 1888 пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией. В нем был сделан сравнительный анализ лабораторных показателей между группами невакцинированных ($n = 1327$) и полностью ($n = 209$) или частично ($n = 352$) вакцинированных пациентов. Согласно результатам этой работы, достоверных различий между группами по уровню лимфоцитов выявлено не было. В отличие от нашего исследования, Teran-Tinedo J.R. et al. получили данные, согласно которым полностью вакцинированные пациенты, в сравнении с невакцинированными, имели более низкий уровень ферритина (367,0 [182,0; 731,0] против 527,0 [237,2; 1083,5] нг/мл, $p < 0,0001$) и более высокий уровень — С-реактивного белка (48,9 [21,7; 102,9] против 31,8 [14,1; 68,7] мг/л, $p < 0,0001$). Авторы данной работы интерпретировали высокий уровень С-реактивного белка у вакцинированных пациентов пожилым возрастом и наличием большего количества сопутствующих заболеваний. Кроме этого, в исследовании обсуждалось, что уровень С-реактивного белка не влиял на течение и исход заболевания. В этом же исследовании было установлено, что у вакцинированных пациентов, по сравнению с невакцинированными, уровень ЛДГ был ниже (269,0 [218,5; 330,5] против 313,0 [258,0; 386,0] Ед/л, $p < 0,0001$), что совпадает с результатами нашей работы.

Одной из важных задач нашего исследования была оценка объема поражения легочной паренхимы. На 10±3-й день от начала симптомов этот показатель как у вакцинированных, так и невакцинированных пациентов достоверно не различался. Однако на 17±3-й день болезни у пациентов, вакцинированных от COVID-19, объем поражения легочной паренхимы был меньше, чем у невакцинированных.

В рамках этого безусловный интерес представляет работа отечественных ученых. По результатам исследования Ю.П. Линец с соавт. [18], при первичной оценке объема поражения легочной паренхимы в группах вакцинированных ($n = 209$) и невакцинированных ($n = 475$) пациентов статистически значимых различий выявлено не было. При этом в группе невакцинированных пациентов, по данным МСКТ ОГК в динамике, отмечалось прогрессирование поражения легочной ткани до 3–4 стадии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показали, что у пациентов, полностью вакциниро-

ванных от новой коронавирусной инфекции, течение COVID-19-ассоциированной пневмонии отличалось менее тяжелыми клиническими проявлениями, отсутствием лимфопении и в динамике меньшим объемом поражения легочной паренхимы. Сохранение уровня лимфоцитов в пределах референсных значений ассоциировано с менее тяжелым клиническим течением COVID-19-ассоциированной пневмонии и меньшим объемом поражения легочной паренхимы.

Ограничения исследования

Интерпретация результатов нашего исследования имеет следующие ограничения: небольшая выборка, включавшая пациентов, госпитализированных только в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», ограниченный период наблюдения за пациентами. Следует отметить, что формирование выборки проводилось во время четвертой волны COVID-19 с преобладанием омикрон-штамма вируса SARS-CoV-2.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. URL: <https://covid19.who.int/> [date of access – 01.03.2023].
2. Tsimafeyeu I., Volkova M., Alekseeva G. et al. Safety and preliminary efficacy of the Gam-COVID-Vac vaccine and outcomes of SARS-CoV-2 infection in Russian patients with genitourinary malignancies. *J Hematol Oncol.* 2021; 14(1): 192. <https://dx.doi.org/10.1186/s13045-021-01205-z>.
3. Lopez Bernal J., Andrews N., Gower C. et al. Effectiveness of the Pfizer-BioNTech and Oxford-AstraZeneca vaccines on covid-19 related symptoms, hospital admissions, and mortality in older adults in England: Test negative case-control study. *BMJ.* 2021; 373: n1088. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1088>.
4. Baden L.R., El Sahly H.M., Essink B. et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021; 384(5): 403–16. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>.
5. Polack F.P., Thomas S.J., Kitchin N. et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020; 383(27): 2603–15. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>.
6. Hall V.J., Foulkes S., Saei A. et al. COVID-19 vaccine coverage in health-care workers in England and effectiveness of BNT162b2 mRNA vaccine against infection [SIREN]: A prospective, multicentre, cohort study. *Lancet.* 2021; 397(10286): 1725–35. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00790-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00790-X).
7. Perry M., Gravenor M.B., Cottrell S. et al. COVID-19 vaccine uptake and effectiveness in adults aged 50 years and older in Wales UK: A 1.2m population data-linkage cohort approach. *Hum Vaccin Immunother.* 2022; 18(1): 2031774. <https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2022.2031774>.
8. Haas E.J., Angulo F.J., McLaughlin J.M. et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: An observational study using national surveillance data. *Lancet.* 2021; 397(10287): 1819–29. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00947-8](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00947-8).
9. Abhilash K.P.P., Mathiyalagan P., Krishnaraj V.R.K. et al. Impact of prior vaccination with Covishield TM and Covaxin® on mortality among symptomatic COVID-19 patients during the second wave of the pandemic in South India during April and May 2021: A cohort study. *Vaccine.* 2022; 40(13): 2107–13. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.023>.
10. Seo W.J., Kang J., Kang H.K. et al. Impact of prior vaccination on clinical outcomes of patients with COVID-19. *Emerg Microbes Infect.* 2022; 11(1): 1316–24. <https://dx.doi.org/10.1080/22221751.2022.2069516>.
11. Johnson K.W., Patel S., Thapi S. et al. Association of reduced hospitalizations and mortality among COVID-19 vaccinated patients with heart failure. *J Card Fail.* 2022; 28(9): 1475–79. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2022.05.008>.
12. Kirsebom F.C.M., Andrews N., Stowe J. et al. COVID-19 vaccine effectiveness against the omicron (BA.2) variant in England. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(7): 931–33. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00309-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00309-7).
13. Brosh-Nissimov T., Orenbuch-Harroch E., Chowers M. et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27(11): 1652–57. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.036>.
14. Kale P., Gupta E., Bihari C. et al. Vaccine breakthrough infections by SARS-CoV-2 variants after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination in healthcare workers. *Vaccines (Basel).* 2021; 10(1): 54. <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines10010054>.
15. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 14 от 27.12.2021. Минздрав России. Доступ: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf [дата обращения – 01.03.2023]. [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)». Version 14 of 12/27/2021. Ministry of Healthcare of Russia. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/041/original/BMP_COVID-19_V14_27-12-2021.pdf [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
16. eran-Tinedo J.R., Gonzalez-Rubio J., Najera A. et al. Clinical characteristics and respiratory care in hospitalized vaccinated SARS-CoV-2 patients. *EclinicalMedicine.* 2022; 48: 101453. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101453>.
17. Линец Ю.П., Артюхов С.В., Казанцев А.Н. с соавт. Течение Covid-19 у вакцинированных пациентов. Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». 2021; 10(4): 636–641. [Linets Y.P., Artyukhov S.V., Kazantsev A.N. et al. COVID-19 course in vaccinated patients. *Zhurnal imeni N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'» = Russian Sklifosovsky Journal of «Emergency Medical Care».* 2021; 10(4): 636–641 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-636-641>. EDN: HVZKXY.

Поступила/Received: 29.07.2022

Принята в печать/Accepted: 15.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Марьяна Анатольевна Лысенко, д.м.н., профессор кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный врач ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: lysenkoma@zdrav.mos.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2636-2558>

Наталья Георгиевна Потешкина, д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, директор Университетской клиники общей терапии ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: nat-pa@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

Айшат Магомедсайитовна Ибрагимова, аспирант кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-терапевт 6-го терапевтического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: ayshaibr9393@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6963-9185>

Наталья Сергеевна Крылова, к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: krylova_n@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0310-0771>

Елена Анатольевна Ковалевская, к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: tolyaaa@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0787-4347>

Антон Андреевич Карасев, аспирант кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач-терапевт 4-го терапевтического отделения ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. E-mail: akara95_2010@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3863-6755>

Анна Мурадовна Сванадзе, к.м.н., доцент кафедры общей терапии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, врач отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы». Адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0566-663X>

ABOUT THE AUTHORS:

Maryana A. Lysenko, Dr. med. habil., professor of the Department of general therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, chief physician of City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: lysenkoma@zdrav.mos.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2636-2558>

Natalia G. Poteshkina, Dr. med. habil., professor, head of the Department of general therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, director of the University clinic of general therapy of City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: nat-pa@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9803-2139>

Aishat M. Ibragimova, postgraduate student of the Department of general therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, general practitioner at the 6th Therapeutic Department of City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: ayshaibr9393@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6963-9185>

Natalya S. Krylova, PhD in Medicine, associate professor of the Department of general therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, doctor at the Department of ultrasound and functional diagnostics of City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: krylova_n@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0310-0771>

Elena A. Kovalevskaya, PhD in Medicine, associate professor of the Department of general therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Department of cardiology of City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: tolyaaa@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0787-4347>

Anton A. Karasev, postgraduate student of the Department of general therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, general practitioner at the 4th Therapeutic Department of City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. E-mail: akara95_2010@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3863-6755>

Anna M. Svanadze, PhD in Medicine, associate professor of the Department of general therapy, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, doctor at the Department of ultrasound and functional diagnostics of City Clinical Hospital No. 52 of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 123182, Moscow, 3 Pekhotnaya Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0566-663X>

©М.Г. Позднякова, В.С. Вакин, Е.В. Эсауленко, 2023

ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ В УСЛОВИЯХ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ МНОГОЛИКОСТИ

М.Г. ПОЗДНЯКОВА¹, В.С. ВАКИН², Е.В. ЭСАУЛЕНКО¹¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России²ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Аннотация. Проблема сочетанного развития и взаимосвязи паразитарных систем, относящихся к ОРВИ и гриппу, занимает все больше места в теории и практике эпидемических исследований. Большую озабоченность вызывает возникновение у людей патологий верхних дыхательных путей, вызванных сезонной смешанной циркуляцией вирусов гриппа и других ОРВИ. Важным подходом к терапии ОРВИ является применение индукторов интерферонов как противовирусных и иммуномодулирующих средств.

Цель и методы. В рамках данного исследования проведена оценка показателей заболеваемости ОРВИ и гриппом в Санкт-Петербурге и Калининградской области, а также оценка вакцинации как фактора, влияющего на саморегулирующийся эпидемический процесс. Изучено применение индуктора интерферона с различными способами введения у пациентов с диагнозом «ОРВИ» и «грипп» средней тяжести с неосложненным течением.

Результаты и заключение. Отмечена активная социркуляция многочисленных возбудителей ОРВИ (вирусы гриппа, аденовирусы, вирусы парагриппа, метопневмовирус, бокавирус, коронавирус и т.д.). Такое большое число и неоднородность возбудителей ОРВИ требует применения препаратов, активно влияющих на всю группу вирусов. Характер регистрируемой заболеваемости, связанной с респираторными вирусами, очень разнообразен и переживает выраженную трансформацию в последние годы. При этом активная вакцинация против гриппа приводит к изменениям в течение ежегодных эпидемических сезонов по гриппу и ОРВИ. Выявлен перспективный индуктор интерферона, который повышает устойчивость организма к инфекционным воздействиям и может быть успешно использован для лечения вирусных респираторных инфекций.

Ключевые слова: грипп, ОРВИ, заболеваемость гриппом и ОРВИ, лечение гриппа и ОРВИ.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: М.Г. Позднякова, В.С. Вакин, Е.В. Эсауленко. Возможности терапии респираторных вирусных инфекций в условиях этиологической многоликости.

Терапия. 2023; 9(2): 38–46.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.38-46>

POSSIBILITIES OF RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS THERAPY UNDER THE CONDITIONS OF ETIOLOGICAL DIVERSITY

POZDNYAKOVA M.G.¹, VAKIN V.S.², ESAULENKO E.V.¹¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia²A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg

Abstract. The problem of the combined development and interconnection of ARVI and influenza-related parasitic systems occupies more and more space in the theory and practice of epidemic research. Occurrence of the upper respiratory tract pathologies caused by seasonal mixed circulation of influenza viruses and other acute respiratory viral infections in humans is of

great concern now. Use of interferon inducers as antiviral and immunomodulating agents is an important approach to the treatment of acute respiratory viral infections.

Aim and methods of the research. Estimation of the incidence of acute respiratory viral infections and griппe in Saint Petersburg and the Kaliningrad region, as well as an estimation of vaccination as a factor influencing a self-regulating epidemic process was performed within the framework of this study. Use of an interferon inducer with various methods of administration in patients with diagnoses «ARVI» and «influenza» of moderate severity with an uncomplicated clinical course was studied.

Results and conclusion. Active co-circulation of numerous ARVI pathogens (influenza viruses, adenoviruses, parainfluenza viruses, metopneumovirus, bocavirus, coronavirus, etc.) was fixed. Such a large number and heterogeneity of ARVI pathogens requires the use of medicines that actively affect the entire group of viruses. The type of reported morbidity associated with respiratory viruses is very diverse and has undergone a pronounced transformation in recent years. At the same time, active vaccination against influenza leads to changes in the course of the annual epidemic seasons for influenza and ARVI. A promising interferon inducer has been identified; it increases the body's resistance to infectious effects and can be successfully used to treat viral respiratory infections.

Key words: influenza, ARVI, incidence of influenza and ARVI, treatment of influenza and ARVI.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Pozdnyakova M.G., Vakin V.S., Esaulenko E.V. Possibilities of respiratory viral infections therapy under the conditions of etiological diversity. Therapy. 2023; 9(2): 38–46.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.38-46>

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы сочетанного развития и взаимосвязи паразитарных систем, относящихся к острым респираторным вирусным инфекциям (ОРВИ) и гриппу, занимают все больше места в теории и практике эпидемических исследований.

Влияние внешних и внутренних факторов отражается на саморегуляторных механизмах в паразитарной системе и в конечном итоге на динамике заболеваемости отдельными нозоформами и на структуре инфекционной патологии в различные временные периоды. Эти трансформации могут проявляться в различных формах эпидемической ситуации по гриппу и другим ОРВИ, что можно наблюдать в отдельных регионах России. Особую озабоченность вызывает возникновение патологии верхних дыхательных путей, вызванной сезонной смешанной циркуляцией вирусов гриппа и различных респираторных вирусов. В связи с этим разработка новых подходов к лечению и профилактике гриппа, а также соответствующих эффективных препаратов остается насущной и глобальной задачей инфектологии.

Основным средством лечения гриппа и ОРВИ (вызванных аденовирусами, вирусами парагриппа, риновирусами, бокавирусом, коронавирусом и др.) служит применение химиопрепаратов. К сожалению, для данной группы лекарственных средств характерен достаточно узкий спектр противовирусной активности,

поэтому видимое их многообразие не отражает широких возможностей противовирусной терапии.

Один из подходов к терапии ОРВИ – применение рекомбинантных интерферонов (ИФН) 1-го типа, к которым достаточно чувствительно большинство вирусов ОРВИ, включая вирусы гриппа. Вместе с тем ряд возбудителей респираторных вирусных инфекции проявляют свойства антагонистов ИФН 1-го типа. Процессы противостояния вируса и зараженных клеток охватывают первые два дня инфекционного процесса. Степень подавления синтеза ИФН прямо коррелирует с патогенностью возбудителя. Особый интерес вызывают индукторы ИФН, которые обеспечивают не только продукцию всех компонентов ИФН в организме, но и стимулируют другие факторы неспецифической резистентности, обеспечивающие включение механизмов защиты организма-хозяина. Возможность активации собственной системы ИФН в организме, которая получила название «эндогенной интерферонизации», возникла после того, как было показано наличие генов ИФН практически во всех клетках организма. Установлено, что применение индукторов ИФН приводит к включению синтеза собственного эндогенного ИФН – одной из самых ранних реакций естественного врожденного иммунитета.

В настоящее время хорошо известны преимущества использования при ОРВИ индукторов ИФН перед экзогенными ИФН. Следует учитывать, что применению синтетических

(экзогенных) ИФН могут сопутствовать следующие нежелательные явления, снижающее качество жизни пациентов: гриппоподобный синдром (ухудшение общего состояния, повышение температуры, головные боли, высокая утомляемость), диспепсические явления (снижение аппетита, рвота, ускорение моторики, изжога), кожные реакции, лейко- и тромбоцитопения, снижение гематокрита, повышение активности печеночных ферментов, развитие протеин- и альбуминурии. Кроме того, применение ИФН может стать причиной аутоиммунного ответа организма (что не наблюдается при использовании индукторов ИФН), так как синтез этих цитокинов контролируется механизмами, надежно обеспечивающими защиту организма от их избытка [1].

Препарат, содержащий РНК двуспиральной натриевой соли, в форме лиофилизата для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения представляет собой оригинальное российское биотехнологическое лекарственное средство из группы иммуностимулирующих средств (РУ: № ЛС-000381 от 03.08.2010). Препарат является индуктором эндогенных ИФН 1-го (α , β) и 2-го (γ) типа, стимулируя их продукцию уже через 2–6 ч после введения с возвратом к фоновым значениям в течение 2 сут.

Показания к применению препарата РНК двуспиральной натриевой соли включают профилактику и лечение гриппа, ОРВИ. Он обладает высокой терапевтической эффективностью в контексте повышения результативности лечения и благоприятным профилем безопасности, что во многом обусловлено следующими его свойствами и эффектами [2]:

стимулирует образование эндогенных ИФН 1-го (ИФН- α , ИФН- β) и ИФН 2-го (ИФН- γ) типов, которые являются важнейшими цитокинами иммунного ответа;

- индуцируют дифференцировку миелоидных клеток;
- стимулируют фагоцитоз нейтрофилов и макрофагов;
- активирует натуральные киллеры, усиливают Т-хелперный ответ Th1-типа, таким образом, запуская врожденный и адаптивный иммунный ответ;
- является индуктором интерферонов «раннего типа», т.е. уже через 2–6 ч индуцирует выработку собственных (эндогенных) ИФН;
- обеспечивает высокую защиту организма уже на ранних стадиях заражения вирусными или бактериальными инфекциями;
- подавляет репродукцию вирусов и различных микроорганизмов (в том числе хламидий) на клеточном уровне;

- препятствует развитию инфекционного процесса за счет активации неспецифической резистентности организма;

- оптимизирует воспалительные реакции, обладает выраженным противовоспалительным действием;

- опосредованно стимулирует репаративные и регенераторные процессы в организме

Цели исследования: 1. оценить влияние на эпидемический процесс факторов внешней среды в отдельном регионе страны на примере Санкт-Петербурга и Калининградской области; 2. изучить терапевтическую эффективность и интерферониндуцирующую иммунологическую активность препарата, содержащего РНК двуспиральной натриевой соли (индуктор ИФН) в качестве противовирусного и иммуномодулирующего средства у больных гриппом и другими ОРВИ при двукратном применении в дозе 5 мг (внутримышечно и подкожно).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

1. Предметом исследования стали показатели заболеваемости ОРВИ и гриппом в Санкт-Петербурге и Калининградской области под постоянным прессингом, который оказывает на эпидемический саморегулирующийся процесс ежегодная иммунизация населения в этих регионах.

2. В ходе исследования наблюдались 40 пациентов, поступивших для госпитализации с диагнозами грипп и ОРВИ средней тяжести и отвечавших критериям включения и невключения. Важно отметить, что в период проведения исследования эпидемии гриппа не было, отмечался лишь сезонный подъем заболеваемости ОРВИ.

Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, контролируемое.

Основная группа участников получала индуктор ИФН – препарат РНК двуспиральной натриевой соли (двумя способами – внутримышечно и подкожно) – и традиционную терапию, контрольная группа – только традиционное лечение. В целях исключения систематических ошибок пациенты были распределены на 3 группы методом случайного отбора в зависимости от порядка поступления на первичный осмотр к врачу:

- 1-я группа – 13 пациентов, получавших препарат РНК двуспиральной натриевой соли, витамины, жаропонижающие средства, муколитики, отхаркивающие препараты. Исследуемый индуктор ИФН вводился им двукратно с интервалом в 5 дней внутримышечно в дозе 5 мг;
- 2-я группа – 13 пациентов, применявших ту же терапию, но в отличие от 1-й группы

получавших РНК двуспиральной натриевой соль подкожно, а не внутримышечно (двукратно с интервалом в 5 дней подкожно в дозе 5 мг);

- 3-я группа (контроль) – 14 пациентов, получавших только традиционное лечение: противовирусные препараты, витамины, жаропонижающие, антибактериальные, противокашлевые, отхаркивающие средства.

Критерии включения: больные ОРВИ и гриппом средней тяжести с неосложненным течением; температура тела от 37,0 до 38,5 °С; наличие симптомов общей инфекционной интоксикации (слабость, недомогание, снижение аппетита, головная, мышечная боль, насморк, боль в глазных яблоках, светобоязнь); наличие симптомов поражения верхних дыхательных путей (ринит, фарингит, ларингит, трахеит, бронхит); длительность заболевания не более 72 ч, предпочтительно до 48 ч; возраст от 18 до 50 лет; отсутствие осложнений заболевания; добровольное согласие пациента на участие в испытании.

Критерии невключения: известная гиперчувствительность к препарату РНК двуспиральной натриевой соли и другим компонентам препарата; тяжелые аллергические реакции; беременность или кормление грудью; существующие в настоящем или прошлом психические заболевания, настоящая алкогольная или наркотическая зависимость; аутоиммунные заболевания; хронические заболевания сердечно-сосудистой, нейроэндокринной системы, печени, инфицирование вирусами гепатита А, В, С, D; ВИЧ-инфекция, сифилис, гонорея; участие в клиническом испытании в течение последних 30 дней или одновременное участие в другом клиническом исследовании; несоответствие критериям включения; проведение предшествующей терапии препаратами-анало-

гами по фармакологическому действию непосредственно перед клиническим испытанием; обострение основного заболевания.

Разрешение на проведение исследования было получено от Минздрава России и одобрено на заседании Локального этического комитета исследовательского центра.

Статистическая обработка полученных данных: полученные материалы были сгруппированы и представлены в виде таблиц. Цифровые данные, полученные по группам в ходе исследования препарата, подвергались статистической обработке с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Эпидемический процесс в выбранных регионах, связанный с ОРВИ и гриппом, был прослежен с 2010 до 2020 г. (рис. 1 и 2). На рисунках, относящихся к территории Санкт-Петербурга, видно, что эпидемические процессы, связанные с гриппом и ОРВИ, развиваются в этом регионе независимо, и в случае рассмотрения эпидемического процесса при гриппе можно видеть существенные изменения в саморегуляторной антропоэкологической системе.

В период между 2010 и 2016 г. саморегуляторный механизм гриппозного эпидемического процесса под влиянием иммунизации, особенно у детей, позволил накапливать чувствительность к гриппу в человеческой популяции, не переходя в ежегодную острую фазу заболевания. Затем в эпидемические сезоны 2015–2016 гг. саморегуляторный механизм гриппозного эпидемического процесса достиг уровня разрешения инфекции, после чего вернулся к стадии резервации инфекции. Таким образом, можно видеть, что классическая схема фазовых изменений в паразитарной системе с гриппом

Рис. 1. Сравнительные результаты диагностики гриппа и ОРВИ в г. Санкт-Петербурге в 2010–2020 гг.

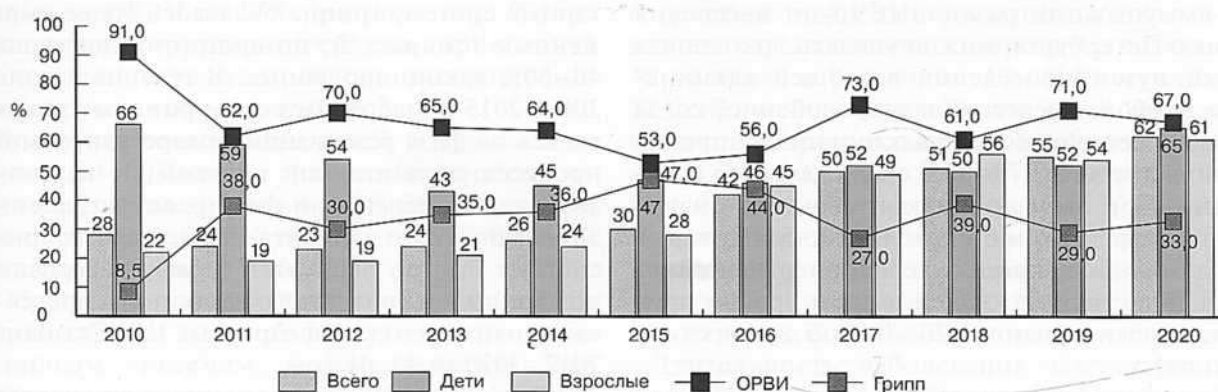
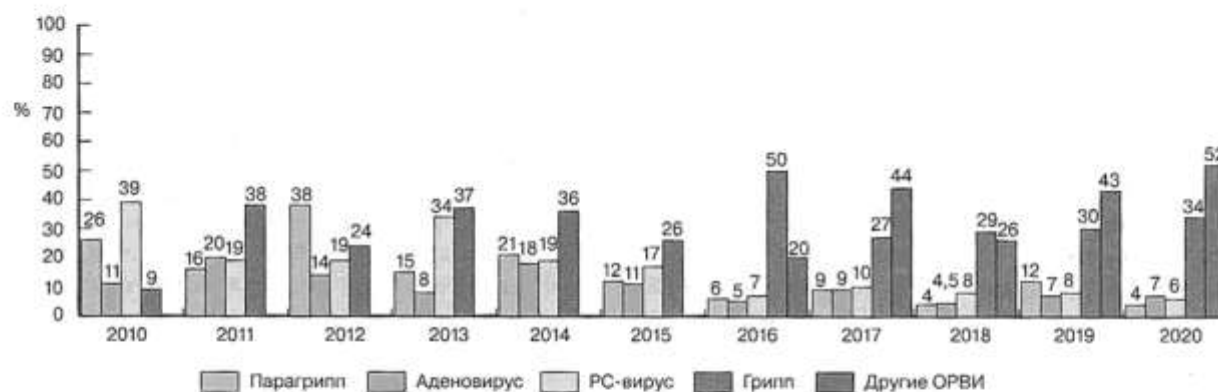


Рис. 2. Динамика основных нозологических форм ОРВИ в г. Санкт-Петербурге в период 2010–2020 гг.



нарушается, и в течение нескольких лет эпидемический процесс замирает, останавливаясь до становления эпидемического варианта возбудителя инфекции (до 2015–2016 гг.).

Помимо гриппа, на долю которого приходилось до 30% инфекции, в тот же временной период велось наблюдение за различными формами ОРВИ. На рисунке 2 видно, что заметную роль среди нозологических форм ОРВИ, диагностированных на территории Санкт-Петербурга, играли инфекции, вызванные респираторно-синцитиальным вирусом (РС-вирусом), вирусами парагриппа, аденовирусами, а также вирусами других групп – пневмо- и бокавирусами. Отдельное внимание хотелось бы обратить на то, что в период 2010–2013 гг. наблюдался эпидемический подъем заболеваемости, вызванный РС-вирусом, а на отрезке с 2010 по 2015 г. подъем заболеваемости ОРВИ определяли вирусы парагриппа. При этом в сезоны с 2016 по 2020 г. массовые заболевания респираторными инфекциями в Санкт-Петербурге были обусловлены «новыми» вирусами, диагностированными в 52% случаев.

Возвращаясь к теме влияния на саморегулирующийся эпидемический процесс фактора иммунизации различных групп населения Санкт-Петербурга, можно увидеть, что защита детей путем проведения всеобщей вакцинации наиболее целесообразна, особенно, когда охват специфической вакцинацией против гриппа достигает 70–80% среди детского населения. При этом происходят серьезные изменения инфекционной патологии, при которых эпидемический процесс теряет энергию трансмиссивности и на определенном уровне приближается к угасанию (20–30% по диагностике гриппа).

С учетом удельного веса, который приобрели те или иные вирусы ОРВИ в Санкт-Петербурге

в 2010–2020 гг., их можно рассматривать как самостоятельно существующие паразитарные системы. Саморегуляция этих вирусов определяет структуру и форму ОРВИ в регионе, исключая грипп. При этом эпидемический процесс развивается по классическому, самозатухающему варианту. Интересен факт одновременного существования различных нозологических форм ОРВИ, таких как вирусы парагриппа, РС, аденовирус, которые продолжались в течение нескольких эпидемических сезонов 2010–2016 гг. и затем исчезли одновременно. При этом им на смену пришли метапневмовирусы, бокавирусы и другие возбудители, которые социркулируют совместно с гриппом, но, по-видимому, интерферируют с различными вирусами, уменьшая их долю среди этиологических причин в структуре общей заболеваемости.

Эпидемический процесс ОРВИ и гриппа в Калининградской области в сезоны 2009–2011 гг. формировался с учетом влияния вакцинации против гриппа среди детского и взрослого населения (рис. 3 и 4). В отличие от Санкт-Петербурга, здесь воздействие иммунного пресса на саморегулирующуюся паразитарную систему гриппа оказалось более выраженным (см. рис. 3), по-видимому, на уровне 40–50% вакцинированных. В течение сезонов 2009–2015 гг. заболеваемость гриппом удерживалась на фазе резервации саморегулируемого процесса паразитарной системы, и только в 2016 г. она перешла в фазу распространения эпидемического варианта. Далее паразитарная система быстро вернулась в фазу резервации под влиянием усиленного иммунного пресса – вакцинации детских и взрослых коллективов в 2017–2020 гг. [3, 4].

При сравнении саморегулируемых паразитарных систем ОРВИ и гриппа становится

Рис. 3. Сравнительные результаты диагностики гриппа и ОРВИ в Калининградской области в 2009–2020 гг.

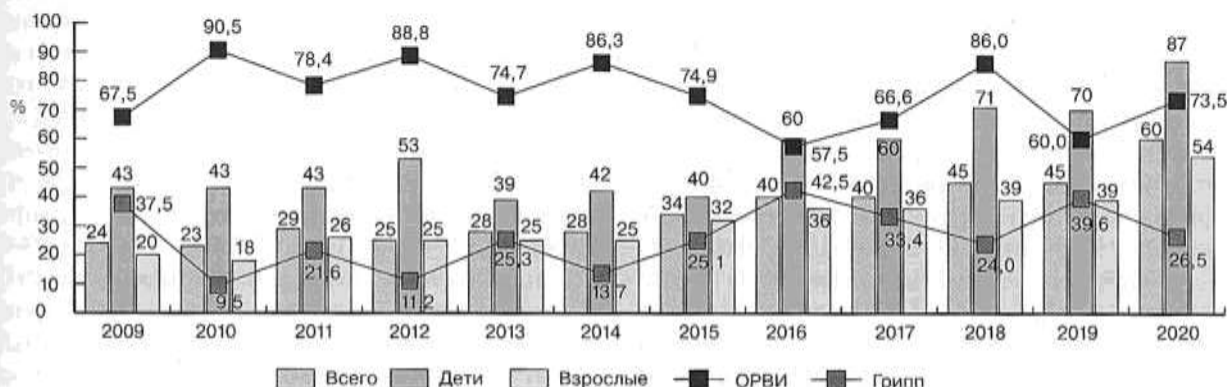
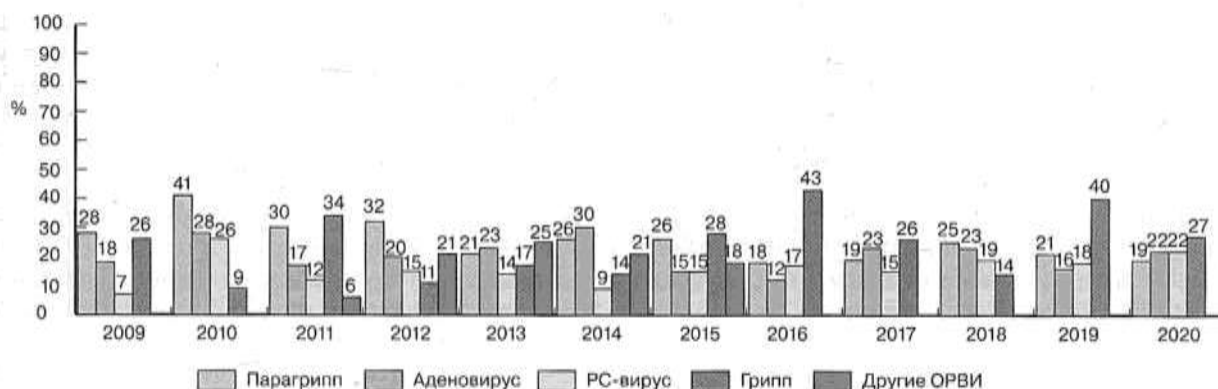


Рис. 4. Динамика основных нозологических форм ОРВИ в Калининградской области в период 2009–2020 гг.



очевидным отсутствие какого-либо влияния на ОРВИ, позволяющего управлять процессом саморегуляции как отдельных паразитарных систем, так и их совокупности. Этот факт находит объяснение в постоянно высокой доле ОРВИ (70–80%) в общем пуле заболеваний. Единственным исключением стало уменьшение доли ОРВИ до 57% при подъеме в 2016 г. числа зарегистрированных случаев гриппа, что может быть естественным при распространении вирусов в одном регионе.

Доведение вакцинации детей и взрослых до уровня 60–80% почти сразу понизило частоту случаев гриппа до прежних 25–26%, при этом число случаев ОРВИ по принципу обратной связи поднялось до 70% [5].

Обратившись к отдельным нозологическим формам ОРВИ как к саморегулируемым паразитарным системам, можно заметить, что заболевания тем или другим вирусом ОРВИ в Калининградской области носят постоянный и

волнообразный характер; особенно это касается вирусов парагриппа и аденовирусов. В этом отличие картины ОРВИ в данном регионе от Санкт-Петербурга: присутствие других вирусов в 2011–2016 гг. с максимумом циркуляции до 25% в 2013 г.

2. Общее число наблюдаемых пациентов с гриппом и ОРВИ, поступивших на лечение в инфекционном стационаре, составило 40 человек, в том числе 18 (45%) мужчин и 22 (55%) женщины в возрасте от 18 до 52 лет. Средний возраст исследуемой популяции равнялся $34,3 \pm 0,27$ лет. По таким показателям, как пол, возраст, сроки развития болезни, нозологический диагноз, формы тяжести и клинические проявления заболевания, а также характер сопутствующей патологии, наблюдаемые группы больных были репрезентативны.

Длительность заболевания составляла не более 72 ч, 93,5% (n=72) пациентов поступили в стационар в первые 48 ч от начала заболевания.

Анализ клинических проявлений заболевания и их выраженности выявил, что у всех заболевших клинические признаки заболевания начинались остро — с повышения температуры тела и недомогания; наряду с этим регистрировались катаральные явления в носоглотке, поражение трахеи и гортани. Характер лихорадочной реакции в сравниваемых группах был примерно одинаковым, без преобладания повышения температуры тела в диапазоне 38,0–38,9 °С. Лихорадка выше 39°С не регистрировалась ни в одной из групп наблюдения. Из катаральных симптомов в носоглотке имел место ринит, проявления фарингита и ларинготрахеита преобладали во всех группах.

Результаты наблюдения показали, что введение препарата РНК двуспиральной натриевой соли как подкожно, так и внутримышечно ввиду малочисленности групп не оказало существенного влияния на купирование такого симптома инфекционного заболевания, как недомогание. При этом отмечалось укорочение продолжительности лихорадочной реакции на 0,7 дня в группе подкожного введения РНК двуспиральной натриевой соли по сравнению с контрольной группой симптоматической терапии ($p > 0,05$). При применении препарата внутримышечно число больных с признаками ринита было малым, в связи с чем влияние препарата на продолжительность этого симптома не может учитываться как достоверный показатель. В то же время при использовании этого индуктора ИФН наблюдалось сокращение по сравнению с группой симптоматической терапии, сроков проявления такого симптома, как кашель: на 3 дня при внутримышечном и на 1,4 дня при подкожном введении препарата.

У всех пациентов был исследован иммунный статус в динамике перед началом применения препарата РНК двуспиральной натриевой соли, на 1-й и 5-й дни после его первого введения и на 1-й, 5-й и 7-й дни после повторного введения. Анализ иммунологического исследования в динамике заболевания показал, что у пациентов с гриппом/ОРВИ относительное и абсолютное содержание изученных субпопуляций лимфоцитов значительно варьировалось в пределах нормативных значений и в среднем не отличалось по группам наблюдения. Поэтому в ходе статистической обработки данных пациенты были разделены на две подгруппы по величине относительного содержания общей популяции CD3+ клеток: первая (1) — от 60 до 70%, вторая (2) — от 71 до 80% (при референсном интервале данного показателя 60–80%). В первой подгруп-

пе пациентов, получавших препарат РНК двуспиральной натриевой соли внутримышечно, существенных колебаний субсостава не отмечалось, тогда как во второй подгруппе при четвертом исследовании (после повторного введения препарата) наблюдалось увеличение относительного содержания CD3+ клеток как за счет статистически значимого роста субпопуляции CD3+CD4+ с $41,4 \pm 1,6$ до $46,4 \pm 1,7\%$, так и цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+ с $25,2 \pm 1,0$ до $28,0 \pm 1,3\%$.

У пациентов, получавших препарат РНК двуспиральной натриевой соли подкожно, абсолютное содержание лимфоцитов было статистически значимо ниже, чем в первой группе. В то же время была выявлена сходная динамика субпопуляционного состава в подгруппах с увеличением относительного и абсолютного содержания субпопуляций CD3+CD4+ и CD3+CD8+ при росте абсолютного числа лимфоцитов с $1,7 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ до $2,3 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ в первой подгруппе и с $1,6 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ до $1,8 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$ во второй. В группе сравнения на всех сроках обследования не было обнаружено статистически значимых изменений содержания изученных субпопуляций CD3+ клеток.

У пациентов с начальным уровнем IgA ниже 2 г/л наблюдалось статистически значимое увеличение его содержания после введения РНК двуспиральной натриевой соли как внутримышечно, так и подкожно. Однако среди больных, у которых уровень этого иммуноглобулина превышал 2 г/л, статистически значимое увеличение отмечалось только в группе внутримышечного введения препарата: с $2,2 \pm 0,1$ до $3,1 \pm 0,1$ г/л. В группе сравнения статистически значимых изменений содержания изученных иммуноглобулинов выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из результатов нашего наблюдения, становится очевидна большая эпидемиологическая и терапевтическая проблема, связанная с активной циркуляцией значительной по численности группы возбудителей ОРВИ — аденовирусов, вирусов парагриппа, риновирусов, бокавируса, коронавируса и др. При этом становится понятно, что столь большое число (около 200) и гетерогенность возбудителей ОРВИ, а также отсутствие препаратов с широким спектром противовирусной активности диктуют необходимость усовершенствования методов терапии.

Индукторы ИФН относятся к достаточно перспективной группе лекарственных

средств, вызывающих в организме человека образование эндогенных ИФН α , β и γ . При этом сами ИФН – это цитокины, которые служат важнейшими естественными факторами неспецифической резистентности организма, обеспечивающими антивирусную защиту, а также регуляцию дифференцировки, роста и размножения клеток [6, 7]. Важно, что система ИФН существенно опережает во времени специфический иммунный ответ. Индукторы ИФН, созданные на основе РНК двуспиральной натриевой соли, повышают устойчивость организма к инфекционным воздействиям. В результате многолетнего целенаправленного скрининга соединений различной природы выявлены перспективные для медицины индукторы ИФН, которые возможно применять как для лечения, так и профилактики вирусных респираторных инфекций [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Структура регистрируемой заболеваемости ОРВИ и гриппа за счет респираторных вирусов (аденовирусов, вирусов парагриппа, риновирусов, бокавируса, коронавируса) в последнее десятилетие претерпевает изменения. Практическая ситуация саморегуляции эпидемического процесса при влиянии на него такого глобального фактора, как иммунизация, требует изменения понимания эпидемиологической ситуации в ежегодных эпидемических сезонах по гриппу и ОРВИ. Это диктует необходимость углубленного изучения эпидемической ситуации в стране с целью корректировки как профилактических, так и терапевтических мероприятий. Требуется повышение готовности специалистов к возможному росту актуальности и изменению удельного веса различных респираторных вирусов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Радаева О.А., Таганов А.В., Рогожина Е.А. Перспективы использования индукторов интерферона на основе двуспиральной РНК для лечения вирусных и бактериальных инфекций. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022; 6(11): 643–649. [Radaeva O.A., Taganov A.V., Rogozhina E.A. Prospects of using interferon inducers of the double stranded RNA type for the treatment of viral and bacterial infections. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye = Russian Medical Journal. Medical Review*. 2022; 6(11): 643–649 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.32364/2587-6821-2022-6-11-643-649>. EDN: MXARSK.
2. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению препарат РАДАМИН®ВИРО [дата переоформления: 27.12.2021]. Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2e3ad776-6616-4e43-99c1-3133cd95b280 [дата обращения – 01.03.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Instructions for medical use of the drug RADAMIN®VIRO [date of renewal: 12/27/2021]. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2e3ad776-6616-4e43-99c1-3133cd95b280 [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
3. Государственные доклады Роспотребнадзора «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации», 2010–2020 гг. Доступ: <https://www.rospotrebnadzor.ru/> [дата обращения – 01.03.2023]. [State reports of Rospotrebnadzor «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation», 2010–2020. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru/> [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
4. Жигарловский Б.А., Салтыкова Т.С., Брико Н.И. с соавт. Особенности эпидемического процесса острых респираторных инфекций, вызванных разными этиологическими агентами. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020; 10(4): 45–51. [Zhigartlovsky B.A., Saltykova T.S., Briko N.I. et al. The specific features of the epidemic process of acute respiratory infections caused by different etiological agents. *Epidemiologiya i infektsionnyye bolezni. Aktual'nyye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Topical Issues*. 2020; 10(4): 45–51 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.4.45-51>. EDN: UGJZBL.
5. Вакин В.С., Амосова И.В., Войцеховская Е.М. с соавт. Анализ иммуногенности вакцинного штамма вируса гриппа A(H1N1)pdm09 в пандемию и постпандемический период (2009–2014 гг.) с использованием графического метода. Инфекция и иммунитет. 2022; 12(1): 158–164. [Vakin V.S., Amosova I.V., Vojcekhovskaya E.M. et al. Immunograph-based analysis of the influenza A(H1N1)PDM09 vaccine strain immunogenicity in the pandemic and post-pandemic period (2009–2014). *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022; 12(1): 158–164 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-IAO-1693>. EDN: ECAGWI.
6. Брико Н.И., Никифоров В.В., Суранова Т.Г. с соавт. Иммунопрофилактика и лечение гриппа: успехи и проблемы. Лечащий врач. 2019; (12): 53–58. [Briko N.I., Nikiforov V.V., Suranova T.G. et al. Influenza immunoprophylaxis and treatment: Progress and challenges. *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2019; (12): 53–58 [In Russ.]]. EDN: BIWQYB.
7. Ершов Ф.И., Киселев О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2005; 356 с. [Ershov F.I., Kiselev O.I. Interferons and their inducers (from molecules to drugs). Moscow: GEOTAR-Media. 2005; 356 p. [In Russ.]]. ISBN: 5-9704-0060-2.
8. Шульдяков А.А., Ляпина Е.П., Соболева Л.А. с соавт. Использование индукторов интерферона в клинике инфекционных болезней. Антибиотики и химиотерапия. 2018; 63(3–4): 28–36. [Shuldyakov A.A., Lyapina E.P., Soboleva L.A. et al. The use of interferon inducers in an infectious disease clinic. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy*. 2018; 63(3–4): 28–36 [In Russ.]]. EDN: XTGEPZ.

Поступила/Received: 09.10.2022
Принята в печать/Accepted: 09.03.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Марина Георгиевна Позднякова, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: pozdnjakova72@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-3326>

Владимир Сергеевич Вакин, к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России. Адрес: 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17

Елена Владимировна Эсауленко, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: eve-gpmu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3669-1993>

ABOUT THE AUTHORS:

Marina G. Pozdnyakova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of adult infectious diseases and epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 194100, Saint Petersburg, 2 Litovskaya Str. E-mail: pozdnjakova72@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4915-3326>

Vladimir S. Vakin, PhD in Medical Sciences, researcher at A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Russia, Saint Petersburg, 15/17 Professora Popova Str.

Elena V. Esaulenko, MD, professor, head of the Department of adult infectious diseases and epidemiology, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 194100, Saint Petersburg, 2 Litovskaya Str. E-mail: eve-gpmu@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3669-1993>



Никсар®

Биластин

Неседативный антигистаминный препарат, предназначенный для облегчения симптомов сезонного и круглогодичного аллергического риноконъюнктивита и крапивницы¹



RU-Nix-19-2022-V1 - print. Одобрено: июль 2022.

РЕСТАВРИ

Никсар улучшает качество жизни²⁻⁴

Сокращенная информация по применению препарата Никсар® (биластин, 20 мг, таблетки)

Показания к применению: симптоматическое лечение аллергического (сезонного и круглогодичного) риноконъюнктивита для облегчения чихания, ринореи, зуда и заложенности носа, ощущения зуда и жжения в глазах, покраснения глаз, слезотечения; симптоматическое лечение крапивницы для уменьшения кожного зуда и сыпи. Биластин 20 мг показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет.

Противопоказания: повышенная чувствительность к биластину или вспомогательным компонентам препарата; возраст до 12 лет; беременность и период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы: Внутрь. Взрослые и дети старше 12 лет: по 1 таблетке препарата Никсар® (20 мг биластина), один раз в сутки. Таблетку принимают за 1 час до или через 2 часа после еды (или фруктового сока), заливая достаточным количеством воды. Риска на таблетке предназначена только для деления таблетки с целью облегчения проглатывания, но не для деления таблетки на две равные дозы. Рекомендуется принимать суточную дозу биластина за один прием. Пациентам с нарушением функции почек, пациентам с нарушением функции почек и пожилым пациентам коррекция дозы не требуется.

Побочное действие: у пациентов с аллергическим ринитом или хронической идиопатической крапивницей, получавшим биластин в дозе 20 мг, общая частота возникновения нежелательных явлений была сопоставима с таковой у пациентов, получавших плацебо (12,7% и 12,6%, соответственно).

Особые указания: У пациентов с почечной недостаточностью средней или тяжелой степени следует избегать одновременного применения ингибиторов биластина и P-гликопротеина таких как, например, кетоконазол, эритромицин, циклопорин, ритонавир или дилтиазем.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Подробная информация содержится в полном тексте инструкции по применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422. Пожалуйста, прочтите полный текст инструкции, чтобы ознакомиться с полным перечнем нежелательных явлений, противопоказаний и мерами предосторожности при применении препарата.

Информация для специалистов здравоохранения

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Никсар® ЛП-003735-290422.

² Janszugi I et al. J Invest Allerg Clin Immunol 2011; 21:16-23

³ Bachert C et al. Allergy. 2009;64:158-65.

⁴ Zuberbier T et al. Allergy 2010;65:516-528

©А.М. Осадчук, И.Д. Лоранская, М.А. Осадчук, 2023

ВАКЦИНАЦИЯ КАК КЛЮЧЕВОЙ ЭЛЕМЕНТ БОРЬБЫ С ЭПИДЕМИЕЙ И ПАНДЕМИЕЙ

А.М. ОСАДЧУК¹, И.Д. ЛОРАНСКАЯ¹, М.А. ОСАДЧУК²¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России [Сеченовский Университет]

Аннотация. В наши дни около 30 инфекционных заболеваний могут быть предотвращены с помощью вакцин. Успешно проведенная вакцинация населения позволяет предотвратить не менее 2–3 млн смертей в год от различных инфекций. К сожалению, на сегодняшний день противоэпидемиологические мероприятия во всем мире привели к полной ликвидации только одного инфекционного заболевания – оспы. При этом заболеваемость и смертность от инфекционных болезней остается на достаточно высоком уровне. Более того, ВОЗ составила список из 9 инфекций, предотвращение которых на сегодняшний день с помощью вакцинации невозможно; разработка вакцин для профилактики этих болезней – одна из приоритетных задач здравоохранения. ВОЗ также полагает, что разработка вакцин должна проводиться быстрее, так как мир обязан быть готовым к появлению новой пандемии так называемого заболевания X. В связи с этим производство новых вакцин представляет огромные трудности с точки зрения изучения целевых патогенных микроорганизмов для будущих кандидатов на вакцины, а также достижения заданных результатов по предотвращению развития эпидемий и пандемий.

Ключевые слова: вакцинация, профилактика инфекционных заболеваний, пандемия.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.М. Осадчук, И.Д. Лоранская, М.А. Осадчук. Вакцинация как ключевой элемент борьбы с эпидемией и пандемией.

Терапия. 2023; 9(2): 48–54.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.48-54>

VACCINATION AS A KEY ELEMENT TO COMBAT THE EPIDEMIC AND PANDEMIC

OSADCHUK A.M.¹, LORANSKAYA I.D.¹, OSADCHUK M.A.²¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia [Sechenov University]

Abstract. Today, about 30 infectious diseases can be prevented by vaccination. Successful vaccination of the population can prevent at least 2-3 million deaths per year from various infections. Unfortunately, to date, anti-epidemic measures throughout the world have led to the complete elimination of only one infectious disease - smallpox. At the same time, the incidence and mortality from infectious diseases remains at a fairly high level, and WHO has compiled a list of 9 infections that cannot be prevented by vaccination today, and the development of vaccines for the prevention of these diseases is one of the priorities of public health. The WHO also believes that vaccine development must move faster as the world prepares for the emergence of a new pandemic of yet unknown disease, «Disease X». In this regard, the production of new vaccines presents enormous challenges in terms of studying the target pathogens for future vaccine candidates, as well as achieving the desired results to prevent the development of epidemics and pandemics.

Key words: vaccination, prevention of infectious diseases, pandemic.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Osadchuk A.M., Loranskaya I.D., Osadchuk M.A. Vaccination as a key element to combat the epidemic and pandemic.

Therapy. 2023; 9(2): 48–54.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.48-54>

ВВЕДЕНИЕ

Вакцинация является одним из величайших практических достижений медицины и одним из главных средств профилактики инфекционных заболеваний. Вакцины — одна из самых экономически эффективных технологий здравоохранения всех времен: наряду с улучшением качества питьевой воды, именно вакцинация оказала наиболее значительное влияние на снижение смертности и рост населения в мире [1]. Ежегодно вакцины спасают примерно от 2 до 3 млн жизней. При этом для достижения коллективного иммунитета посредством вакцинации важно, чтобы охват населения ею был выше определенного, специфичного для заболевания порога [2].

Вакцинация остается ключевым элементом борьбы с продолжающейся пандемией COVID-19 [3, 4]. Вакцинам мы обязаны искоренением оспы и чумы, они играют существенную роль в противостоянии разнообразным болезням, предупреждении пожизненной инвалидности, вносят ощутимый вклад в снижение детской заболеваемости и смертности. Прогнозы свидетельствуют о том, что около 120 млн случаев смертности среди детей, родившихся в период между 2000 и 2030 г., будет предотвращено с помощью вакцинации [5].

В 1997 г. вакцинация против оспы окончательно избавила мир от этой болезни, и данное событие нашло отражение в опубликованной программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по ее ликвидации. Согласно экспертным оценкам, ежегодная глобальная выгода от ликвидации оспы составляет около 1,35 млрд долл. (с использованием 1967 г. в качестве базового года), в то время как общие затраты на ее ликвидацию в эндемичных странах в период с 1967 по 1979 г. составили порядка 300 млн долларов [6].

На сегодняшний день в большинстве стран мира под контролем находится не менее десятка основных инфекционных заболеваний. Однако следует признать, что, несмотря на достижения в сфере создания новых вакцин и усовершенствования старых, до настоящего времени лишь оспа успешно ликвидирована усилиями вакцинации, организованной системой ВОЗ [1, 7]. Доля других инфекционных заболеваний благодаря вакцинации сократилась, в определенных регионах мира они сходят на нет и могут полностью исчезнуть в уже ближайшие годы.

Получение новых вакцин и модернизация старых диктует необходимость понимания и углубления существующих знаний об иммунологических принципах вакцинации. При этом производство новых вакцин представляет огромные трудности с точки зрения изучения целевых патогенных микроорганизмов для будущих кандидатов на вакцины, а также достижения заданных результатов.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ВАКЦИНАЦИИ

Принцип действия вакцин заключается в стимуляции механизмов защиты от патогена путем имитации его естественного взаимодействия с иммунной системой человека, что приводит к формированию иммунной памяти, представленной врожденным и адаптивным иммунитетом. Результаты вакцинации зависят от того, в какой степени сформирована эта защита после ее применения [8]. Согласованность между врожденным и адаптивным иммунитетом определяет достижение результатов формирования иммунной памяти. Это взаимодействие, в частности, основано на антигенпрезентирующих клетках (*cellules presentatrices d'antigene, CPA*), которые образуют связь между двумя компартментами CD4 и хелперными Т-клетками (LTCD4), обеспечивающими формирование иммунной памяти за счет активации В-клеток и способности этих клеток продуцировать защитные иммуноглобулины [9].

Итак, клетками, ответственными за презентацию антигенов, выступают макрофаги, В-лимфоциты и особенно дендритные клетки, которые относятся к «профессиональным» CPA. Последние экспонируют на своей поверхности чужеродный антиген в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости (*major histocompatibility complex*) класса II (MHC-II). Таким образом, антигенный пептид будет распознаваться Т-лимфоцитами CD4 (LTCD4) [9, 10]. LTCD4 имеют ключевое значение в адаптации иммунного ответа. Распознавание антигена LTCD4 запускает секрецию многочисленных цитокинов, вызывающих пролиферацию хелперов LT и LTCD8, а также дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки [10]. При этом В-лимфоциты играют определенную роль в презентации антигена и главную — в секреции иммуноглобулинов (или антител) и их дифференцировке в клетки памяти, индуцированные действием LTCD4 [11]. На начальной стадии, во время первого контакта с антигеном, антитела имеют низкую аффинность (IgM), затем же, после изотипического переключения, сильную аффинность (IgG и IgA).

При втором контакте антиген активирует В-клетки памяти, которые дифференцируются в плазматические клетки, секретирующие высокоаффинные иммуноглобулины (в основном IgG и IgA) в больших количествах. Это производство антител является определяющим для достижения эффективности большинства используемых профилактических вакцин, так как они непосредственно распознают антиген до того, как патоген попадет в клетку. Поэтому они способны ингибировать патогены (вирусы, бактерии, токсины) внеклеточно до их фиксации или проникновения в клетки-мишени [12]. Представленные антитела

находятся в свободном состоянии в плазме или жидкостях организма (в основном для IgG и IgM), присутствуют в слизистых оболочках (особенно IgA), могут проникать в большинство тканей, проходить через плаценту (главным образом IgG) и в молоко матери (в основном IgA) [13]. LTCD8 распознают чужеродные антигены, представленные МНС I, на поверхности всех ядродержащих клеток. После их распознавания LTCD8 уничтожают инфицированные клетки. При этом живые аттенуированные вакцины служат мощными индукторами LTCD8 и в присутствии LTDC4 и LTCD8 трансформируются в ячейки памяти [9].

Существует два типа ответа на вакцинацию: первичный, после первой инъекции, и вторичный, вызванный второй инъекцией (бустерная повышающая доза), которую делают обычно через месяц после первой. Первичный ответ, соответствующий первичной вакцинации, задействует сложную цепь всех составляющих иммунитета, как врожденного, так и адаптивного. Реакция на вакцину начинается с представления CPA как препарата антигена к LTCD4. Таким образом, состав вакцины будет влиять на этот первый шаг и, следовательно, на качество ответа вакцины. Вакцинные антигены должны наилучшим образом воспроизводить исходный сигнал, созданный природным патогеном. Начальный сигнал соответствует обнаружению «сигнала опасности», или патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), системой рецепторов распознавания паттернов (pattern recognition receptors, PRR), экспрессируемых на поверхности клеток врожденного иммунитета [14]. Следовательно, определенные антигены вакцин, интерпретируемые как PAMP, связываются с CPA через рецепторы семейства PRR, Toll-подобные рецепторы (TLR) и активируют каскад воспалительных реакций. Это приводит к миграции CPA в дренажный узел, синтезу цитокинов (в зависимости от природы антигена), активирующих другие иммунные клетки и, в частности LTCD4, посредством представления пары антиген-пептид – МНС-II. Что касается В-лимфоцитов, также играющими роль CPA, то они активируются при контакте с вакцинным антигеном, который мигрировал в ганглион. В дальнейшем они превращаются в низкоэффективные IgM-продуцирующие плазматические клетки. В присутствии LTCD4 В-лимфоциты будут активированы в плазматических клетках, продуцирующих IgG или IgA с высокой аффинностью и памятью после длинной цепи генетических модификаций. Это отражает важность стимулирования LTDCD4 и CPA, в частности дендритных клеток, и, следовательно, добавления адъювантов [9].

Два основных класса вакцин составляют живые аттенуированные и инертные вакцины (цельные

или субъединичные микробы; *табл.*). Новые вакцины разрабатываются методом генной инженерии (живые и субъединичные вакцины). Конечная цель любой вакцины состоит в том, чтобы вызвать защитный иммунный ответ, специфичный для определенного инфекционного агента, путем продуцирования антител и индукции определенных клеточных компонентов. Вакцина должна отвечать трем основным характеристикам, которые зависят от ее состава [8]:

- быть эффективной, активировать иммунную память и обеспечивать длительную защиту;
- быть безопасной при работе с ней;
- быть простой в управлении с точки зрения модальности и количества администрирования.

Живые аттенуированные вакцины содержат живой инфекционный агент, патогенность которого ослаблена различными процессами. Они вызывают ослабленную, даже бессимптомную форму заболевания, стимулируя весь регистр иммунного ответа с последующим формированием высокой иммунной защиты, как после перенесенной естественной инфекции, но с некоторым риском развития активной формы заболевания после введения вакцины, особенно при ослабленном иммунитете (реальный риск) и беременности (теоретический риск). В случае использования живой вакцины индуцированный иммунный ответ является полным, не требует адъюванта и ограничен небольшим количеством доз (чаще всего одна–две, иногда три). Живые аттенуированные вакцины могут вводиться подкожно (БЦЖ), а также внутрь и через слизистые оболочки при респираторных или пищеварительных инфекциях, индуцируя высокий уровень IgA. Так, перорально в настоящее время применяется ротавирусная вакцина (пероральное введение), интраназально – некоторые вакцины против гриппа [14].

Инертные вакцины, включающие вакцины из цельных микробов и субъединичные вакцины, лишены какой-либо инфекционной силы. Они способны обеспечивать защитный иммунный ответ, но чаще всего требуют использования адъювантов иммунитета и бустерных инъекций в течение всей жизни.

Цельные зародышевые вакцины содержат цельные бактерии или вирусные частицы, которые инактивируются химическими или термическими методами. Такая композиция позволяет получить значительную иммуногенность, близкую к той, которая индуцируется естественной инфекцией, без риска развития заболевания после введения вакцины из-за отсутствия репликативного инфекционного агента, но с возможным развитием выраженной воспалительной реакции. В результате этого, к слову, в свое время была отменена вакцина против микробного коклюша, уступив место бесклеточной вакцине.

Таблица. Классификация и состав различных вакцин [8, 15]

Тип вакцины	Целевой патоген	Плюсы/минусы
Живая вакцина	Пероральная аденовирусная вакцина	<ul style="list-style-type: none"> Доступна только для военнослужащих США. Содержит живые аденовирусы типа 4 и 7. Предотвращает большинство заболеваний, вызванных этими двумя типами вирусов. Возможно развитие клинически выраженной инфекции у лиц с ослабленным иммунитетом. Противопоказана у лиц моложе 17 и старше 50 лет, беременных, кормящих женщин
Живые ослабленные вакцины	Вакцины против оспы, лихорадки денге, вируса Эбола. Живая аттенуированная вакцина против гриппа. Живая оральная брюшнотифозная вакцина. Корь-паротит-краснуха-содержащая вакцина. Оральная холерная вакцина. Ротавирусные вакцины. Вакцины против ветряной оспы, желтой лихорадки	<ul style="list-style-type: none"> Высокая иммуногенность позволяет более эффективно предотвращать развитие заболевания. Возможно развитие инфекционного заболевания в редких случаях у ослабленных пациентов
Репликация живых аттенуированных вакцин	Производное соседнего возбудителя: туберкулез (БЦЖ), оспа (вакцина). Производное возбудителя человека: желтая лихорадка, полиомиелит, корь, эпидемический паротит, краснуха, ветряная оспа, опоясывающий лишай, грипп (назальный), ротавирусная реорганизация штамма человека/бычьего штамма, лихорадка денге. Рекомбинантные вирусные векторы: японский энцефалит	<ul style="list-style-type: none"> Очень хорошая иммуногенность. Достаточно одной–двух инъекций. Риск развития заболевания после вакцинации. Противопоказаны женщинам с ослабленным иммунитетом и беременным
Инертные вакцины	Вакцина из инаktivированных цельных микроорганизмов: гепатит А, полиомиелит, грипп (сплит), бешенство, клещевой энцефалит, японский энцефалит, лептоспироз, холера. Субъединичные вакцины: анатоксины против столбняка, дифтерии. Белковая вакцина: бесклеточный коклюш, менингококк В, гепатит. Некоњурированные полисахариды, папилломавирусы: пневмококк (23 валентности), брюшной тиф, менингококк АС и АСYW135. Конъюрированные полисахариды: пневмококк (13 валентностей), менингококк С и АСYW135, <i>Haemophilus influenzae</i> типа b	<ul style="list-style-type: none"> Отсутствие риска инфицирования. Отсутствие противопоказаний при ослабленном иммунитете. Низкая иммуногенность (за исключением инаktivированных вакцин из цельных микробов). Необходимость в нескольких инъекциях
Нереплицирующиеся вакцины	Вакцина против COVID-19 (Janssen). Вакцина Jynneos от оспы/оспы обезьян	<ul style="list-style-type: none"> Высоко безопасные вакцины. Противопоказанием для использования этих вакцин может быть наличие антител к вирусному вектору. Высокая иммуногенность вакцины может препятствовать формированию иммунитета против цельного вируса

Субъединичные вакцины состоят из антигенных фракций, которые соответствуют активной фракции возбудителя, индуцирующей достаточную продукцию антител для индукции иммунитета. Параллельно снижается их реактогенность, а также иммуногенность (часто требуется несколько инъекций при первичной вакцинации с последующими пожизненными бустерами и добавлением адъюванта). Существует несколько классов субъединичных вакцин. В зависимости от патогена иммунизирующая субъединица может быть получена различными способами: из самого инфекционного агента (например, капсульного антигена) или при помощи генной инженерии с образованием

рекомбинантного белка. Вакцины от генетической рекомбинации (гепатит В, вирус папилломы, менингококк В) обладают очень хорошей иммуногенностью [16]. Иммуногенные белки этих генно-инженерных вакцин реорганизуются в вирусные псевдочастицы (для вируса гепатита В и папилломы), воспроизводя по существу, форму вируса в виде частиц и тем самым вызывая иммунный ответ [17]. Генная инженерия в настоящее время также позволяет производить большое количество субъединичных вакцин (например, *C. difficile*, *S. aureus*) [7]. Чтобы получить эффективную вакцину, используемая субъединица должна вызывать защитный иммунитет; использование ряда вакцинных

технологий дает возможность получать субъединичные вакцины, обладающие улучшенной иммуногенностью, с добавлением адъювантов, конъюгированных с иммуногенными белками. Адъюванты при этом необходимы для индукции сильного и длительного иммунного ответа на введенный антиген [18]. Они позволяют мощно активировать первую волну врожденного иммунитета, необходимую для развития эффективного и продолжительного ответа. Существуют адъюванты на основе минеральных солей (алюминия, фосфата кальция) и/или фосфолипидов, которые вводятся одновременно с антигеном [19, 20]. В частности, соли алюминия обеспечивают высокую выработку антител, стимулируя врожденный иммунитет. Они особенно полезны, когда целевые патогены или токсины требуют высокого уровня антител для формирования защиты (при дифтерии, столбняке и коклюше, инфекциях, вызванных гемофильной палочкой типа В, пневмококком, вирусом папилломы человека, при гепатитах А и В) [21].

Конъюгирование с высокоиммуногенными белками обеспечивает эффективность вакцин против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib), менингококками и пневмококками [22]. Действительно, конъюгируя иммунизирующий антиген патогена, на который нацелена вакцинация, с белком, несущим столбнячный токсин (анти-Hib-вакцина) или дифтерию (пневмококковая и менингококковая вакцина), создаются условия для длительной защиты, в частности через стимуляцию LTCD4, дающие возможность реализовать ответ памяти. Эти конъюгатные вакцины представляют большой интерес из-за их иммуногенного эффекта, начиная с 2-месячного возраста.

Формирующаяся индивидуальная защита организма связана с возможностями иммунной системы распознавать, запоминать и оптимизировать иммунный ответ, специфичный для антигена во время повторной встречи с организмом. При должном охвате вакцинацией населения страны или региона это позволяет сформировать у подавляющего числа жителей способность к выработке коллективной защиты, которая делает данный вид профилактики наиболее успешным. Иными словами, в случае высокого уровня охвата населения вакцинацией восприимчивые его части защищены от инфекции присутствием иммунных индивидуумов; в этом суть концепции, получившей название «коллективный иммунитет» [23]. С экономической точки зрения формирование коллективного иммунитета является общественным благом, так как он защищает подавляющее большинство жителей от болезней даже в отсутствие вакцинации [24].

ДОСТИЖЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВАКЦИНАЦИИ КАК СРЕДСТВА БОРЬБЫ С ЭПИДЕМИЯМИ И ПАНДЕМИЯМИ

Успехи вакцинации трудно переоценить. На сегодняшний день с помощью вакцин можно предотвратить заболеваемость и смертность по крайней мере от 28 инфекционных болезней, причем для профилактики 19 из этих заболеваний имеются высокодоступные вакцины. Среди них вакцины от ветряной оспы, лихорадки денге, дифтерии, гриппа, гепатитов А и В, гемофильной палочки типа b, вируса папилломы человека, кори, менингококковой инфекции, инфекционного паротита, пневмококка, полиомиелита, ротавируса, краснухи, опоясывающего лишая, столбняка, коклюша, коронавируса. Вакцинация от 10 остальных (из 28) инфекционных заболеваний рекомендуется лицам, путешествующим в эндемические регионы, и ученым, работающим с опасными инфекциями. Речь здесь о вакцинах от аденовирусной инфекции, сибирской язвы, холеры, японского энцефалита, бешенства, оспы, туберкулеза, брюшного тифа и паратифа, желтой лихорадки [25].

Вместе с тем несмотря на значительные успехи в вакцинопрофилактике многие проблемы распространения инфекционных заболеваний еще не решены. Так, в связи с высокой смертностью от инфекционных заболеваний во всем мире ВОЗ в 2018 г. разработала список наиболее социально значимой инфекционной патологии, которая не может быть в настоящее время предотвращена с помощью вакцинации. Разработка вакцин для предотвращения этих инфекционных заболеваний является приоритетной задачей здравоохранения на ближайшие годы. К болезням, попавшим в этот перечень, относятся Конго-крымская геморрагическая лихорадка, болезнь, вызванная вирусом Эбола, вирусная болезнь Марбург, лихорадка Ласса, коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ), тяжелый острый респираторный синдром, Нипах и генипавирусные заболевания, лихорадка Рифт-Валли и так называемое заболевание X — болезнь с неизвестным патогеном [26]. Включение заболевания X в список приоритетных обусловлено тем, что микробы могут эволюционировать, следствием чего становится возникновение новых неизвестных патогенов для человека штаммов, потенциально способных приводить к развитию эпидемий и пандемий по примеру COVID-19. В настоящее время известно около 260 вирусов из 25 семейств, способных заражать человека. При этом создать вакцины от всех вирусов невозможно, однако задача ученых состоит в том, чтобы сосредоточиться на разработке вакцин против ключевых патогенов, являющихся общими для отдельного семейства вируса.

Развившаяся в 2019 г. пандемия новой коронавирусной инфекции показала правильность такого подхода, и вакцина от COVID-19 была создана в рекордные 326 дней. Несмотря на то что разработка новых вакцин стоит достаточно дорого, эти затраты не могут сравниться с прогнозируемым экономическим ущербом различных стран от пандемии коронавируса, оцениваемым в 28 трлн долларов США, и, разумеется, не могут «перевесить» потерей миллионов жизней [27]. Предполагается, что сроки создания вакцин могут быть сокращены до 3 мес.

Также в отдельную категорию инфекционных угроз ВОЗ включило болезни, которые являются эндемичными для некоторых регионов, но могут без надлежащего контроля распространиться на

другие места Земли. Примерами таких болезней служат туберкулез, малярия, лихорадка денге и ВИЧ-инфекция [28]. Как отдельную медицинскую проблему ВОЗ рассматривает пандемический грипп, по поводу распространения которого была разработана отдельная система обеспечения готовности [29]. Еще одна угроза, обозначенная ВОЗ, — возрастание резистентности микроорганизмов к использованию противомикробных препаратов, особенно увеличившаяся после начала пандемии коронавируса, в том числе в связи с необоснованным применением таких лекарственных средств [30]. Вероятно, решению обозначенных ВОЗ проблем будут посвящены усилия медицинской науки в уже ближайшие годы.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(34): 12283–87. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1400472111>.
2. Gualano M.R., Olivero E., Voglino G. et al. Knowledge, attitudes and beliefs towards compulsory vaccination: A systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2019; 15(4): 918–31. <https://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1564437>.
3. Excler J.-L., Saville M., Berkley S., Kim J.H. Vaccine development for emerging infectious diseases. *Nat Med*. 2021; 27(4): 591–600. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01301-0>.
4. Renosa M.D.C., Landicho J., Wachinger J. et al. Nudging toward vaccination: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2021; 6(9): e006237. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006237>.
5. Li X., Mukandavire C., Cucunuba Z.M. et al. Estimating the health impact of vaccination against ten pathogens in 98 low-income and middle-income countries from 2000 to 2030: A modelling study. *Lancet*. 2021; 397(10272): 398–408. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32657-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32657-X).
6. Barrett S., Hoel M. Optimal disease eradication. *Environ Dev Econ*. 2007; 12(5): 627–52. <https://dx.doi.org/10.1017/S1355770X07003816>.
7. Autran B., Launay O., Floret D. Vaccinations. *EMC – Maladies infectieuses*. 2016; Article 8-002-Q-10: 1-14. [https://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598\(15\)49465-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1166-8598(15)49465-7).
8. Canoui E., Launay O. Histoire et principes de la vaccination. *Rev Mal Respir*. 2019; 36(1): 74–81. [Canoui E., Launay O. History and principles of vaccination. *Rev Mal Respir*. 2019; 36(1): 74–81 (In French)]. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2018.02.015>.
9. Zepp F. Principles of vaccination. *Methods Mol Biol*. 2016; 1403: 57–84. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-3387-7_3.
10. Gasper D.J., Tejera M.M., Suresh M. CD4 T-cell memory generation and maintenance. *Crit Rev Immunol*. 2014; 34(2): 121–46. <https://dx.doi.org/10.1615/critrevimmunol.2014010373>.
11. Eibel H., Kraus H., Sic H. et al. B cell biology: An overview. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014; 14(5): 434. <https://dx.doi.org/10.1007/s11882-014-0434-8>.
12. Merle N.S., Noe R., Halbwachs-Mecarelli L. et al. Complement system part II: Role in immunity. *Front Immunol*. 2015; 6: 257. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2015.00257>.
13. Trofin F., Nastase E.V., Iancu L.S. et al. Anti-RBD IgA and IgG response and transmission in breast milk of anti-SARS-CoV-2 vaccinated mothers. *Pathogens*. 2022; 11(3): 286. <https://dx.doi.org/10.3390/pathogens11030286>.
14. Pollard A.J., Bijker E.M. A guide to vaccinology: from basic principles to new developments. *Nat Rev Immunol*. 2021; 21(2): 83–100. <https://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-00479-7>.
15. Timing and spacing of immunobiologics. General best practice guidelines for immunization: Best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Updated September 8, 2022. CDC. Accessed, October, 21, 2022. URL: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/timing.html> (date of access – 01.03.2023).
16. Dai X., Xiong Y., Li N., Jian C. Vaccine types. March 5th, 2019. <https://dx.doi.org/10.5772/intechopen.84626>. Accessed, October, 21, 2022. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/65813> (date of access – 01.03.2023).
17. Jaurigue J.A., Seeberger P.H. Parasite carbohydrate vaccines. *Front Cell Infect Microbiology*. 2017; 7: 248. <https://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2017.00248>.
18. Pulendran B.S., Arunachalam P., O'Hagan D.T. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nat Rev Drug Discov*. 2021; 20(6): 454–75. <https://dx.doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>.
19. Xia S., Zhang Y., Wang Y. et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020; 21(1): 39–51. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30831-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30831-8).
20. Zhang Y., Zeng G., Pan H. et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21(2): 181–92. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4).
21. Djuricic S., Jakobsen J.C., Petersen S.B. et al. Aluminium adjuvants used in vaccines. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; (7): CD013086. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013086>.
22. Gilsdorf J.R. Hib vaccines: Their impact on Haemophilus influenzae type b disease. *J Infect Dis*. 2021; 224(12 Suppl 2): S321–S330. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa537>.
23. Desai A.N., Majumder M.S. What is herd immunity? *JAMA*. 2020; 324(20): 2113. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.20895>.
24. Bolotin S., Wilson S., Murti M. Achieving and sustaining herd immunity to SARS-CoV-2. *CMAJ*. 2021; 193(28): E1089. <https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.210892>.

25. Vaccine-preventable diseases. European Centre for Disease Prevention and Control. Accessed, October, 21, 2022. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/vaccine-preventable-diseases> (date of access – 01.03.2023).
26. Bloom D.E., Cadarette D. Infectious disease threats in the twenty-first century: Strengthening the global response. *Front Immunol.* 2019; 10: 549. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.00549>.
27. Hatchett R. Prepare to prevent: Developing pandemic-busting vaccines against «Disease X». *United Nations. UN Chronicle.* 27 December 2021. Accessed, October, 21, 2022. URL: <https://www.un.org/en/un-chronicle/prepare-prevent-developing-pandemic-busting-vaccines-against-%E2%80%9Cdisease-x%E2%80%9D> (date of access – 01.03.2023).
28. WHO. 2018 annual review of diseases prioritized under the research and development blueprint. 6–7 February 2018. Geneva, Switzerland. Accessed, October, 21, 2022. URL: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2018/02/06/default-calendar/2018-annual-review-of-diseases-prioritized-under-the-research-and-development-blueprint> (date of access – 01.03.2023).
29. WHO. Pandemic influenza preparedness framework: For the Sharing of influenza viruses and access to vaccines and other benefits. 2011. Accessed, October, 21, 2022. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44796/9789241503082_eng.pdf (date of access – 01.03.2023).
30. Shrestha Y., Shivalingegowda R.K., Avinash M.J. et al. The rise in antimicrobial resistance: An obscure issue in COVID-19 treatment. *PLOS Glob Public Health.* 2022; 2(7): e0000641. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pgph.0000641>.

Поступила/Received: 05.09.2022

Принята в печать/Accepted: 12.03.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Алексей Михайлович Осадчук, д.м.н., профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 121552, г. Москва, ул. академика Павлова, д. 22. E-mail: a.m.osadchuk@2020mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8488-9235>. Scopus ID: 24576966600

Ирина Дмитриевна Лоранская, д.м.н., профессор, зав. кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 121552, г. Москва, ул. академика Павлова, д. 22. E-mail: gastromapo@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>. Scopus ID 36164230100

Михаил Алексеевич Осадчук, д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119333, г. Москва, ул. Фотиевой, д. 10. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>. eLibrary SPIN: 3108-0478; Scopus ID: 6701741609

ABOUT THE AUTHORS:

Alexey M. Osadchuk, MD, professor, professor of the Department of gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 121552, Moscow, 22 Akademika Pavlova Str. E-mail: a.m.osadchuk@2020mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8488-9235>. Scopus ID: 24576966600

Irina D. Loranskaya, MD, professor, head of the Department of gastroenterology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 121552, Moscow, 22 Akademika Pavlova Str. E-mail: gastromapo@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3681-4132>. Scopus ID 36164230100

Mikhail A. Osadchuk, MD, professor, head of the Department of polyclinic therapy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119333, Moscow, 10 Fotieyov Str. E-mail: osadchuk.mikhail@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0485-6802>. eLibrary SPIN: 3108-0478; Scopus ID: 6701741609

III ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ



ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА



26-28 апреля

очно

Москва

СОПРЕДСЕДАТЕЛИ ПРОГРАММНОГО КОМИТЕТА



Румянцев

Александр Григорьевич
академик РАН, д. м. н., профессор



Захарова

Ирина Николаевна
д. м. н., профессор



Османов

Исмаил Магомедович
д. м. н., профессор

ЧТО ИНТЕРЕСНОГО ЖДЕТ УЧАСТНИКОВ ФОРУМА?

- Дискуссионная панель «Встреча с профессором»
 - Симпозиумы
 - Круглые столы
- I Всероссийская конференция «Лучшие педиатрические практики»
 - II научно-практическая конференция «Эндоскопические технологии в педиатрической практике»

Место проведения: гостиница «Космос» (г. Москва, проспект Мира, 150)



Отсканируйте QR-код,
чтобы перейти на сайт
и зарегистрироваться



Проект последипломного
образования врачей

+7 (977) 262-58-66

pediatricstoday.ru

pediatrics@rmevent.ru

©М.А. Никольский, Д.А. Лиознов, А.Г. Малявин, 2023

ХРОНИЧЕСКАЯ ВЭБ-ИНФЕКЦИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ: ЧТО НЕОБХОДИМО УЧИТЫВАТЬ ПРИ ПОСТАНОВКЕ ДИАГНОЗА

М.А. НИКОЛЬСКИЙ¹, Д.А. ЛИОЗНОВ^{1,2}, А.Г. МАЛЯВИН³¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России²ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, г. Санкт-Петербург³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Аннотация. Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – ubiquitous патоген, обнаруживаемый у 95% взрослых людей. После первичной инфекции ВЭБ пожизненно сохраняется в организме в слюне и В-лимфоцитах. Периодически фиксируемая реактивация вируса у большинства людей клинически не значима. Обнаружение IgG, ДНК ВЭБ в слюне, моче или крови менее 100 копий в мл крови является признаком латентной инфекции, не требующей лечения. В редких случаях у иммунокомпрометированных пациентов наблюдается клинически значимая реактивация ВЭБ – развитие хронической активной формы ВЭБ-инфекции, лимфопролиферативных заболеваний, малигнизации. Лечение клинически значимых форм хронической ВЭБ-инфекции жизненно необходимо.

Ключевые слова: вирус Эпштейн–Барр (ВЭБ), посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание, хроническая активная ВЭБ-инфекция, реактивация ВЭБ.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: М.А. Никольский, Д.А. Лиознов, А.Г. Малявин. Хроническая ВЭБ-инфекция в клинической практике: что необходимо учитывать при постановке диагноза.

Терапия. 2023; 9(2): 56–61.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.56-61>

CHRONIC EBV INFECTION IN CLINICAL PRACTICE: WHAT SHOULD BE CONSIDERED WHEN DIAGNOSING

NIKOLSKIY M.A.¹, LIOZNOV D.A.^{1,2}, MALYAVIN A.G.³¹I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia²A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Epstein–Barr virus (EBV) is ubiquitous pathogen, founded in 95% of population. After primary infection, EBV realizes life-long latency in B-lymphocytes and saliva. Periodic reactivation is not clinically important. Detection of IgG, EBV DNA in saliva, urine and in blood (less than 100 copies/ml) are the signs of latent infection, the treatment is unnecessary. In rare cases in immunocompromised and/or transplant patients clinically important reactivation occurs with development of chronic active form of EBV, lymphoproliferative disorders or malignization. The treatment of chronic active forms of EBV is vitally necessary.

Key words: Epstein–Barr virus (EBV), post-transplant lymphoproliferative disorders, chronic active form of EBV, reactivation of EBV.

The author declares no conflict of interests.

For citation: Nikolskiy M.A., Lioznov D.A., Malyavin A.G. Chronic EBV infection in clinical practice: What should be considered when diagnosing.

Therapy. 2023; 9(2): 56–61.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.56-61>

ВВЕДЕНИЕ

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) – повсеместно распространенный ДНК-содержащий вирус, относящийся к семейству герпесвирусов человека (герпесвирус 4 типа). Классическим проявлением первичной ВЭБ-инфекции выступает инфекционный мононуклеоз.

Поскольку ВЭБ сохраняется в организме пожизненно, его наличие связывают с разнообразными, обычно неспецифичными, симптомами и жалобами пациентов, не имеющих других объяснений. В научно-практической литературе можно встретить различные термины, описывающие подобное обнаружение ВЭБ-инфекции. Среди них «хроническая», «персистирующая», «реактивированная», «атипичная» формы (так называемый синдром хронической усталости). В большинстве случаев вышеперечисленные диагнозы основываются только на выявлении серологических маркеров перенесенной ВЭБ-инфекции и/или ДНК вируса в слюне или в крови без определения вирусной нагрузки [1–4]. При этом те же лабораторные признаки определяют и латентную ВЭБ-инфекцию.

Дискутабельным выглядит выделение такого состояния, как «хронический инфекционный мононуклеоз» [5]. Обычно этот диагноз устанавливают часто болеющим пациентам и больным с хроническими аденоидитом, тонзиллитом и регионарной лимфаденопатией. Течение такого «хронического инфекционного мононуклеоза» благоприятное и требует поиска других причин хронического воспаления.

Таким образом, вопросы терминологии и трактовки результатов лабораторного обследования при ВЭБ-инфекции имеют важное значение для диагностического процесса, определения прогноза заболевания и принятия решения о необходимости терапии.

Целью нашей работы стала систематизация сведений о проявлениях и диагностике ВЭБ-инфекции.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Заражение ВЭБ происходит обычно в раннем детстве, реже в подростковом или взрослом возрасте [6]. Инфицирование происходит через слюну, теоретически возможен и половой путь передачи. Описана передача вируса серонегативным реципиентам органов и тканей при трансплантации. Инкубационный период – длительный, 4–8 нед.

Первичная инфекция сменяется хронической инфекцией, обусловленной пожизненной персистенцией ВЭБ. Латентная инфекция у иммунокомпетентных лиц сопровождается периодической реактивацией возбудителя без клинических проявлений, что отличает ВЭБ-инфекцию от других герпесвирусных инфекций (например, вируса простого герпеса или герпеса Зостер).

У ряда пациентов реактивация ВЭБ-инфекции сопровождается клинически значимыми состояниями. Так, у реципиентов органов и тканей после трансплантации может быть прогностически опасная реактивация ВЭБ, требующая превентивной терапии.

У больных с врожденным или приобретенным иммунодефицитом возможно развитие хронической активной формы ВЭБ-инфекции, лимфо-пролиферативных заболеваний и малигнизации. Обсуждается роль ВЭБ в патогенезе рассеянного склероза и ревматоидного артрита [7–9].

Имеются географические различия в частоте и распространенности различных клинических форм ВЭБ-инфекции.

ПЕРВИЧНАЯ ИНФЕКЦИЯ

У детей раннего возраста чаще наблюдается стертое гриппоподобное течение первичной ВЭБ-инфекции. Чем старше пациент, тем вероятнее развитие классической клинической картины инфекционного мононуклеоза (лихорадка, фарингит, тонзиллит, лимфаденопатия, реактивный гепатит, спленомегалия, отек век). Нередко регистрируется распространенная пятнисто-папулезная или уртикарная сыпь. В клиническом анализе крови обнаруживаются абсолютный лимфоцитоз и атипичные мононуклеары (CD8-лимфоциты).

Такие осложнения острой инфекции, как разрыв селезенки и обструкция верхних дыхательных путей (из-за гипертрофии лимфатической ткани), встречаются редко. В то же время в связи с риском разрыва увеличенной селезенки возвращение спортсменов к тренировкам рекомендуется через 3–4 нед от начала инфекционного мононуклеоза, после УЗИ-контроля [10].

К крайне редким проявлениям первичной ВЭБ-инфекции относятся менингоэнцефалит, невриты, синдром Гийена–Барре, пневмонит, миокардит, панкреатит, гломерулонефрит, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура и др. [11]. Еще реже встречается X-сцепленное лимфо-пролиферативное заболевание, которое характеризуется врожденным селективным дефектом иммунного ответа на ВЭБ. Болезнь сопровождается тяжелым, вплоть до фатального исхода, инфекционным мононуклеозом и/или иммунодефицитом [12].

ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ПЕРВИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ

Для разграничения первичной и перенесенной инфекции традиционно используется серологическая диагностика. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) служит вспомогательным методом, поскольку виремия ВЭБ при первичной инфекции может быть непродолжительной, а в латентной

стадии – периодической. При типичных клинических и лабораторных признаках диагноз инфекционного мононуклеоза не вызывает затруднений. Однако в ряде случаев интерпретация серологической картины является нетривиальной задачей. Так, первичная ВЭБ-инфекция, кроме традиционного серологического профиля, может проявляться другими сочетаниями показателей гуморального ответа (табл. 1). В этих случаях для уточнения диагноза могут потребоваться дополнительные исследования – анализ на гетерофильные антитела, определение авидности специфических IgG, иммуноблоттинг, ПЦР-диагностика [13].

По нашим наблюдениям, классический инфекционный мононуклеоз часто диагностируют на фоне уже появившихся антител к ядерному антигену (IgG EBNA). После проведения дифференциального диагноза с другими причинами мононуклеозоподобного синдрома, а также при отсутствии в анамнезе данных в пользу перенесенного ранее ВЭБ-инфекционного мононуклеоза мы трактуем такую картину как первичную ВЭБ-инфекцию.

Независимо от характера течения первичной ВЭБ-инфекции в большинстве случаев она имеет благоприятный прогноз и разрешается самостоятельно в течение нескольких недель. Хотя противовирусная терапия (ацикловир) временно уменьшает выделение вируса, она не приводит к клиническим преимуществам в прогнозе или длительности заболевания [14].

Таблица 1. Варианты серологического профиля при ВЭБ-инфекции у иммунокомпетентных пациентов

IgM VCA*	IgG VCA	IgG EBNA*	Интерпретация
–	–	–	Серонегативность
+	–	–	Острая инфекция или неспецифичность**
+	+	–	Острая инфекция
+	+	+	Острая инфекция или реактивация***
+	–	+	Реактивация
–	+	+	Паст-инфекция
–	+	–	Острая или паст-инфекция**
–	–	+	Паст-инфекция или неспецифичность**

Примечание: * – VCA – вирусный капсидный антиген, EBNA – Эпштейна–Барр ядерный антиген; ** – требуется дообследование; *** – стандартный ИФА-метод определяет суммарные антитела к ядерному антигену ВЭБ (EBNA). Но IgG к EBNA-2 появляются у 30% пациентов уже в остром периоде болезни [13, 18], антитела к EBNA-1 – только через несколько месяцев.

ЛАТЕНТНАЯ ВЭБ-ИНФЕКЦИЯ

Установлено, что в латентной стадии инфекционного процесса ВЭБ находится и реплицируется в клетках эпителия и лимфоидной ткани ротоглотки [15]. Таким образом, обнаружение вируса в слюне типично для латентной ВЭБ-инфекции и характеризует пожизненную хроническую персистенцию возбудителя. Показано, что концентрация ВЭБ в слюне у одного пациента может различаться даже в течение дня в десятки раз [16]. Учитывая, что вирус сохраняется в лимфоцитах, его можно обнаружить в цельной крови и других биологических жидкостях. Уровень вирусной нагрузки при латентной ВЭБ-инфекции не превышает 100 копий/мл крови.

После перенесенной первичной ВЭБ-инфекции до конца жизни могут наблюдаться высокие титры IgG к капсидному и ядерному антигенам вируса. IgG к ранним антигенам (EA) обнаруживают постоянно у 20% здоровых людей [17].

Во время латентной стадии периодически происходит спонтанная бессимптомная реактивация вируса (литическая фаза), которая не сопровождается диагностически значимой вирусной нагрузкой ВЭБ в крови и клиническими симптомами и наблюдается у практически здоровых людей [1, 3]. Серологическим признаком реактивации ВЭБ служит обнаружение IgM к VCA при наличии IgG к EBNA. Кроме того, описаны случаи ложноположительного выявления ВЭБ IgM к VCA, что наиболее типично во время острой ЦМВ-инфекции [18].

Противовирусная терапия при латентной стадии ВЭБ-инфекции не требуется.

КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФОРМЫ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

Эти формы обусловлены реактивацией возбудителя, его высокой вирусной нагрузкой и проявляются в нескольких вариантах.

Наиболее изученной формой клинически значимой реактивации ВЭБ-инфекции является *посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание* (ПТЛЗ), которое обычно встречается у ВЭБ-негативных реципиентов после пересадки ВЭБ-положительного трансплантата. При этом регистрируется клональная пролиферация В-клеток от доброкачественной формы до развития В-клеточной лимфомы, в крови наблюдается высокий уровень ДНК ВЭБ.

Для профилактики ПТЛЗ осуществляют еженедельный мониторинг количества ВЭБ в крови первые 3 мес после трансплантации органов и тканей или гемопоэтических стволовых клеток. При реактивации ВЭБ с вирусной нагрузкой выше 1000 копий в мл начинают профилактическое лечение ганцикловиром или ритуксимабом [19].

Хроническая активная ВЭБ-инфекция (ХАВЭБ) – редкая прогностически неблагоприятная форма инфекционного процесса, при которой поражаются В-, Т-лимфоциты или НК-клетки. Она проявляется персистирующими симптомами инфекционного мононуклеоза (лихорадкой, лимфаденопатией, гепатоспленомегалией, цитопенией). Для нее характерно развитие печеночной недостаточности, возникновение аневризм коронарных артерий и гемафагоцитарного лимфогистиоцитоза вследствие инфильтрации тканей Т-лимфоцитами.

Отдельно выделяются формы ХАВЭБ, при которых имеется высокий уровень вирусной нагрузки ВЭБ, но заболевание проявляется только выраженной *гиперчувствительностью к укусам комаров* или кожной сыпью по типу фотодерматоза без системных проявлений (*hydroa vacciniforme*). Особенность сыпи при *hydroa vacciniforme* – появление гнойничков после пребывания на солнце с последующим образованием рубчиков. Пациентов лечат симптоматически.

Волосистая лейкоплакия языка, наблюдаемая у больных ВИЧ-инфекцией с выраженным иммунодефицитом, обусловлена активной репликацией ВЭБ в эпителиальных клетках ротовой полости.

Лимфоматозидный гранулематоз обусловлен клональной пролиферацией В-клеток, инфицированных ВЭБ, и сопровождается лихорадкой, кашлем, потерей веса, поражением кожи, почек, печени, легких, ЦНС с типичными гистологическими проявлениями.

ВЭБ связан с лимфомой Беркита, лимфомами у больных ВИЧ-инфекцией, лимфомой Ходжкина, раком носоглотки, карциномой желудка, Т-клеточной лимфомой, ангиоцентрической лимфомой назального типа [7, 8, 20].

ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ И ЛЕЧЕНИЕ ПРИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ ФОРМАХ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЭБ-ИНФЕКЦИИ

Основным признаком ХАВЭБ и лимфопролиферативных заболеваний, ассоциированных с ВЭБ, является постоянно высокий уровень вирусной нагрузки возбудителя в крови, высокие титры специфических антител, гипогаммаглобулинемия

и клональная пролиферация Т-, В-лимфоцитов и/или НК-клеток. При этом в международном экспертном сообществе нет консенсуса о диагностическом пороге вирусной нагрузки ВЭБ [21]. Типично выявление постоянно высокого количества вируса в динамике наблюдения за больным. Пороговым считается показатель выше 100 копий в 1 мл [7, 9], но чаще у пациентов определяются более высокие уровни ВЭБ (10^3 – 10^5 копий в мл). Рекомендовано определять ВЭБ в цельной крови (лимфоцитах), так как у 20% больных с ХАВЭБ вирус не выявляется в плазме крови [21].

Разграничение форм хронической ВЭБ-инфекции на основе только серологического профиля больных в настоящее время необоснованно вследствие значительной индивидуальной вариабельности гуморального ответа и неспецифичности результатов. Как видно из *таблицы 2*, серологический профиль при различных вариантах клинически значимой хронической ВЭБ-инфекции практически не различается, однако в отличие от латентной формы ВЭБ-инфекции в этих случаях регистрируют снижение уровня антител к ядерному антигену и увеличение – к капсидному и раннему антигенам.

Лечение клинически значимых форм хронической ВЭБ-инфекции жизненно необходимо. Для терапии используются различные схемы, включающие противовирусные средства (ацикловир, ганцикловир и др.), химиотерапию (бортезомид, циклоспорин А), высокие дозы глюкокортикостероидов, таргетную терапию моноклональными антителами, таргетную клеточную иммунотерапию [9, 21, 22].

Наиболее кардинальный и действенный метод лечения ХАВЭБ – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Заболевания, связанные с клинически значимыми формами хронической ВЭБ-инфекции, встречаются редко; течение их тяжелое, потенциально опасное для жизни. Лечение при этом комплексное, включающее противовирусную и гормональную терапию, иммунотерапию, ТГСК.

Таблица 2. Серологические показатели при некоторых ВЭБ-ассоциированных заболеваниях

Диагноз	IgM VCA	IgG VCA	IgG EA	IgG EBNA1
Латентная стадия (здоровые люди)	-	+/-	+/-	++
Хроническая активная ВЭБ-инфекция	+/-	++	+	+/-
Лимфома Беркита	-	++	+/-	+
Назофарингеальная карцинома*	-	++	++	+
Лимфома Ходжкина	-	++	+	+
Посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание	+/-	++	+	+/-

Примечание: * – специфичным для назофарингеальной карциномы является определение IgA к VCA; VCA – вирусный капсидный антиген; EBNA – Эпштейна–Барр ядерный антиген; EA – ранние антигены.

У большинства здоровых людей имеет место латентная хроническая ВЭБ-инфекция, для которой типично выявление IgG к ВЭБ, обнаружение ДНК ВЭБ в слюне, моче, либо ДНК ВЭБ в крови менее 100 копий/мл. Неспецифические клинические проявления (например, моноклеозоподобный синдром, хронический тонзиллит, регионарная лимфаденопатия, субфебрилитет, повторные респираторные заболевания и др.) при указанных

лабораторных показателях не свидетельствуют об активации хронической ВЭБ-инфекции.

Для подтверждения диагноза хронической активной ВЭБ-инфекции, определения прогноза и принятия решения о терапии необходимо учитывать динамику клинических проявлений заболевания, результаты серологического исследования и количественного определения ДНК ВЭБ в крови.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ракитянская И.А., Рябова Т.С., Тоджибаев У.А., Калашникова А.А. Новые подходы в лечении хронической вирусной Эпштейн-Барр инфекции. Архив акушерства и гинекологии имени В.Ф. Снегирева. 2019; 6(1): 19–26. [Rakityanskaya I.A., Ryabova T.S., Todzhibayev U.A., Kalashnikova A.A. New approaches in the treatment of chronic viral Epstein-Barr infection. *Arkhiv akusherstva i ginekologii imeni V.F. Snegireva = V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2019; 6(1): 19–26 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2019-6-1-19-26>. EDN: YVBIGD.
2. Дубинская Г.М., Коваль Т.И., Боднар В.А. с соавт. Подходы к диагностике хронических форм Эпштейн-Барр-вирусной инфекции у взрослых на основе комплексной оценки клинико-иммунологических показателей. Клиническая инфектология и паразитология. 2012; (3–4): 55–67. [Dubynskaya G.M., Koval T.I., Bodnar V.A. et al. The approaches to diagnosis of chronic forms of Epstein-Barr virus infections in adults based on comprehensive evaluation of clinical and immunological indicators. *Klinicheskaya infektologiya and parazitologiya = Clinical Infectology and Parasitology*. 2012; (3–4): 55–67 [In Russ.]]. EDN: PYZKCD.
3. Кадаева С.Г. Показатели реактивации хронической инфекции вируса Эпштейн-Барр. Вестник молодого ученого. 2015; 9(2): 32–34. [Kadaeva S.G. Indicators of reactivation of chronic infection of Epstein-Barr virus. *Vestnik mladogo uchenogo = Journal of Young Scientist*. 2015; 9(2): 32–34 [In Russ.]]. EDN: UBIMXP.
4. Нестерова И.В., Халтурина Е.О. Алгоритм клинико-иммунологической и лабораторной диагностики атипичной хронической активной Эпштейн-Барр герпесвирусной инфекции. Российский иммунологический журнал. 2018; 12(2): 170–177. [Nesterova I.V., Khalturina E.O. Clinical, immunological criteria and laboratory markers of atypical chronic active infection caused by the Epstein-Barr virus. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*. 2018; 12(2): 170–177 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.7868/51028722118020089>. EDN: RSXTPR.
5. Перадзе Х.Д. Клинико-лабораторные особенности острых и хронических форм Эпштейн-Барр вирусной инфекции (инфекционного моноклеоза) у подростков и лиц молодого возраста. Специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2004; 134 с. [Peradze Kh.D. Clinical and laboratory features of acute and chronic forms of Epstein-Barr viral infection (infectious mononucleosis) in adolescents and young people. Specialty 14.01.09 «Infectious diseases»: Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Saint Petersburg. 2004; 134 pp. [In Russ.]].
6. Триско А.А. Оптимизация диагностических и прогностических критериев инфекционного моноклеоза Эпштейн-Барр вирусной этиологии у взрослых. Специальность 14.01.09 «Инфекционные болезни»: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Краснодар. 2017; 167 с. [Trisko A.A. Optimization of diagnostic and prognostic criteria of infectious mononucleosis of Epstein-Barr viral etiology in adults. Specialty 14.01.09 «Infectious diseases»: Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences. Krasnodar. 2017; 167 pp. [In Russ.]].
7. Блохина Е.Б. Роль латентной инфекции, вызванной вирусом Эпштейн-Барр, в развитии лимфопролиферативных заболеваний. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2003; 2(3): 65–70. [Blokhnina E.B. Role of latent infection induced by Epstein-Barr virus in development of lymphoproliferative diseases. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2003; 2(3): 65–70 [In Russ.]]. EDN: HFKAQH.
8. Мазус А.И., Цыганова Е.В., Глухоедова Н.В., Жиленкова А.С. Эпштейн-Барр вирусная инфекция: от инфекционного моноклеоза до лимфопролиферативного заболевания. Терапия. 2021; 7(2): 112–122. [Mazus A.I., Tsyganova E.V., Glukhoedova N.V., Zhilenkova A.S. Epstein-Barr virus infection: From infectious mononucleosis to lymphoproliferative disorder. *Terapiya = Therapy*. 2021; 7(2): 112–122 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.2.112-122>. EDN: QTYTYI.
9. Kimura H., Ito Y., Kawabe S. et al. EBV-associated T/NK-cell lymphoproliferative diseases in nonimmunocompromised hosts: Prospective analysis of 108 cases. *Blood*. 2012; 119(3): 673–86. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2011-10-381921>.
10. Ceraulo A.S., Bytomski J.R. Infectious mononucleosis management in athletes. *Clin Sports Med*. 2019; 38(4): 555–61. <https://dx.doi.org/10.1016/j.csm.2019.06.002>.
11. Fugl A., Andersen C.L. Epstein-Barr virus and its association with disease – A review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract*. 2019; 20(1): 62. <https://dx.doi.org/10.1186/s12875-019-0954-3>.
12. Викулов Г. Эпштейн-Барр вирусная инфекция: особенности патогенеза и ассоциация с первичным иммунодефицитом. Врач. 2016; (12): 76–81. [Vikulov G. Epstein-Barr virus infection: Pathogenesis and association with primary immunodeficiency: Analysis of clinical cases. *Vrach = The Doctor*. 2016; (12): 76–81 [In Russ.]]. EDN: XWPUSB.
13. De Paschale M., Clerici P. Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection: Problems and solutions. *World J Virol*. 2012; 1(1): 31–43. <https://dx.doi.org/10.5501/wjv.v1.i1.31>.
14. Torre D., Tambini R. Acyclovir for treatment of infectious mononucleosis: A meta-analysis. *Scand J Infect Dis*. 1999; 31(6): 543–47. <https://dx.doi.org/10.1080/00365549950164409>.
15. Murata T., Sugimoto A., Inagaki T. et al. Molecular basis of Epstein-Barr virus latency establishment and lytic reactivation. *Viruses*. 2021; 13(12): 2344. <https://dx.doi.org/10.3390/v13122344>.
16. Holden D.W., Gold J., Hawkes C.H. et al. Epstein Barr virus shedding in multiple sclerosis: Similar frequencies of EBV in saliva across separate patient cohorts. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 25: 197–19. <https://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2018.07.041>.
17. Crowley A., Connell J., Schaffer K. et al. Is there diagnostic value in detection of immunoglobulin g antibodies to the Epstein-Barr virus early antigen? *Biores Open Access*. 2012; 1(6): 291–96. <https://dx.doi.org/10.1089/biores.2012.0274>.

18. Niller H.H., Bauer G. Epstein-Barr virus: Clinical diagnostics. *Methods Mol Biol.* 2017; 1532: 33–55. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-6655-4_2
19. Worth A., Conyers R., Cohen J. et al. Pre-emptive rituximab based on viraemia and T cell reconstitution: A highly effective strategy for the prevention of Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disease following stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2011; 155(3): 377–85. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2141.2011.08855.x>
20. Жуков Н.В., Рабаева Л.Л. Назофарингеальная карцинома у детей и подростков. Обзор литературы и собственные данные. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022; 21(2): 66–77. [Zhukov N.V., Rabaeva L.L. Nasopharyngeal carcinoma in children and adolescents: A literature review and our own data. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2022; 21(2): 66–77 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.24287/1726-1708-2022-21-2-66-77>. EDN: JDJFW.
21. Guerrero-Ramos A., Patel M., Kadakia K. et al. How I treat T-cell chronic active Epstein-Barr virus disease. *Blood.* 2018; 131(26): 2899–905. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-03-785931>
22. Якушина С.А., Кистенева Л.Б., Чешик С.Г. Принципы терапии хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекции и ассоциированных заболеваний. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019; 64(2): 38–46. [Yakushyna S.A., Kisteneva L.B., Cheshyk S.G. Principles of the treatment of CHRONIC Epstein-Barr virus infection and associated diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2019; 64(2): 38–46 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-2-38-46>. EDN: ZFANNZ.

Поступила/Received: 10.09.2022

Принята в печать/Accepted: 10.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Михаил Андреевич Никольский, к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6/8. E-mail: nicolm@inbox.ru

Дмитрий Анатольевич Лиознов, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России. Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. профессора Попова, д. 15/17. E-mail: dmitry.lioznov@influenza.spb.ru

Андрей Георгиевич Малявин, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 127473, г. Москва, Делегатская ул., д. 20. E-mail: maliavin@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Mikhail A. Nikolskiy, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of pediatrics, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 6/8 Lva Tolstogo Str. E-mail: nicolm@inbox.ru

Dmitry A. Lioznov, MD, professor, director of A.A. Smorodintsev Research Institute of Influenza of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Department of infectious diseases and epidemiology, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 197022, Saint Petersburg, 15/17 Professora Popova Str. E-mail: dmitry.lioznov@influenza.spb.ru

Andrey G. Malyavin, MD, professor, professor of the Department of phthisiology and pulmonology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 127473, Moscow, 20 Delegatskaya Str. E-mail: maliavin@mail.ru

©Е.В. Лузина, Е.А. Томина, Е.Б. Жигжитова, Н.В. Ларева, 2023

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО АТРОФИЧЕСКОГО ГАСТРИТА: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Е.В. ЛУЗИНА, Е.А. ТОМИНА, Е.Б. ЖИГЖИТОВА, Н.В. ЛАРЕВА

ФДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Минздрава России»



Аннотация. Атрофический гастрит определяется как потеря желез желудка, с метаплазией или без нее, в условиях хронического воспаления, вызванное аутоиммунным путем или вследствие инфекции *Helicobacter pylori*. Желудочно-кишечные проявления заболевания неспецифичны. Разрушение париетальных клеток в желудке определяет уменьшение или прекращение секреции соляной кислоты. В условиях гипохлоргидрии нарушается всасывание микронутриентов, что ведет к формированию железо- и витамин В₁₂-дефицитной анемии. Все пациенты с атрофическим гастритом должны быть обследованы на наличие инфекции *Helicobacter pylori*. В случае отрицательного результата необходима диагностика аутоиммунного гастрита. Независимо от этиологии, диагноз атрофического гастрита должен быть подтвержден морфологически с определением стадии процесса. Выраженная атрофия (стадия III/IV по системе OLGA) является фактором риска развития аденокарциномы желудка. Другим последствием атрофии при аутоиммунном гастрите является формирование нейроэндокринной опухоли. Возможные клинические исходы определяют необходимость длительного и регулярного эндоскопического и морфологического наблюдения. Аутоиммунный гастрит сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями, среди которых наиболее распространены заболевания щитовидной железы. В статье представлено клиническое наблюдение тяжелого аутоиммунного атрофического гастрита у молодой женщины. Основными проявлениями заболевания оказались железо-, витамин В₁₂-дефицитная анемия и диффузный токсический зоб с тиреотоксикозом, триггером формирования которого явилась перенесенная инфекция SARS-CoV-2. Клиническая ситуация освещена с точки зрения гематолога, эндокринолога и гастроэнтеролога.

Ключевые слова: аутоиммунный атрофический гастрит, *Helicobacter pylori*, анемия, диффузный токсический зоб.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.В. Лузина, Е.А. Томина, Е.Б. Жигжитова, Н.В. Ларева. Клинические проявления хронического атрофического гастрита: клинические рекомендации, обзор литературы и собственное наблюдение.

Терапия. 2023; 9(2): 62–71.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.62-71>

CLINICAL MANIFESTATIONS OF CHRONIC ATROPHIC GASTRITIS: GUIDELINES, LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATION

LUZINA E.V., TOMINA E.A., ZHIGZHITOVA E.B., LAREVA N.V.

Chita State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Atrophic gastritis is defined as the loss of gastric glands, with or without metaplasia, in a setting of chronic inflammation caused by autoimmunity or due to *Helicobacter pylori* infection. Gastrointestinal manifestations of the disease are nonspecific. The destruction of parietal cells in the

stomach determines the decrease or cessation of hydrochloric acid secretion. Under conditions of hypochlorhydria, the absorption of micronutrients is disturbed, which leads to the formation of iron and vitamin B₁₂ deficiency anemia. All patients with atrophic gastritis should be screened for *Helicobacter pylori* infection. In the case of a negative result, the diagnosis of autoimmune gastritis is necessary. Regardless of the etiology, the diagnosis of atrophic gastritis must be confirmed morphologically with the definition of the stage of the process. Severe atrophy (stage III/IV according to the OLGA system) is a risk factor for the development of gastric adenocarcinoma. Another consequence of atrophy in autoimmune gastritis is the formation of a neuroendocrine tumor. Possible clinical outcomes determine the need for long-term and regular endoscopic and morphological follow-up. Autoimmune gastritis is often combined with other autoimmune diseases, among which thyroid diseases are the most common. The article presents a clinical observation of severe autoimmune atrophic gastritis in a young woman. The main manifestations of the disease were iron, vitamin B12-deficiency anemia and diffuse goiter with thyrotoxicosis, the trigger for the formation of which was a SARS-CoV2 infection. The clinical situation is discussed by hematologist, endocrinologist and gastroenterologist.

Key words: autoimmune atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, anemia, diffuse toxic goiter.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Luzina E.V., Tomina E.A., Zhigzhitova E.B., Lareva N.V. Clinical manifestations of chronic atrophic gastritis: Guidelines, literature review and own observation. *Therapy*. 2023; 9(2): 62–71.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.62-71>

ВВЕДЕНИЕ

Хронические гастриты – группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются воспалительными и дистрофическими процессами в слизистой оболочке желудка (СОЖ).

Согласно классификации хронических гастритов (Сидней, 1990/Хьюстон, 1994), выделяют основные три их типа: неатрофический, атрофический и особые формы [1]. Под атрофией СОЖ понимают утрату специализированных желудочных желез с замещением их метаплазированным эпителием или фиброзной тканью. Основными причинами формирования атрофии СОЖ выступают аутоиммунный процесс и инфекция *Helicobacter pylori* (НР) [1].

На атрофический гастрит, ассоциированный с НР, приходится 90% среди всех форм гастритов. Атрофия СОЖ является следствием повреждения зон пролиферации и/или деструкции желез посредством как прямого бактериального воздействия, так и воспалительного ответа организма хозяина. В ответ на внедрение НР происходит миграция нейтрофилов в зону внедрения, активация в них процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ), увеличение продукции активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкинов 8 и 12), повреждение ДНК клеток и формирование кишечной метаплазии. Для данного типа гастрита характерны выраженная воспалительная реакция, более высокая степень кишечной метаплазии. Процесс затрагивает в основном антральный отдел и малую кривизну желудка [2, 3].

Аутоиммунный атрофический гастрит составляет 5% среди всех форм гастритов. Образующиеся при

этом заболевании антитела приводят к атрофии железистого эпителия. Аутоиммунные реакции вызывают постепенное разрушение железистых эпителиоцитов с сохранением стволовых клеток. Фовеолярный эпителий при аутоиммунном атрофическом гастрите изменяется минимально, воспаление незначительное. Поражаются в основном тело и дно желудка с формированием гипо-, ахлогидрии. Для этой формы гастрита типично образование антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла [4–7].

Возможно сочетание аутоиммунного и хеликобактерного гастрита. НР может индуцировать аутоиммунный процесс в желудке посредством механизмов молекулярной мимикрии и/или эпителиального распространения. Было обнаружено, что субъединица уреазы НР и субъединица желудочной АТФ-азы имеют гомологичное строение [8]. НР-ассоциированный аутоиммунный гастрит характеризуется метапластической атрофией тела желудка, нормальным или с умеренным воспалением антральным отделом, текущей или анамнестической инфекцией НР, а также наличием аутоантител [9].

Диагностика аутоиммунного гастрита (АИГ) представляет определенные трудности. Демонстрацией сочетания АИГ с гематологическими и эндокринными проявлениями может служить нижеприведенное клиническое наблюдение.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка С., 38 лет, обратилась к терапевту с жалобами на выраженную общую слабость, головокружение, быструю чрезмерную утомляемость, сухость кожи, парестезии в нижних конечностях,

ухудшение памяти. Эти симптомы беспокоили в течение месяца к моменту обращения.

Данные осмотра: нормостеническое телосложение, индекс массы тела (ИМТ) 23,4 кг/м². Кожа бледная, склеры иктеричные. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, частота сердечных сокращений (ЧСС) 70/мин. Артериальное давление (АД) 120 на 80 мм рт.ст. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по Курлову: 9 × 8 × 7 см, край эластичный, селезенка не пальпировалась.

Данные общего анализа крови: гемоглобин – 95 г/л; эритроциты – $3,2 \times 10^{12}$ /л; средний объем эритроцита (MCV) – 102,5 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 34,6 пг; ретикулоциты – 1,2%; лейкоциты – $3,6 \times 10^9$ /л; тромбоциты – 124×10^9 /л. Лейкоцитарная формула: сегментоядерные нейтрофилы – 54%; лимфоциты – 32%; эозинофилы – 3%; моноциты – 11%. Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 28 мм/ч.

Данные биохимического анализа крови: билирубин общий – 32 мкмоль/л (норма – до 20,5 ед/л); прямая фракция – 8 мкмоль/л (норма – до 5,1 ед/л); креатинин – 72 мкмоль/л (норма – до 97,0 мкмоль/л); мочевины – 5,2 ммоль/л (норма – до 8,3 ммоль/л); аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 32 Ед/л (норма – до 34 Ед/л), аспаратаминотрансфераза (АСТ) – 35 Ед/л (норма – до 40 Ед/л); лактатдегидрогеназа (ЛДГ) – 865 Ед/л (норма – до 250 Ед/л); общий белок – 72 г/л (норма – 65–85 г/л); сывороточное железо – 5,9 мкмоль/л (норма – 6,6–26 мкмоль/л); ферритин – 14 нг/мл (норма – 13–150 нг/мл); витамин В₁₂ – 40 пг/мл (норма – 197–771 пг/мл).

Наличие у пациента макроцитарной гиперхромной анемии с легкой лейкопенией и тромбоцитопенией в сочетании с синдромом гемолиза, который проявлялся иктеричностью склер, повышением уровня ЛДГ, непрямого билирубина и существенным снижением концентрации витамина В₁₂ и железодефицитом, дали основание диагностировать **хроническую витамин В₁₂ и железодефицитную анемию легкой степени тяжести**. Была проведена терапия цианкобаламином и пероральными препаратами сульфата железа, после которой отмечалась положительная гематологическая динамика: в общем анализе крови гемоглобин повысился до 123 г/л, эритроциты – до $4,8 \times 10^{12}$ /л, ретикулоциты – до 2,5%, лейкоциты – до $4,6 \times 10^9$ /л, тромбоциты – до 152×10^9 /л. MCV составили 89,5 фл, MCH – 32,6 пг. Общий билирубин снизился до 18 мкмоль/л, ЛДГ – до 125 Ед/л.

Для установления причины дефицита витамина В₁₂ пациентке было выполнено **эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)**, по результатам которого сделано **заключение о наличии атрофической гастропатии**: пищевод свободно проходим, просвет не изменен,

слизистая розового цвета, кардиальный жом на расстоянии 40 см от резцов, смыкается полностью, Z-линия четкая. Желудок обычных размеров и формы, натошак содержит небольшое количество желчи, слизь, пену. Перистальтика прослеживается во всех отделах. Складки извитые, продольные, эластичные, воздухом расправляются достаточно. Слизистая незначительно отечная, бледная, в антральном отделе пестрая. Привратник зияет, округлый. Луковица двенадцатиперстной кишки округлой формы. Слизистая оболочка розовая, бархатистая. Постбульбарный отдел не изменен. В просвете желчь.

При морфологическом исследовании гастробиоптатов из 5 стандартных точек желудка был выявлен хронический **атрофический мультифокальный активный гастрит** с выраженной кишечной метаплазией (более 60%), выраженной степенью активности воспалительного процесса в теле желудка, III стадии по системе OLGA.

Исследование антигена HP в кале дало отрицательный результат. В крови были обнаружены антитела к париетальным клеткам желудка IgG + IgA + IgM в титре 1:1280 (норма менее 1:40).

По прошествии 3 мес у пациентки появились раздражительность, нервозность, учащенное сердцебиение и дрожь в руках, которые она связала со стрессовой ситуацией. Однако было установлено, что **месяц назад она перенесла COVID-19 в легкой форме**.

При осмотре было обнаружено увеличение щитовидной железы до I степени (ВОЗ); ткань железы однородная, подвижная, безболезненная. Определялся мелко размашистый тремор кистей рук. Тоны сердца ясные, ритмичные, ЧСС в покое – 98/мин, АД – 120/80 мм рт.ст. Физикальных отклонений со стороны других органов и систем не обнаружено.

При исследовании тиреоидного статуса было выявлено снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ), повышение содержания свободных фракций трийодтиронина, тироксина и антител к тиреоидной пероксидазе (табл.).

Таблица. Результаты обследования тиреоидного статуса пациентки С.

Показатели	Результат	Референсные значения
Тиреотропный гормон 3-й генерации (мкМЕ/мл)	0,002 ↓	0,34–4,0
Свободный трийодтиронин Т3 (пмоль/л)	18,3 ↑↑↑	3,8–6,0
Свободный тироксин Т4 (пмоль/л)	41,30 ↑↑	7–16
Антитела к тиреоидной пероксидазе (Ед/мл)	731,0 ↑↑↑	<9

При ультразвуковом исследовании были обнаружены увеличение объема щитовидной железы до 21 см³, диффузно-неоднородная структура и снижение эхогенности ткани железы.

Таким образом, у пациентки С. были выявлены манифестный тиреотоксикоз и синдром зоба. Для верификации диагноза были определены антитела к рецептору ТТГ, которые оказались повышенными до 3,2 МЕ/л (норма – до 1,75 МЕ/л); это позволило диагностировать *диффузный токсический зоб I степени (ВОЗ), манифестный тиреотоксикоз.*

Пациентке была проведена терапия тиамазолом (таблетки 10 мг 3 раза/сут) и бисопрололом (таблетки 5 мг 1 раз/сут), что привело к нормализации гормональных показателей и купированию клинической симптоматики.

ОБСУЖДЕНИЕ: КОММЕНТАРИЙ ГЕМАТОЛОГА

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), анемией называют клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением уровня гемоглобина и в большинстве случаев гемоглобина и эритроцитов в единице объема. По критериям ВОЗ, анемия у мужчин диагностируется при уровне Hb ниже 130 г/л, у женщин – ниже 120 г/л, у беременных – ниже 110 г/л.

V₁₂-дефицитная анемия является макроцитарной, к отличительным морфологическим признакам которой относятся гиперхромия эритроцитов и мегалобластный эритропоэз [10]. Учение о V₁₂-дефицитной анемии берет свое начало в 1872 г., когда Biermer M.A. предложил термин «пернициозная» анемия, учитывая ее неизлечимость на тот момент. В 30-х гг. XX в. Castle W.V. начал лечить такую анемию, вводя в рацион больных говядину, обработанную желудочным соком. Это послужило основой для гипотезы о внутреннем и внешнем факторах, которые дают положительный клинический эффект. В 1948 г. витамин V₁₂ был выделен в чистом виде, и на сегодня злокачественный характер витамин V₁₂-дефицитной анемии является только историческим фактом [11].

В настоящее время отмечается рост заболеваемости витамин V₁₂-дефицитной анемией. Эта патология характерна чаще всего для лиц пожилого возраста, но в ряде случаев диагностируется и у молодых [12]. Основным звеном патогенеза такой анемии выступает нарушение процессов синтеза РНК и ДНК в гемопоэтических клетках костного мозга, в которых участвует витамин V₁₂.

Основную долю витамина V₁₂ организм получает из продуктов животного происхождения: печени, мяса, яиц, рыбы, молока. Незначительное его количество синтезируется микрофлорой кишечника. В желудке V₁₂ подвергается протеолизу и связывается с внутренним фактором, который

представляет собой гликопротеин, синтезируемый париетальными клетками тела и дна желудка. В дистальном отделе подвздошной кишки комплекс витамин V₁₂-гастроукопротеид всасывается при условиях нейтрального pH и в присутствии ионов кальция. Далее путь витамина V₁₂ идет в порталный кровоток, где он связывается с белками плазмы, которая содержит его в виде трех коэнзимов: метилкобаламина, аденозилкобаламина и гидроксикобаламина. В процессах гемопоэза участвует метилкобаламин. Из него синтезируется тимидин, входящий в состав ДНК. В результате ряда реакций при дефиците витамина V₁₂ происходит накопление метилмалоновой кислоты, которая в повышенных концентрациях обладает выраженным цитотоксическим, в частности нейротропным действием [13].

Причинами дефицита витамина V₁₂ могут быть:

1. Длительное недостаточное поступление с пищей (у вегетарианцев) – через 2–4 года полного отсутствия в рационе пищи животного происхождения.

2. Заболевания ЖКТ (тотальная гастрэктомия, рак желудка, полипы желудка и кишечника, энтериты, резекция тонкой кишки, хронический алкоголизм, дивертикулы кишечника, глистная инвазия, врожденная недостаточность внутреннего фактора, аутоиммунные процессы в слизистой оболочке ЖКТ) [14].

Достаточно часто в сыворотке крови пациентов с V₁₂-дефицитной анемией обнаруживаются различные антитела: к антигенам цитоплазмы париетальных клеток желудка, к внутреннему фактору и белкам-носителям. Наличие гематологических отклонений у пациентов с высоким титром антител к париетальным клеткам было исследовано в 2016 г. Е.А. Лосик с соавт. Наличие макроцитарной и гиперхромной анемии было выявлено только у 4 из 71 респондентов (5,6%), причем все они были старше 50 лет. У большинства пациентов единственным проявлением дефицита V₁₂ было увеличение среднего объема эритроцитов [15].

Клинически V₁₂-дефицитная анемия достаточно долго может протекать скрыто. Биохимически дефицит витамина V₁₂ диагностируется при снижении его концентрации в сыворотке крови менее 140 пг/мл [10]. Латентный дефицит V₁₂ выявляется значительно чаще, чем V₁₂-дефицитная анемия [16].

Выделяют группы риска, которым целесообразно проводить скрининг на доклинический дефицит витамина V₁₂ по аналогии с латентным дефицитом железа: пожилые люди старше 75 лет, вегетарианцы, пациенты с резецированным желудком, кишечником, воспалительными заболеваниями кишечника, заболеваниями ЖКТ с синдромом мальабсорбции, принимающие метформин более 3 мес и ингибиторы протонной помпы более 12 мес [17].

Для V_{12} -дефицитной анемии характерны типичные проявления анемического синдрома: слабость, утомляемость, головные боли, шум в ушах, головокружение, одышка при незначительной физической нагрузке, сонливость, сердцебиение, перебои в работе сердца. Кожа у таких пациентов чаще имеет желтушный оттенок за счет развивающегося в ряде случаев гемолиза. Глубокий дефицит витамина V_{12} приводит к ряду неврологических нарушений, что обусловлено поражением белого вещества задних и боковых рогов спинного мозга и дегенерацией периферических нервов. Синдром фуникулярного миелоза проявляется онемением кончиков пальцев, пощипыванием языка, нарушением координации походки, вплоть до развития атаксии. Нарушаются чувствительность, устойчивость в пробе Ромберга, развиваются гиперрефлексия, клonus стоп, эмоциональная неуравновешенность, агрессивность.

Гематологически витамин V_{12} -дефицитная анемия проявляется снижением гемоглобина различной степени выраженности, гиперхромией и макроцитозом, повышением эритроцитарных индексов (MCV, MCH), анизоцитозом, пойкилоцитозом. Макроциты содержат остатки ядер (тельца Жолли, кольца Кебота), базофильную пунктацию (остатки рибосом). В результате дефицита V_{12} синтез ДНК нарушается не только в клетках эритроидного ряда, но и в лейкоцитах, тромбоцитах, что может сопровождаться лейко- и тромбоцитопенией. В костном мозге выявляется мегалобластический тип кроветворения [14].

Биохимически может выявляться синдром внутриклеточного гемолиза, который сопровождается желтушностью кожи, иктеричностью склер, повышением общего билирубина за счет непрямой фракции, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и снижением гаптоглобина, иногда увеличением селезенки.

Чаще всего диагностика дефицита витамина V_{12} не вызывает трудностей. Уже на момент сбора анамнеза и расшифровки общего анализа крови может быть выставлен правильный диагноз. После определения характера анемии необходимо провести диагностику ее причины. Для этого рекомендуется в первую очередь обследование ЖКТ.

Лечение анемии проводится согласно клиническим рекомендациям 2021 г. Всем пациентам с установленным диагнозом V_{12} -дефицитной анемии вводится цианокобаламин в дозе 100–200 мкг/сут через день; в случае присоединения нарушений функции нервной системы – 400–500 мкг/сут в первую неделю ежедневно, далее с интервалами между введениями до 5–7 дней. В случае развития лекарственного аллергического дерматита применение цианокобаламина сочетают с глюкокортикоидами. При повторных введениях препарата удается избежать развития нежелательных аллергических реакций путем уменьшения его дозы до

100–200 мг/сут, что не снижает эффективность терапии.

Дефицит V_{12} может сочетаться с латентным дефицитом железа. Активизация эритропоэза введением цианокобаламина может усугубить железодефицит. Поэтому диагностика состояния статуса железа обязательна для пациентов с дефицитом V_{12} с целью своевременной его коррекции.

Длительность терапии цианокобаламином определяется тяжестью V_{12} -дефицитной анемии. После регресса анемии, лейкопении, тромбоцитопении и всех морфологических аномалий эритроцитов курс лечения продолжается еще 10–14 дней с целью создания «запасов» витамина V_{12} в печени.

Вследствие нарушения синтеза ДНК дистрофия проявляется практически во всех органах и системах, что усугубляет гипоксию при V_{12} -дефицитной анемии, которая субъективно плохо переносится пациентами. Поэтому вопрос назначения заместительной терапии эритроцитсодержащими компонентами крови решается индивидуально. Пациенты пожилого и старческого возраста часто нуждаются в проведении гемокомпонентной терапии даже при умеренном снижении гемоглобина (до 75–85 г/л) [10].

ОБСУЖДЕНИЕ: КОММЕНТАРИЙ ЭНДОКРИНОЛОГА

Для верификации диагноза у пациентки с манифестным тиреотоксикозом и диффузным увеличением щитовидной железы были исследованы антитела к рецептору ТТГ, которые оказались повышенными. Эти антитела специфичны для диффузного токсического зоба (ДТЗ).

ДТЗ – это аутоиммунное заболевание, характеризующееся тиреотоксикозом и диффузным увеличением щитовидной железы. 80–85% случаев синдрома тиреотоксикоза во всем мире вызвано этим заболеванием. Чаще им страдают женщины молодого возраста. ДТЗ относится к мультифакторным заболеваниям: в его развитии имеют значение наследственность, инфекция, стресс, инсоляция и курение.

Патогенез ДТЗ в первую очередь связан с нарушением иммунорегуляции в сочетании с органической дисфункцией, являющейся следствием антигенспецифической атаки, дополняемой недостаточной супрессией и, следовательно, активацией лимфоцитов, действие которых направлено на антигены тироцитов. Другая сторона патогенеза ДТЗ – нарушение иммунорегуляции в сочетании с выработкой различных цитокинов (например, интерферона- γ), воздействующих на клетки-мишени с близкого расстояния [18, 19].

Запускать выработку аутоантител, которые вступают в перекрестную реакцию с аутоантигеном, после чего развивается иммунный ответ на соот-

ветствующие структуры клеток щитовидной железы, способен вирусный или микробный антиген, обладающий сходством с аутоантигеном по механизму молекулярной мимикрии. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы, вероятно, провоцируются каким-то внешним фактором, например инфекцией, и этот фактор запускает экспрессию тиреоцитами HLA-DR, которая и приводит к развитию аутоиммунной патологии. Вместе с тем сторонники данной теории признают и дополнительную необходимость в нарушении функционирования иммунной системы. Вследствие цитокиновой стимуляции или комплементарной атаки тиреоидные клетки могут продуцировать иммуноактивные молекулы (простагландин E2, интерлейкины 6 и 8), что дополнительно усиливает тиреоидно-иммуноцитную сигнализацию [19, 20].

В качестве фактора, оказывающего повреждающее действие на щитовидную железу, могут выступать вирусы. Wei L. et al. (2003) пытались найти любое потенциально возможное повреждение собственной ткани щитовидной железы, вызванное SARS-CoV, в образцах, полученных при аутопсии 5 больных, в сравнении с 10 пациентами, умершими от других причин с неповрежденной щитовидной железой. Сверхэкспрессия некоторых неструктурированных белков SARS-CoV способна индуцировать апоптоз. Исследователи предположили, что именно непосредственное поражение железы приводит к снижению продукции тиреоидных гормонов. Было показано, что фолликулярный эпителий повреждался и слоями перемещался внутрь фолликула. Было выявлено множество подвергшихся апоптозу клеток, структура самого фолликула была деформирована: фолликулы становились расширенными или, наоборот, сплюсненными, отсутствовали кальцитонин-позитивные клетки [19, 21].

В настоящее время вирусные поражения щитовидной железы рассматриваются чаще всего в контексте триггера подострого тиреоидита, «молчащего тиреоидита», иммуногенного тиреотоксикоза или гипотиреоза. Прямые доказательства присутствия вирусов в тканях щитовидной железы получены для ретровирусов и вируса паротита при подостром тиреоидите, ретровирусов (Т-лимфотропного вируса человека I типа, вируса пенистости человека, ВИЧ) при болезни Грейвса, энтеровирусов, вирусов краснухи, паротита, герпесвирусов и парвовирусов при аутоиммунном тиреоидите [22].

В исследовании Lui D.T.W. et al. (2021) был включен 191 пациент с COVID-19 без предшествовавшей тиреоидной патологии (средний возраст $53,5 \pm 17,2$ года, 51,8% мужчин). 84,3% участника перенесли COVID-19 легкой степени, 12,6% – средней и 3,1% – тяжелой степени. Исследователи пришли к выводу, что SARS-CoV-2 может ока-

зывать прямое влияние на функцию щитовидной железы, так как около 15% пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести имели дисфункцию этого органа [23].

В другом зарубежном исследовании (Lania A. et al., 2020) приняли участие 287 пациентов (193 мужчин, средний возраст 66 лет, возрастной диапазон 27–92 года), госпитализированных с COVID-19 в обычные отделения. У них была проведена оценка функциональных тестов щитовидной железы и значений сывороточного интерлейкина 6. У 58 пациентов (20,2%) был обнаружен тиреотоксикоз (явный в 31 случае), у 15 (5,2%) диагностирован гипотиреоз (явный только в 2 случаях), 214 пациентов (74,6%) имели нормальную функцию щитовидной железы. В многомерном анализе тиреотоксикоз оказался значимо связанным с более высоким уровнем интерлейкина 6 (отношение шансов 3,25; 95% доверительный интервал: 1,97–5,36; $p < 0,001$), его зависимость от возраста пациентов установлена не была ($p = 0,09$) [24].

На сегодняшний день нет данных о непосредственном поражении щитовидной железы вирусом SARS-CoV-2, тем не менее результаты имеющихся исследований и клинических наблюдений указывают на потенциальное влияние коронавирусных инфекций, в частности SARS-CoV и SARS-CoV-2, на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось с развитием различной патологии или изменениями содержания тиреоидных гормонов [25].

В представленном клиническом наблюдении не исключается триггерная роль вируса SARS-CoV-2 в развитии ДТЗ у пациентки с имеющейся иммунной дисфункцией, проявлявшейся аутоиммунным гастритом и пернициозной анемией.

ОБСУЖДЕНИЕ: КОММЕНТАРИЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГА

При иммунологическом исследовании пациентки были получены высокие титры антител IgG+A+M к париетальным клеткам желудка, которые составили 1:1280, и отрицательный результат тестирования на НР, что позволило диагностировать АИГ, III стадию (OLGA). Это заболевание встречается нечасто, в основном у женщин (3:1 относительно мужчин), и протекает бессимптомно. Иногда пациентов могут беспокоить проявления диспепсии, при этом в 60% случаев они соответствуют постпрандиальному дистресс-синдрому. Sarabotti M. et al. исследовали зависимость симптомов АИГ от выраженности изменений в желудке и не обнаружили какой-либо связи между гистологической тяжестью повреждения СОЖ и наличием клинических признаков. Распределение легкой, умеренной и тяжелой атрофии тела желудка достоверно не отличалось между группами симптомных и бессимптомных больных.

Дискинетические нарушения желудка были достоверно связаны с гипохлоргидрией [26].

Наиболее характерные клинические проявления АИГ — гематологические заболевания. У пациентов формируется железодефицитная анемия, которая связана с ахлоргидрией и нарушением всасывания негемового железа, или V_{12} -дефицитная анемия, обусловленная отсутствием внутреннего фактора Кастла и связанного с этим нарушением всасывания цианокобаламина [27].

АИГ сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями и наиболее часто с болезнями щитовидной железы. При АИГ в 3–8 раз чаще, чем в общей популяции, диагностируется аутоиммунный тиреоидит Хашимото. Нарушения фолликулярных клеток щитовидной железы и париетальных клеток желудка обусловлены многофакторной этиологией, возникающей в результате ассоциации между генетической восприимчивостью и рядом факторов окружающей среды. Специфический механизм, приводящий к повреждению тироцитов и/или париетальных клеток, до сих пор плохо изучен, но этот сходный феномен частично объясняют общим эмбриологическим происхождением слизистых оболочек желудка и фолликулярных клеток щитовидной железы, развивающихся из эндодермы и имеющих некоторые функциональные и морфологические сходства [27].

Сахарный диабет 1-го типа — второе по частоте аутоиммунное заболевание, связанное с АИГ: у соответствующих пациентов он диагностируется в 2 раза чаще, чем в общей популяции. В более редких случаях встречаются витилиго, болезнь Аддисона, целиакия, ревматоидный артрит, псориаз, синдром Шегрена, миастения и другие аутоиммунные болезни [28].

К характерным иммунологическим показателям при АИГ относятся повышенные титры антител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Кастла.

Аутоиммунное повреждение клеток желудка, так же как и инфекция НР, вызывает атрофию слизистой оболочки, с выраженностью и распространенностью которой коррелирует риск развития рака желудка, что признано всеми международными сообществами. Хеликобактерный атрофический гастрит повышает риск некардиального рака желудка, а аутоиммунный — нейроэндокринных опухолей [29, 30]. В исследовании Terao Sh. et al. (2020) у больных с АИГ нейроэндокринные опухоли 1-го типа диагностировались в 11,4% случаев, аденокарциномы — в 9,8%, гиперпластические полипы — в 21,1% [31]. Развитие нейроэндокринных опухолей объясняется гиперплазией энтерохромафинных клеток на фоне гиперсекреции гастрина в ответ на ахлоргидрию у пациентов с АИГ. Опухоли 1-го типа встречаются наиболее часто среди всех нейроэндокринных опухолей

(70–80%), носят мультицентрический характер с локализацией в области тела и дна желудка, имеют малый размер (менее 1–2 см). В 65% опухоли являются множественными, в 78% — полиповидными, в 5–10% случаев они метастазируют в лимфоузлы, в 2–5% — в печень [28].

Для диагностики атрофии СОЖ рекомендуется использовать неинвазивную методику определения уровня пепсиногенов в сыворотке крови. При НР-ассоциированном гастрите чаще регистрируются нормальный уровень пепсиногена I типа, разнонаправленные изменения пепсиногена II типа и снижение гастрина-17, тогда как для АИГ характерно значительное снижение пепсиногена I типа, нормальные цифры пепсиногена II типа и повышение гастрина-17 [32]. Согласно международным рекомендациям, низкие уровни пепсиногена-I в сыворотке и/или низкое соотношение пепсиногенов I и II типа позволяют выявить пациентов с продвинутыми стадиями атрофического гастрита, которым рекомендуется выполнение эндоскопии. При этом эндоскопическое исследование должно проводиться с взятием биопсийных образцов как минимум на двух топографических участках (по малой и большой кривизне, в антральном отделе и в теле желудка), также необходима дополнительная биопсия из угла желудка. Для выявления пациентов с гастритом на поздних стадиях могут использоваться системы гистологического определения стадии заболевания (системы OLGA и OLGIM). III и IV стадии указывают на более высокий риск развития рака желудка [33].

В целях канцеропревенции пациенты с атрофическим гастритом нуждаются в лечении и наблюдении. При НР-ассоциированном гастрите основной терапевтической стратегией служит эрадикационная терапия. Признано, что эрадикация НР лечит хронический неатрофический гастрит, может привести к регрессии атрофического гастрита и снижает риск рака желудка [33]. В исследовании Е.А. Лосик с соавт. показано, что проведение эрадикационной терапии НР у пациентов с антителами к париетальным клеткам желудка тормозит дальнейшее прогрессирование атрофических изменений слизистой оболочки тела желудка и способствует стабилизации уровня пепсиногена I [9].

Вместе с тем собственно лечение АИГ не разработано. В рамках терапии осуществляется коррекция железо- или V_{12} -дефицитной анемии, возможно применение цитопротекторов. Было показано положительное влияние при АИГ ионов висмута, которые способны блокировать свободные кислородные радикалы, ослабляя повреждение клеток желудка [34]. В двух рандомизированных клинических исследованиях с участием 280 пациентов продемонстрировано уменьшение воспаления при

применении ребамипида, в одном из них отмечено влияние препарата на кишечную метаплазию и дисплазию низкой степени [35, 36]. Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) 2021 г., пациентам с хроническим гастритом, в том числе атрофическим, с целью потенцирования защитных свойств слизистой оболочки возможно рекомендовать терапию висмута трикалия дицитратом или ребамипидом в течение 4–8 нед (уровень убедительности рекомендаций – В, уровень достоверности доказательств – 2) [37].

Дальнейшее наблюдение за пациентами с атрофическим гастритом предусматривает использование высококачественной эндоскопии каждые 3 года при выраженных атрофических изменениях или кишечной метаплазии как в антральном отделе, так и в теле желудка (OLGA/OLGIM III/IV стадии) и каждые 1–2 года при наличии семейного анамнеза рака желудка, а также при АИГ [33, 37, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический атрофический гастрит относится к заболеваниям, которые в значительной степени недооцениваются. Исходом его может стать фор-

мирование аденокарциномы желудка. В условиях хронического воспаления происходит потеря желез желудка, с метаплазией или без нее, в основном из-за инфекции НР или аутоиммунного процесса. Независимо от этиологии, диагноз атрофического гастрита должен быть подтвержден гистологически. Всех пациентов с атрофическим гастритом необходимо обследовать на наличие инфекции НР, и при ее выявлении проводить эрадикационную терапию.

Менее распространенной причиной атрофии слизистой оболочки выступает аутоиммунный процесс. Диагностика АИГ – довольно сложная задача ввиду отсутствия специфических желудочно-кишечных симптомов. Ахлоргидрия, разрушение париетальных клеток и внутреннего фактора Кастла приводят к дефициту железа и витамина В₁₂, что и определяет клиническую картину АИГ. У таких пациентов часто имеются сопутствующие аутоиммунные расстройства, наиболее распространенными из которых являются аутоиммунные заболевания щитовидной железы; это также необходимо учитывать при диагностике и лечении. Важное клиническое последствие АИГ – формирование нейроэндокринных опухолей желудка, требующее регулярного эндоскопического и морфологического наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney system. International Workshop on the Histopathology of gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(10): 1161–81. <http://dx.doi.org/10.1097/0000478-199610000-00001>.
2. Augusto A.C., Miguel F., Mendonça S. et al. Oxidative stress expression status associated to Helicobacter pylori virulence in gastric diseases. *Clin Biochem.* 2007; 40(9–10): 615–22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2007.03.014>.
3. Farinati F., Cardin R., Cassaro M. et al. Helicobacter pylori, inflammation, oxidative damage and gastric cancer: A morphological, biological and molecular pathway. *Eur J Cancer Prev.* 2008; 17(3): 195–200. <http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0b013e3282f0bfff5>.
4. Kato M., Uedo N., Toth E. et al. Differences in image-enhanced endoscopic findings between Helicobacter pylori-associated and autoimmune gastritis. *Endosc Int Open.* 2021; 9(1): E22–E30. <http://dx.doi.org/10.1055/a-1287-9767>.
5. Циммерман Я.С., Захарова Ю.А. Проблемные вопросы учения о хроническом гастрите. *Клиническая медицина.* 2017; 95(1): 8–14. [Tsimmerman Ya.S., Zakharova Yu.A. Topical problems of chronic gastritis. *Klinicheskaya meditsina = Clinical Medicine.* 2017; 95(1): 8–14 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-1-8-14>. EDN: XYEUSF.
6. Rustgi Sh.D., Bijlani P., Shah Sh.C. Autoimmune gastritis, with or without pernicious anemia: Epidemiology, risk factors, and clinical management. *Therap Adv Gastroenterol.* 2021; 14: 17562848211038771. <https://dx.doi.org/10.1177/17562848211038771>.
7. Kulnigg-Dabsch S. Autoimmune gastritis. *Wien Med Wochenschr.* 2016; 166(13): 424–30. <https://dx.doi.org/10.1007/s10354-016-0515-5>.
8. Amedei A., Bergman M.P., Appelmelk B.J. et al. Molecular mimicry between Helicobacter pylori antigens and H+K+-adenotriphosphatase in human gastric autoimmunity. *J Exp Med.* 2003; 198(8): 1147–56. <https://dx.doi.org/10.1084/jem.20030530>.
9. Лосик Е.А., Селиванова Л.С., Антонова Т.В. с соавт. Морфологические критерии диагноза аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016; 26(5): 13–20. [Losik Ya.A., Selivanova L.S., Antonova T.V. et al. Morphological diagnostic criteria of autoimmune gastritis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; 26(5): 13–20 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-13-20>. EDN: YHTFZT.
10. Клинические рекомендации. Витамин В12 дефицитная анемия. Национальное гематологическое общество, Национальное общество детских гематологов, онкологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 536. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/536_2 [дата обращения – 01.03.2023]. [Clinical guidelines. Vitamin B12 deficiency anemia. National Hematological Society, National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 536. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/536_2 [date of access – 01.03.2023] (In Russ.)].
11. Хапалюк А.В. Витамин В₁₂: биологическое значение, патогенетические механизмы и клинические проявления витаминной недостаточности. *Лечебное дело.* 2019; (4): 17–23. [Khapaliuk A.V. Vitamin B₁₂: biological significance, pathogenetic mechanisms and clinical manifestations of vitamin insufficiency. *Lechebnoye delo = General Medicine.* 2019; (4): 17–23 (In Russ.)]. EDN: RFSNWN.
12. Красновский А. Л., Григорьев С. П., Алехина Р. М. с соавт. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина В₁₂. *Клиницист.* 2016; 10(3): 15–25. [Krasnovsky A.L., Grigoriev S.P., Alekhina R.M. Modern possibilities of diagnosis and treatment

- of vitamin B₁₂ insufficiency. *Klinitsist = The Clinician*. 2016; 10(3): 15–25 [In Russ.].
<https://dx.doi.org/10.17650/1818-8338-2016-10-3-15-25>. EDN: XKOIOP.
13. Выдыборец С.В. Современное лицо витамин В12-дефицитной анемии. Что должен знать интернист? *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2019; 5(1): 86–95. [Vydyborets S. The modern face of vitamin-B₁₂-deficiency anemia. What should an internist know? *Gematologiya. Vostochnaya Yevropa = Hematology. Transfusiologia. Eastern Europe*. 2019; 5(1): 86–95 [In Russ.]]. EDN: DPZIQO.
 14. *Гематология: Национальное руководство*. Под ред. О.А. Рукавицына. М.: Гэотар-Медиа. 2015; 776 с. [Hematology: National guidelines. Ed. by Rukavitsyn O.A. Moscow: GEOTAR-Media. 2015; 776 pp. [In Russ.]].
 15. Лосик Е.А., Ивашкин В.Т. Гематологические проявления аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2016; 26(1): 37–43. [Losik Ye.A., Ivashkin V.T. Hematological manifestations of autoimmune gastritis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2016; 26(1): 37–43 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-1-37-43>. EDN: YUYGCF.
 16. Левина А.А., Мещерякова Л.М., Цибульская М.М., Соколова Т.В. Дифференциальная диагностика анемий. Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 60(12): 26–30. [Levina A.A., Mesheryakova L.M., Tsubul'skaya M.M., Sokolova T.V. The differential diagnosis of anemia. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics*. 2015; 60(12): 26–30. [In Russ.]]. EDN: VHTHUP.
 17. Langan R. C., Goodbred A. J. Vitamin B₁₂ deficiency: Recognition and management. *Am Fam Physician*. 2017; 96(6): 384–89.
 18. Здор В.В., Маркелова Е.В., Гельцер Б.И. Новые участники нарушения толерантности к антигенам щитовидной железы: к концепции иммунопатогенеза аутоиммунных заболеваний щитовидной железы [обзор литературы]. *Медицинская иммунология*. 2016; 18(3): 209–220. [Zdor V.V., Markelova E.V., Geltser B.I. New players in altered tolerance to thyroid gland antigens: An immunopathogenesis concept of autoimmune thyroid disease (review). *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology*. 2016; 18(3): 209–220 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-3-209-220>. EDN: WENNDT.
 19. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сеньюшкина Е.С. с соавт. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию – Covid-19 в условиях развития Covid-19-пневмонии и/или цитокинового шторма. *Клиническая и экспериментальная тиреодология*. 2020; 16(1): 21–27. [Troshina E.A., Melnichenko G.A., Senyushkina E.S. et al. Adaptation of the hypothalamo-pituitary-thyroid and hypothalamo-pituitary-adrenal systems to a new infectious disease – COVID-19 in the development of COVID-19 pneumonia and/or cytokine storm. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireoidologiya = Clinical and Experimental Thyroidology*. 2020; 16(1): 21–27 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14341/ket12461>. EDN: ISXSTK.
 20. Dong Y.H., Fu D.G. Autoimmune thyroid disease: Mechanism, genetics and current knowledge. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014; 18(23): 3611–18.
 21. Wei L., Sun S., Xu C.H. et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007; 38(1): 95–102. <https://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2006.06.011>.
 22. Desai L., Hober D. Viruses and thyroiditis: An update. *Virology*. 2009; 6(1): 5. <https://dx.doi.org/10.1186/1743-422X-6-5>.
 23. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S. et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021; 106(2): e926–e935. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa813>.
 24. Lania A., Sandri M.T., Cellini M. et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020; 183(4): 381–87. <https://dx.doi.org/10.1530/EJE-20-0335>.
 25. Петунина Н.А., Мартиросян Н.С., Эль-Тарави Ясмин Ахмед Али с соавт. Заболевания щитовидной железы и Covid-19. *Доктор. Ру*. 2021; 20(2): 6–10. [Petunina N.A., Martirosyan N.S., Al Taravi YA.A. Thyroid disorders and COVID-19. *Doktor.Ru*. 2021; 20(2): 6–10 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-2-6-10>. EDN: DOXXYA.
 26. Carabotti M., Lahner E., Esposito G. et al. Upper gastrointestinal symptoms in autoimmune gastritis. A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(11): e5784. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000005784>.
 27. Conti L., Annibale B., Lahner E. Autoimmune gastritis and gastric microbiota. *microorganisms*. 2020; 8(11): 1827. <https://dx.doi.org/10.3390/microorganisms8111827>.
 28. Мозговой С.И., Ливзан М.А., Кролевец Т.С., Шиманская А.Г. Нейроэндокринная опухоль как диагностический и прогностический критерий аутоиммунного гастрита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019; 29(6): 49–59. [Mozgovoy S.I., Livzan M.A., Krolevets T.S., Shimanskaya A.G. Neuroendocrine tumour as a diagnostic and prognostic criterion for autoimmune gastritis. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2019; 29(6): 49–59 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-6-49-59>. EDN: RHSVGF.
 29. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas Th. et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022; [gutjnl-2022-327745](https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745). <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2022-327745>. Online ahead of print.
 30. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015; 64(9): 1353–67. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>.
 31. Terao Sh., Suzuki Sh., Yaita H. et al. Multicenter study of autoimmune gastritis in Japan: Clinical and endoscopic characteristics. *Dig Endosc*. 2020; 32(3): 364–72. <https://dx.doi.org/10.1111/den.13500>.
 32. Coati I., Fassan M., Farinati F. et al. Autoimmune gastritis: Pathologist's viewpoint. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(42): 12179–89. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i42.12179>.
 33. Pimentel-Nunes P., Libanio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019; 51(4): 365–88. <https://dx.doi.org/10.1055/a-0859-1883>.
 34. Кононов А.В., Ливзан М.А., Мозговой С.И. Гастрит после эрадикации Helicobacter pylori – простые следы или серьезные последствия? *Лечащий врач*. 2011; (7): 7. [Kononov A.V., Livzan M.A., Mozgovoy S.I. Gastritis after eradication of Helicobacter pylori – simple traces or serious consequences? *Lechashchiy vrach = Attending Physician*. 2011; (7): 7 [In Russ.]]. EDN: SGXSLD.
 35. Han X, Jiang K, Wang B. et al. Effect of rebamipide on the premalignant progression of chronic gastritis: a randomized controlled study. *Clin Drug Investig*. 2015; 35(10): 665–73. <https://dx.doi.org/10.1007/s40261-015-0329-z>.
 36. Kamada T., Sato M., Tokutomi T. et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 865146. <https://dx.doi.org/10.1155/2015/865146>.
 37. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. с соавт. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и

- ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31(4): 70–99. [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on diagnosis and treatment of gastritis and duodenitis. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31(4): 70–99 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99>. EDN: CTXEBF.
38. Shah Sh.C., Piazeolo M.B., Kuipers E.J., Li D. AGA clinical practice update on the diagnosis and management of atrophic gastritis: Expert review. Gastroenterology. 2021; 161(4): 1325–32.e7. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.078>.

Поступила/Received: 21.10.2022

Принята в печать/Accepted: 21.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Елена Владимировна Лузина, к.м.н., доцент кафедры терапии ФДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Минздрава России», председатель Забайкальского научного общества гастроэнтерологов. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Коханского, д. 5. E-mail: e.luz@list.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8282-3056>. eLibrary SPIN: 6748-9361

Елена Анатольевна Томина, к.м.н., доцент кафедры терапии ФДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Минздрава России». Адрес: 672000, г. Чита, ул. Коханского, д. 5.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2423-666X>

Евгения Батоевна Жигжитова, к.м.н., ассистент кафедры терапии ФДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Минздрава России». Адрес: 672000, г. Чита, ул. Коханского, д. 5.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5288-1298>

Наталья Викторовна Ларева, д.м.н., профессор, проректор по научной и международной работе, зав. кафедрой терапии ФДПО ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия Минздрава России», председатель Забайкальского регионального отделения РНМОТ. Адрес: 672000, г. Чита, ул. Коханского, д. 5.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>. eLibrary SPIN: 1228-6205

ABOUT THE AUTHORS:

Elena V. Luzina, PhD in Medical Science, associate professor of the Department of therapy of the Faculty of additional professional education, Chita State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia, Chairman of the Trans-Baikal Scientific Society of Gastroenterologists. Address: 672000, Chita, 5 Kokhanskogo Str. E-mail: e.luz@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8282-3056>. eLibrary SPIN: 6748-9361

Elena A. Tomina, PhD in Medical Science, associate professor of the Department of therapy of the Faculty of additional professional education, Chita State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 672000, Chita, 5 Kokhanskogo Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2423-666X>

Evgenia B. Zhigzhitova, PhD in Medical Science, assistant at the Department of therapy of the Faculty of additional professional education, Chita State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 672000, Chita, 5 Kokhanskogo Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5288-1298>

Natalya V. Lareva, MD, professor, vice-rector for scientific and international affairs, head of the Department of therapy of the Faculty of additional professional education, Chita State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia, Chairman of the Trans-Baikal Regional Branch of the RSMSIM. Address: 672000, Chita, 5 Kokhanskogo Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9498-9216>. eLibrary SPIN: 1228-6205

© Коллектив авторов, 2023

МикроРНК-1 И МикроРНК-133: МАЛЫЕ МОЛЕКУЛЫ С БОЛЬШИМ ЗНАЧЕНИЕМ В АСПЕКТЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А.М. АЛИЕВА¹, Н.В. ТЕПЛОВА¹, А.В. БУТЕНКО², Е.Е. АВЕРИН², М.Ф. АХМЕДОВА³, Ю.А. ШИХОВА², Р.К. ВАЛИЕВ⁴, М.Н. САРЫЕВ⁴, И.А. КОТИКОВА¹, И.Г. НИКИТИН¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Минобрнауки России, г. Москва

³Клиника АКФА Medline, г. Ташкент

⁴ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»



Аннотация. Фундаментальные и клинические исследования четко продемонстрировали значение микроРНК (miRNA) в регуляции дифференцировки, роста, пролиферации и апоптоза клеток. Это влияние miRNA распространяется и на сердечно-сосудистую систему. Экспериментальные исследования показали участие микроРНК (miRNA) как в нормальном развитии сердца и сосудов, так и в формировании таких патологических состояний, как гипертрофия миокарда и его ремоделирование, недостаточность кровообращения. MiRNAs участвуют в мобилизации клеток-предшественников и других вспомогательных клеток из костного мозга в периферическое кровообращение, что является важным звеном в восстановлении функции сердца после ишемического его повреждения. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки miRNA-1 и miRNA-133.

Ключевые слова: биологические маркеры, микроРНК, ишемическая болезнь сердца, гипертрофия сердца, аритмия.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.М. Алиева, Н.В. Теплова, А.В. Бутенко, Е.Е. Аверин, М.Ф. Ахмедова, Ю.А. Шихова, Р.К. Валиев, М.Н. Сарыев, И.А. Котикова, И.Г. Никитин. МикроРНК-1 и микроРНК-133: малые молекулы с большим значением в аспекте сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия. 2023; 9(2): 72–79.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.72-79>

MiRNA-1 AND MiRNA-133: SMALL MOLECULES OF GREAT IMPORTANCE IN THE ASPECT OF CARDIOVASCULAR DISEASES

ALIEVA A.M.¹, TEPLOVA N.V.¹, BUTENKO A.V.², AVERIN E.E.², AKHMEDOVA M.F.³, SHIKHOVA YU.A.², VALIEV R.K.⁴, SARYEV M.N.⁴, KOTIKOVA I.A.¹, NIKITIN I.G.¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

²Academician B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery of the Ministry of Education and Science of Russia, Moscow

³AKFA Medline Clinic, Tashkent

⁴A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center of the Department of Healthcare of Moscow

Abstract. Fundamental and clinical studies have clearly demonstrated the importance of microRNA (miRNA) in cell differentiation, growth, proliferation and apoptosis regulation. This effect of miRNA extends to the cardiovascular system as well. Experimental studies have shown the participation of miRNA both in the normal development of the heart and blood vessels, and in the formation of such pathological conditions as myocardial hypertrophy and its remodeling, circulatory failure. MiRNAs are involved in mobilization of progenitor cells and other supporting cells from the bone marrow into peripheral blood circulation, which is an important part in restoring heart function after ischemic

damage. The presented literature review points at the potentially important diagnostic and prognostic value of miRNA-1 and miRNA-133 evaluation.

Key words: biological markers, microRNA, coronary heart disease, cardiac hypertrophy, arrhythmia.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Alieva A.M., Teplova N.V., Butenko A.V., Averin E.E., Akhmedova M.F., Shikhova Yu.A., Valiev R.K., Saryev M.N., Kotikova I.A., Nikitin I.G. MicroRNA-1 and microRNA-133: Small molecules of great importance in the aspect of cardiovascular diseases.

Therapy. 2023; 9(2): 72–79.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.72-79>

ВВЕДЕНИЕ

Идентификация нового значимого уровня регуляции активности генов с помощью малых некодирующих молекул РНК – микроРНК (miRNA) – можно определенно считать одним из наиболее выдающихся открытий современной науки. Это обусловлено тем, что подавление экспрессии генов под влиянием miRNA служит исключительно важным универсальным механизмом, широко вовлеченным в большинство внутриклеточных сигнальных путей [1].

Фундаментальные и клинические исследования четко продемонстрировали значение miRNA в регуляции дифференцировки, роста, пролиферации и апоптоза клеток [1–4]. Это влияние miRNA распространяется и на сердечно-сосудистую систему. Экспериментальные исследования показали участие miRNA не только в нормальном развитии сердца и сосудов, но и в формировании таких патологических состояний, как гипертрофия миокарда и его ремоделирование, недостаточность кровообращения [4–6]. MiRNA вовлечены в мобилизацию клеток-предшественников и других вспомогательных клеток из костного мозга в периферическое кровообращение, что является важным звеном в восстановлении функции сердца после ишемического повреждения [4].

Значимые изменения уровня экспрессии miRNA при многих болезнях позволили рассматривать их в качестве перспективных биомаркеров. Для них характерны три ключевых критерия так называемого идеального маркера: 1) достаточно высокая стабильность в биологических жидкостях; 2) устойчивость к влияниям извне, что позволяет эффективно выделять циркулирующие miRNAs из биологических жидкостей; 3) сопоставимость профилей miRNAs в норме у мужчин и женщин, а также у людей разных возрастных категорий. В то же время основной недостаток miRNAs как биологического маркера – высокая вариабельность уровня их экспрессии, зависящая от многих факторов [7].

К наиболее часто используемым методам выделения miRNA относятся полимеразная цепная реакция в реальном времени и флуоресцентная гибридизация *in situ*.

В настоящее время miRNAs используются в качестве диагностических биомаркеров при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [2, 4, 5, 8, 9]. В представленном обзоре проанализированы основные исследования, которые указывают на потенциальную роль miRNA-1 и miRNA-133 в развитии ССЗ.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct, рассматривались зарубежные и отечественные статьи. Поиск проводился по следующим ключевым словам: «микроРНК-1», «микроРНК-133», «сердце», «серечно-сосудистые заболевания», miRNA-1, miRNA-133, heart, cardiovascular diseases.

СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ МИКРОРНК-1 И МИКРОРНК-133

MiRNA представляет собой разновидность эндогенной, короткой (18–24 нуклеотидов), высококонсервативной некодирующей РНК [4]. MiRNAs впервые были открыты у *Caenorhabditis elegans* и подробно описаны Lee R. et al. [10]. Это стабильная молекула с периодом полужизни почти 24 ч [11]. MiRNA первичного предшественника транскрибируются из гена Pol II (полимераза II) и впоследствии расщепляются на miRNA-предшественники через комплекс Drosha (фермент класса 2 рибонуклеаза III)/DGCR8 (РНК-связывающий белок). Затем miRNA-предшественники переносятся в цитоплазму через exportin-5/Ran-GTP (белки внутриядерного транспорта), в котором они дополнительно расщепляются при участии Dicer (фермента с каталитическим центром РНКазы III)/TRBP (белка, связывающего трансактивирующую РНК) и далее раскручиваются в их зрелую форму [12]. В настоящее время в человеческом организме обнаружено более 2000 miRNAs, которые, по-видимому, контролируют около 60% генов [13]. Для каждой отдельной miRNAs существует множество мишеней, при этом многие гены обладают сайтами распознавания различных miRNAs [13].

MiRNAs через различные пути регулируют развитие сердца в эмбриональном периоде, его ремоделирование и регенерацию, эндотелиальную функцию, васкулогенез и неоангиогенез [4]. Zhao Y. et al. выявили, что удаление фермента Dicer из кардиомиоцитов и эпикарда мышей приводило к летальным дефектам сердечно-сосудистой системы [14]. Экспрессия miRNA-133 и miRNA-1 влияет на способность миоцитов образовывать миотубы [15]. MiRNA-1 участвует в миогенезе путем нацеливания на гистондеацетилазу 4 (HDAC4); в свою очередь, miRNA-133 усиливает пролиферацию миоцитов за счет подавления сывороточного фактора ответа (SRF) [16]. В эмбриональных стволовых клетках miRNA-1 и miRNA-133 синергетически индуцируют образование мезодермы и их дефицит приводит к различным порокам сердца [17]. Valkov N. et al., Zhang X. et al. наблюдали высокую экспрессию miRNA-1 и miRNA-133 в сердце при повреждении [18, 19]. Согласно результатам исследования Werner J. et al., miRNA-133 и активатор транскрипции GATA4 ингибируют путь Snail, поэтому предполагается, что они играют синергетическую роль в «перепрограммировании» сердца [20]. Cheng M. et al. обнаружили, что комбинированная инъекция miRNA-133, miRNA-1, miRNA-499 и miRNA-208 в ишемизированную ткань миокарда индуцирует фибробласты к трансформации в подобные кардиомиоцитам клетки, которые затем улучшают сердечную функцию [21]. Наряду с этим, MiRNA-1 индуцирует дифференцировку эмбриональных стволовых клеток в сердечные клетки, однако необходимо дополнительно исследовать, участвует ли она в «перепрограммировании» сердца посредством ингибирования сигнального пути Snail [17].

Как известно, комбинация некоторых факторов транскрипции (таких как MEF2C, TBX5 и GATA4, MEF2C, TBX5, Hand2 и GATA4) способствует трансдифференциации фибробластов в функциональные кардиомиоцитоподобные клетки [22]. Nam Y. et al. установили, что добавление miRNA-133 и miRNA-1 к Hand2, MYOCD, TBX5 и GATA4 еще больше увеличивает скорость трансформации фибробластов [23]. Christoforou N. et al. продемонстрировали, что уровни РНК гиперэкспрессированных факторов транскрипции TBX5, MEF2C и GATA4 значительно снижались под действием miRNA-133 и miRNA-1 [24]. Предполагается, что это противоречие может быть связано с конечной концентрацией miRNA-133 и miRNA-1. Согласно данным Muraoka N. et al., miRNA-133 индуцирует превращение фибробластов в функциональные кардиомиоциты путем ингибирования Snail [22]. Путь miRNA-133/Snail является основным путем участия miRNA-133 в «перепрограммировании» сердца [22].

РОЛЬ MIR-1 И MIR-133 ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Как было показано Islas J.F. et al., уровни miRNA-1, miRNA-133, miRNA-499 и miRNA-208 в ишемизированном миокарде повышены [12], но механизмы этого явления до конца не изучены. При ишемии миокарда активируется один из наиболее важных транскрипционных факторов — белок CREB (связывающий элемент ответа циклического аденозинмонофосфата), что приводит к транскрипции miRNA-1 и других miRNAs [4, 13].

При повреждении сердца miRNA-1, miRNA-133, miRNA-499 и miRNA-208 быстро высвобождаются в периферическую кровь. MiRNA-499, miRNA-208 и miRNA-1 в основном, а miRNA-133 частично переносятся циркулирующими экзосомами [4, 21]. Экзосомные miRNAs избирательно и предпочтительно переносятся в моноциты костного мозга. MiRNA-1, miRNA-499 и miRNA-208 ингибируют экспрессию рецептора хемокинов CXCR4 и опосредуют мобилизацию клеток-предшественников. Как уже было отмечено ранее, мобилизация клеток-предшественников и других вспомогательных клеток в костном мозге в периферическое кровообращение выступает ключевым элементом в восстановлении сердечной функции после ишемического повреждения сердца [4, 21]. MiRNA-133 также оказывает сильнейшее ингибирующее действие на экспрессию CXCR4 [4, 21].

Pinchi E. et al. изучали экспрессию miRNAs в образцах тканей сердца лиц, умерших от острого инфаркта миокарда (ОИМ) или внезапной сердечной смерти (группой контроля служили лица, скончавшиеся не от ССЗ). Результаты исследования продемонстрировали подавление всех miRNAs в группе ОИМ по сравнению с группой внезапной сердечной смерти и контролем. Выбранные miRNAs показали высокую точность в различении внезапной сердечной смерти от ОИМ (miRNA-1 и miRNA-499) и ОИМ от контроля (miRNA-208) [25].

Ewelina K. et al. выполнили исследование по оценке уровней miRNA-1 и miRNA-126 при ОИМ. Концентрация обеих miRNAs оказалась достоверно и значительно выше у пациентов с ОИМ по сравнению со здоровыми людьми. Кроме того, miRNA-1 положительно коррелировала с максимальной концентрацией тропонина I ($p=0,02$) [26].

Исследование Ma Q. et al. было направлено на оценку уровней miRNA-1 и miRNA-6 у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМnST), подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Согласно полученным данным, уровень miRNA-1 при поступлении пациента в стационар является независимым предиктором ремоделирования левого желудочка через 6 мес после ИМnST [27].

Цель исследования Coelho-Lima J. et al. состояла в том, чтобы изучить кинетику различных miRNAs после ЧКВ и их связь с обструкцией микрососудов у пациентов с ИМпСТ. В соответствии с полученными результатами уровни miRNA-1 и miRNA-133b через 90 мин после проведения ЧКВ были соответственно примерно в 3 ($p=0,001$) и 4,4 раза ($p=0,008$) выше у пациентов с обструкцией микрососудов по сравнению с пациентами без их обструкции [28].

Исследование Е.А. Поляковой с соавт. было посвящено изучению роли miRNA-27a, miRNA-133a и miRNA-203 в патогенезе атеросклероза сосудов сердца. Согласно полученным результатам, экспрессия всех анализируемых miRNAs у больных с атеросклерозом коронарных артерий была значительно больше, чем у здоровых людей (группы контроля), как в кардиомиоцитах, так и в сыворотке крови. Кроме того, экспрессия данных miRNAs в крови и кардиомиоцитах левого предсердия больных с поражением трех и более коронарных артерий была достоверно и значимо выше, чем у больных с поражением одного–двух сосудов [29].

Kaur A. et al. продемонстрировали, что miRNA-21, miRNA-133 и miRNA-499, по-видимому, обладают наибольшим потенциалом в качестве биомаркеров для дифференциации острого коронарного синдрома (ОКС) от стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) [30].

Исследование Danaii S. et al. было нацелено на изучение miRNAs у пациентов с феноменом замедления коронарного кровотока (Coronary Slow Flow Phenomenon – CSFP). Уровни экспрессии miRNA-1, miRNA-133, miRNA-208a, miRNA-206, miRNA-17, miRNA-29, miRNA-223, miRNA-326 и miRNA-155 значительно увеличивались у пациентов с CSFP, при этом уровни экспрессии miRNA-15a, miRNA-21, miRNA-25, miRNA-126, miRNA-17, miRNA-16 и miRNA-18a значительно снизились у пациентов с CSFP по сравнению с контрольной группой здоровых людей. Это исследование продемонстрировало потенциальную роль miRNAs в качестве биологических маркеров для диагностики CSFP [31].

Trotta M. et al. исследовали влияние антагониста рецепторов ангиотензина II телмисартана на ишемию/реперфузию в аспекте локальной модуляции miRNA-1. Указанный препарат уменьшал повреждение миокарда за счет модуляции miRNA-1 и последующих модификаций коннексина-43 (Cx43), калиевых каналов KCNB1 и регулятора апоптоза Bcl-2 [32].

MIR-1 И MIR-133 ПРИ ГИПЕРТРОФИИ СЕРДЦА

Согласно данным Care A. et al., сверхэкспрессия miRNA-133 или miRNA-1 *in vitro* уменьшала гипер-

трофию сердца. Напротив, подавление miR-133 значимо индуцировало гипертрофию. В свою очередь, ингибирование miRNA-133 *in vivo* вызывало выраженную и устойчивую гипертрофию сердца. Исследователи идентифицировали специфические мишени miRNA-133: трансформирующий белок RhoA, гуанозиндифосфат, гуанозинтрифосфат, гомолог контроля клеточного деления 42 (Cdc42) и фактор элонгации Nelf-A [33].

MiRNA-133 ингибирует гипертрофию миокарда, непосредственно подавляя экспрессию сывороточного реактивного фактора (SRF — Serum Response Factor) [16].

По данным Ikeda et al., кальций-связывающий белок кальмодулин регулирует гипертрофию кардиомиоцитов через фактор энхансера миоцитов (MEF2a) и фосфатазный кальциневрин-ядерный фактор активированных T-клеток (NFAT). MiRNA-1, угнетая эти факторы, уменьшает гипертрофию кардиомиоцитов [34].

Fathi M. et al. наблюдали достоверное увеличение экспрессии miRNA-1 ($p=0,001$), miRNA-133 ($p=0,004$) и экспрессии генов Srf, Hdac4 и Hand2 (все $p < 0,001$) при физиологической гипертрофии миокарда, вызванной интенсивными физическими нагрузками [35].

В работе Koval S. et al. предметом изучения был уровень miRNA-133a в крови больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ). Было установлено, что у таких пациентов содержание этого биомаркера в крови было достоверно ниже, чем у практически здоровых лиц ($p < 0,05$). Также выявлено достоверное снижение уровня miR-133a в крови у больных с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) по сравнению с больными без этого состояния ($p < 0,05$), а также достоверное снижение по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы ($p < 0,05$) [36].

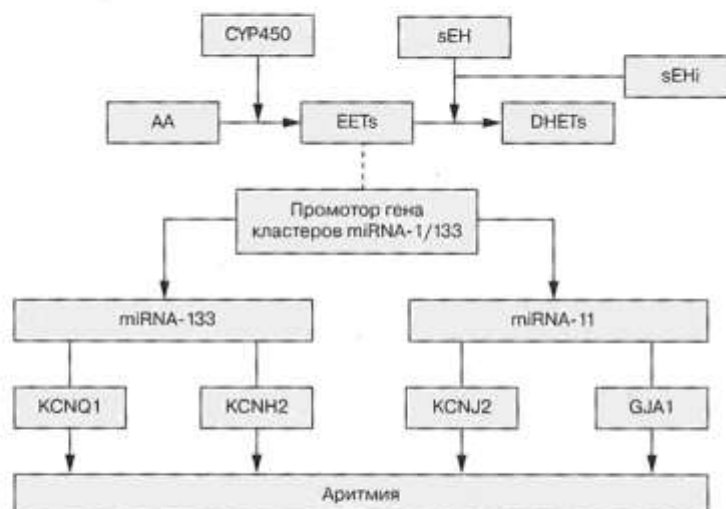
В соответствии с данными Connolly M. et al. miRNA-1 нацеливается на рецептор трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β R1) и снижает передачу сигналов TGF- β ; снижение экспрессии miRNA-1 может усиливать передачу сигналов TGF- β и способствовать гипертрофии сердца [37].

Работа А.Г. Ибрагимовой с соавт. была посвящена анализу спектра разных miRNAs при гипертрофии миокарда у больных с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). У пациентов этой группы в сердечной мышце наблюдалась повышенная экспрессия антигипертрофических miRNAs (miRNA-1, miRNA-133a, miRNA-133b) по сравнению с уровнем экспрессии данных miRNAs в нормальном миокарде [38].

ЗНАЧЕНИЕ MIR-1 И MIR-133 ПРИ АРИТМИЯХ

Аномальная экспрессия miRNA-133 ингибирует калиевые каналы KCNH2 и KCNQ1 в кардиомио-

Рис. Роль микроРНК-1 (miRNA-1) и микроРНК-133 (miRNA-133) при аритмиях



Примечание: CYP450 – фермент цитохрома P450; sEH – растворимая эпоксидгидролаза; sEHi – растворимый ингибитор эпоксидгидролазы; AA – арахидоновая кислота; EETs – эпоксиэйкозатриеновые кислоты; DHETs – дигидроксиэйкозатриеновые кислоты; KCNQ1 – калиевые каналы KCNQ1; KCNH2 – калиевые каналы KCNH2; KCNJ2 – калиевые каналы KCNJ2; GJA1 – белок альфа-1 щелевого соединения.

цитах, что приводит к замедлению реполяризации сердца, удлинению интервала QT и возникновению аритмий [39]. MiRNA-1 подавляет калиевый канал KCNJ2 и белок альфа-1 щелевого соединения (GJA1). Это приводит к аритмиям вследствие влияния на ток калия во время реполяризации [40].

Как известно, эпоксиэйкозатриеновые кислоты (EETs) являются эндогенными биоактивными липидными медиаторами, образующимися из арахидоновой кислоты с помощью подмножества ферментов цитохрома P450 (CYP450) [4]. EETs могут метаболизироваться в дигидроксиэйкозатриеновые кислоты при помощи растворимой эпоксидгидролазы (sEH). Растворимый ингибитор эпоксидгидролазы (sEHi) повышает концентрацию EETs за счет подавления их деградации [4]. Согласно данным Gui Y. et al., Liu Q. et al., EETs играют антиаритмическую роль, снижая регуляцию аномально повышенных miRNA-1 и miRNA-133 в миокарде после ОИМ [39, 41], но конкретный механизм этого все еще остается неясным [4]. Возможные механизмы влияния miRNA-1 и miRNA-133 на возникновение нарушений ритма сердца представлены на рисунке.

В работе Sun L. et al. был проведен анализ miRNAs в крови детей с желудочковой тахикардией. У исследованных больных с этой формой аритмии уровни miRNA-133 оказались значительно

повышены по сравнению с контрольной группой здоровых детей ($p=0,024$). При этом не было отмечено достоверных различий в уровнях miRNA-1 между больными и здоровыми детьми [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире имеются высокие технологии для идентификации новых биологических маркеров, вследствие чего целесообразно создание мультибиомаркерной модели диагностики и прогнозирования течения сердечно-сосудистой патологии. Конечно же, для этого потребуются совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Представленный литературный обзор указывает на потенциально важную диагностическую и прогностическую значимость оценки miRNA-1 и miRNA-133. Ожидается, что дальнейшие научно-клинические исследования продемонстрируют возможности их использования в качестве дополнительных лабораторных инструментов диагностики и оценки прогноза у пациентов кардиологического профиля. Регуляция концентрации данных miRNA в крови и их экспрессии в клетках сердца с помощью медикаментозных препаратов, возможно, окажется многообещающей мишенью для лечения патологии сердца и сосудов.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аушев В.Н. МикроРНК: малые молекулы с большим значением. Клиническая онкогематология. 2015; 8(1): 1-12. [Aushev V.N. MicroRNA: Small molecules of great significance. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology. 2015; 8(1): 1-12 (In Russ.). EDN: TVXUXD.]

2. Алиева А.М., Теплова Н.В., Кисляков В.А. с соавт. Биомаркеры в кардиологии: микроРНК и сердечная недостаточность. *Терапия*. 2022; 8(1): 60–70. [Aliyeva A.M., Teplova N.V., Kislyakov V.A. et al. Biomarkers in cardiology: microRNA and heart failure. *Terapiya = Therapy*. 2022; 8(1): 60–70 [In Russ]]. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.1.60-70>. EDN: FKQBDC.
3. Бейлерли О.А., Гареев И.Ф., Бейлерли А.Т. Микро-РНК как новые игроки в контроле функций гипоталамуса. *Креативная хирургия и онкология*. 2019; 9(2): 138–143. [Beylerli O.A., Gareev I.F., Beylerli A.T. Micro RNAs as new players in control of hypothalamic functions. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya = Creative Surgery and Oncology*. 2019; 9(2):138–143 [In Russ]]. <https://dx.doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-2-138-143>. EDN: WVZNJW.
4. Zhipeng S., Rui G., Bo Y. Potential roles of microRNA-1 and microRNA-133 in cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2020; 21(1): 57–64. <https://dx.doi.org/10.31083/j.rcm.2020.01.577>.
5. Ouyang Z., Wei K. MiRNA in cardiac development and regeneration. *Cell Regen*. 2021; 10(1): 14. <https://dx.doi.org/10.1186/s13619-021-00077-5>.
6. Kalayinia S., Arjmand F., Maleki M. et al. MicroRNAs: Roles in cardiovascular development and disease. *Cardiovasc Pathol*. 2021; 50: 107296. <https://dx.doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107296>.
7. Ромакина В.В., Жиров И.В., Насонова С.Н. с соавт. МикроРНК как биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний. *Кардиология*. 2018; 58(1): 66–71. [Romakina V.V., Zhirov I.V., Nasonova S.N. et al. MicroRNAs as biomarkers of cardiovascular diseases. *Kardiologiya = Cardiology*. 2018; 58(1): 66–71 [In Russ]]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2018.1.10083>.
8. Ибрагимова А.Г., Шахмаева К.Р., Станишевская И.Е., Шиндяпина А.В. Потенциальная роль микроРНК при кальцинозе сосудов. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24(10): 118–125. [Ibragimova A.G., Shakhmaeva K.R., Stanishevskaya I.E., Shindyapina A.V. The potential role of miRNAs in calcification of cardiovascular diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology*. 2019; 24(10): 118–125 [In Russ]]. <https://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-10-118-125>. EDN: CKVIOF.
9. Lee G.K., Hsieh Y.P., Hsu S.W., Lan S.J. Exploring diagnostic and prognostic predictive values of microRNAs for acute myocardial infarction: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(29): e26627. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000026627>.
10. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*. 1993; 75(5): 843–54. [https://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(93\)90529-y](https://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(93)90529-y).
11. Шакарянц Г.А., Кожевникова М.В., Каплунова В.Ю. с соавт. Взгляд на гипертрофию миокарда с позиции транскриптомики и метаболомики. *Кардиология*. 2020; 60(4): 120–129. [Shakaryants G.A., Kozhevnikova M.V., Kaplunova V.Yu. et al. Focus on the myocardial hypertrophy from the perspective of transcriptomics and metabolomics. *Kardiologiya = Cardiology*. 2020; 60(4): 120–129 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18087/cardio.2020.4.n1063>. EDN: OHATNB.
12. Islas J.F., Moreno-Cuevas J.E. A microRNA perspective on cardiovascular development and diseases: An update. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(7): 2075. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms19072075>.
13. Shi Q., Yang X. Circulating microRNA and long noncoding RNA as biomarkers of cardiovascular diseases. *J Cell Physiol*. 2016; 231(4): 751–55. <https://dx.doi.org/10.1002/jcp.25174>.
14. Zhao Y., Ransom J.F., Li A. et al. Dysregulation of cardiogenesis, cardiac conduction, and cell cycle in mice lacking miRNA-1-2. *Cell*. 2007; 129(2): 303–17. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2007.03.030>.
15. Wu N., Gu T., Lu L. et al. Roles of miRNA-1 and miRNA-133 in the proliferation and differentiation of myoblasts in duck skeletal muscle. *J Cell Physiol*. 2019; 234(4): 3490–99. <https://dx.doi.org/10.1002/jcp.26857>.
16. Chen J.F., Mandel E.M., Thomson J.M. et al. The role of microRNA-1 and microRNA-133 in skeletal muscle proliferation and differentiation. *Nat Genet*. 2006; 38(2): 228–33. <https://dx.doi.org/10.1038/ng1725>.
17. Hagiwara S., Kantharidis P., Cooper M.E. MicroRNA as biomarkers and regulator of cardiovascular development and disease. *Curr Pharm Des*. 2014; 20(14): 2347–70. <https://dx.doi.org/10.2174/13816128113199990495>.
18. Valkov N., King M.E., Moeller J. et al. MicroRNA-1-mediated inhibition of cardiac fibroblast proliferation through targeting cyclin D2 and CDK6. *Front Cardiovasc Med*. 2019; 6: 65. <https://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2019.00065>.
19. Zhang X.G., Wang L.G., Guan H.L. Investigating the expression of miRNA-133 in animal models of myocardial infarction and its effect on cardiac function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23(13): 5934–40. https://dx.doi.org/10.26355/eurrev_201907_18338.
20. Werner J.H., Rosenberg J.H., Um J.Y. et al. Molecular discoveries and treatment strategies by direct reprogramming in cardiac regeneration. *Transl Res*. 2019; 203: 73–87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2018.07.012>.
21. Cheng M., Yang J., Zhao X. et al. Circulating myocardial microRNAs from infarcted hearts are carried in exosomes and mobilize bone marrow progenitor cells. *Nat Commun*. 2019; 10(1): 959. <https://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-08895-7>.
22. Muraoka N., Yamakawa H., Miyamoto K. et al. MiR-133 promotes cardiac reprogramming by directly repressing *Snai1* and silencing fibroblast signatures. *EMBO J*. 2014; 33(14): 1565–81. <https://dx.doi.org/10.15252/embj.201387605>.
23. Nam Y.J., Song K., Luo X. et al. Reprogramming of human fibroblasts toward a cardiac fate. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(14): 5588–93. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1301019110>.
24. Christoforou N., Chakraborty S., Kirkton R.D. et al. Core transcription factors, microRNAs, and small molecules drive transdifferentiation of human fibroblasts towards the cardiac cell lineage. *Sci Rep*. 2017; 7: 40285. <https://dx.doi.org/10.1038/srep40285>.
25. Pinchi E., Frati P., Aromatario M. et al. MiR-1, miR-499 and miR-208 are sensitive markers to diagnose sudden death due to early acute myocardial infarction. *J Cell Mol Med*. 2019; 23(9): 6005–16. <https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.14463>.
26. Ewelina K., Eljaszewicz A., Kazimierczyk R. et al. Altered microRNA dynamics in acute coronary syndrome. *Postepy Kardiol Interwencyjne*. 2020; 16(3): 287–93. <https://dx.doi.org/10.5114/aic.2020.99263>.
27. Ma Q., Ma Y., Wang X. et al. Circulating miR-1 as a potential predictor of left ventricular remodeling following acute ST-segment myocardial infarction using cardiac magnetic resonance. *Quant Imaging Med Surg*. 2020; 10(7): 1490–503. <https://dx.doi.org/10.21037/qims-19-829>.
28. Coelho-Lima J., Mohammed A., Cormack S. et al. Kinetics analysis of circulating microRNAs unveils markers of failed myocardial reperfusion. *Clin Chem*. 2020; 66(1): 247–56. <https://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2019.308353>.
29. Полякова Е.А., Зарайский М.И., Беркович О.А. с соавт. Роль малых некодирующих РНК в патогенезе атеросклероза коронарных артерий. *Трансляционная медицина*. 2018; 5(3): 5–14. [Polyakova E.A., Zaraysky M.I., Berkovich O.A. et al. The role of small noncoding RNAs in the pathogenesis of coronary arteries atherosclerosis. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2018; 5(3): 5–14 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.18705/2311-4495-2018-5-3-5-14>. EDN: X2TRVR.

30. Kaur A., Mackin S.T., Schlosser K. et al. Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(6): 1113–24. <https://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvz302>.
31. Danail S., Shiri S., Dolati S. et al. The association between inflammatory cytokines and miRNAs with slow coronary flow phenomenon. *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020; 19(1): 56–64. <https://dx.doi.org/10.18502/ijaa.v19i1.2418>.
32. Trotta M.C., Ferraro B., Messina A. et al. Telmisartan cardioprotects from the ischaemic/hypoxic damage through a miR-1-dependent pathway. *J Cell Mol Med.* 2019; 23(10): 6635–45. <https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.14534>.
33. Care A., Catalucci D., Felicetti F. et al. MicroRNA-133 controls cardiac hypertrophy. *Nat Med.* 2007; 13(5): 613–18. <https://dx.doi.org/10.1038/nm1582>.
34. Ikeda S., He A., Kong S.W. et al. MicroRNA-1 negatively regulates expression of the hypertrophy-associated calmodulin and Mef2a genes. *Mol Cell Biol.* 2009; 29(8): 2193–204. <https://dx.doi.org/10.1128/MCB.01222-08>.
35. Fathi M., Gharakhanlou R., Rezaei R. The Changes of Heart miR-1 and miR-133 Expressions following physiological hypertrophy due to endurance training. *Cell J.* 2020; 22(Suppl 1): 133–40. <https://dx.doi.org/10.22074/cellj.2020.7014>.
36. Koval S., Snihurska I., Yushko K. et al. Plasma microRNA-133a level in patients with essential arterial hypertension. *Georgian Med News.* 2019; (290): 52–59.
37. Connolly M., Garfield B.E., Crosby A. et al. MiR-1-5p targets TGF- β R1 and is suppressed in the hypertrophying hearts of rats with pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2020; 15(2): e0229409. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0229409>.
38. Ибрагимова А.Г., Зубко А.В., Чудиновских Ю.А. с соавт. Изучение спектра микроРНК при гипертрофии миокарда у пациентов с обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии. *Клиническая физиология кровообращения.* 2014; (1): 21–25. [Ibragimova A.G., Zubko A.V., Chudinovskikh Yu.A. et al. Study of miRNAs in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya = Clinical Physiology of Blood Circulation.* 2014; (1): 21–25 (In Russ.)]. EDN: SFAYAR.
39. Gui Y., Li D., Chen J. et al. Soluble epoxide hydrolase inhibitors, t-AUCB, downregulated miR-133 in a mouse model of myocardial infarction. *Lipids Health Dis.* 2018; 17(1): 129. <https://dx.doi.org/10.1186/s12944-018-0780-y>.
40. Gui Y.J., Yang T., Liu Q. et al. Soluble epoxide hydrolase inhibitors, t-AUCB, regulated microRNA-1 and its target genes in myocardial infarction mice. *Oncotarget.* 2017; 8(55): 94635–49. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.21831>.
41. Liu Q., Zhao X., Peng R. et al. Soluble epoxide hydrolase inhibitors might prevent ischemic arrhythmias via microRNA-1 repression in primary neonatal mouse ventricular myocytes. *Mol Biosyst.* 2017; 13(3): 556–64. <https://dx.doi.org/10.1039/c6mb00824k>.
42. Sun L., Sun S., Zeng S., Li Y., Pan W., Zhang Z. Expression of circulating microRNA-1 and microRNA-133 in pediatric patients with tachycardia. *Mol Med Rep.* 2015; 11(6): 4039–46. <https://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.3246>.

Поступила/Received: 16.09.2022

Принята в печать/Accepted: 16.02.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Амина Магомедовна Алиева, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: amisha_alieva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>. SPIN-код: 2749-6427

Наталья Вадимовна Теплова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

Алексей Владимирович Бутенко, д.м.н., профессор, главный врач Научно-клинического центра № 2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Минобрнауки России. Адрес: 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1а

Евгений Евгеньевич Аверин, д.м.н., начальник научно-образовательного центра Научно-клинического центра № 2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Минобрнауки России. Адрес: 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6595-6471>

Мадина Фатхуллаевна Ахмедова, к.м.н., врач-кардиолог отделения взрослой кардиохирургии клиники AKFA Medline (г. Ташкент). E-mail: drmadina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-000206184-6742>

Юлия Анатольевна Шихова, к.м.н., зам. главного врача по лечебной работе Научно-клинического центра № 2 ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. академика Б.В. Петровского» Минобрнауки России. Адрес: 117593, г. Москва, Литовский бульвар, д. 1а. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-4385>

Рамиз Камрадинович Валиев, к.м.н., зав. онкохирургическим отделением № 2 ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: radiosurgery@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>. SPIN-код: 2855-2867

Мухамметсахет Нурбердиевич Сарыев, врач-онколог ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы». Адрес: 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86. E-mail: mishamoff@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1794-9258>

Ирина Александровна Котикова, студент лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: kotikova.ia@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>. SPIN-код: 1423-7300

Игорь Геннадиевич Никитин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

ABOUT THE AUTHORS:

Amina M. Aliyeva, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: amisha_alieva@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5416-8579>. SPIN: 2749-6427

Natalya V. Teplova, MD, professor, head of the Department of clinical pharmacology of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7181-4680>

Aleksey V. Butenko, MD, professor, chief physician of the scientific and clinical Center No.2, Academician B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery of the Ministry of Education and Science of Russia. Address: 117593, Moscow, 1a Litovsky Boulevard

Evgeniy E. Averin, MD, head of the scientific and educational Center of the scientific and clinical Center No.2, Academician B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery of the Ministry of Education and Science of Russia. Address: 117593, Moscow, 1a Litovsky Boulevard. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6595-6471>

Madina F. Akhmedova, PhD in Medical Sciences, cardiologist at the Department of adult cardiac surgery, AKFA Medline Clinic (Tashkent city). E-mail: drmadina@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-000206184-6742>

Yulia A. Shikhova, PhD in Medical Sciences, deputy chief physician for medical work of the scientific and clinical Center No. 2, Academician B.V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery of the Ministry of Education and Science of Russia. Address: 117593, Moscow, 1a Litovsky Boulevard. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-4385>

Ramiz K. Valiev, PhD in Medical Sciences, head of oncosurgical Department No. 2, A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 111123, Moscow, 86 Entuziastov Highway. E-mail: radiosurgery@bk.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1613-3716>. SPIN: 2855-2867

Muhammetsakhet N. Sariyev, oncologist at A.S. Loginov Moscow Clinical Research Center of the Department of Healthcare of Moscow. Address: 111123, Moscow, 86 Entuziastov Highway. E-mail: mishamoff@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1794-9258>

Irina A. Kotikova, student of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: kotikova.ia@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5352-8499>. SPIN: 1423-7300

Igor G. Nikitin, MD, professor, head of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

©Л.В. Мельникова, Т.В. Лохина, Н.В. Беренштейн, Н.А. Тимофеева, 2023

БОЛЕЗНЬ СТИЛЛА – ВЕЛИКИЙ ИМИТАТОР СИНДРОМА СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА?

Л.В. МЕЛЬНИКОВА¹, Т.В. ЛОХИНА², Н.В. БЕРЕНШТЕЙН², Н.А. ТИМОФЕЕВА³¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва²Пензенский институт усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России³ГБУЗ «Клиническая больница № 6 имени Г.А. Захарьина», г. Пенза

Аннотация. Болезнь Стилла у взрослых (БСВ) – редко встречающееся системное аутовоспалительное заболевание. В ее клинической картине преобладают лихорадка, артралгии, сыпь и нейтрофильный лейкоцитоз. Эти признаки заставляют врачей подозревать инфекционные заболевания, сепсис и назначать антибиотикотерапию, которая оказывается неэффективной. В статье приведен случай болезни, дебютировавшей высокой температурой, одышкой, выраженной слабостью и миалгиями. Диагноз пациентке был поставлен на основании имеющихся симптомов, лабораторных признаков, с учетом критериев Yamaguchi M, et al. и путем исключения инфекционных и аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований. Лечение кортикостероидами привело к полной клинической ремиссии.

Ключевые слова: болезнь Стилла у взрослых, системное аутовоспалительное заболевание, сепсис.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Л.В. Мельникова, Т.В. Лохина, Н.В. Беренштейн, Н.А. Тимофеева. Болезнь Стилла – великий имитатор синдрома системного воспалительного ответа? Терапия. 2023; 9(2): 80–84.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.80–84>

STILL'S DISEASE IS A GREAT MIMIC OF SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME?

MELNIKOVA L.V.¹, LOKHINA T.V.², BERENSHTEIN N.V.², TIMOFEEVA N.A.³¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow²Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia³G.A. Zakharyin Clinical Hospital No. 6, Penza

Abstract. Still's disease in adults (ADS) is a rare systemic autoinflammatory disease. Fever, arthralgia, rash, and neutrophilic leukocytosis are dominating in its clinical picture. These indexes let doctors to suspect infectious diseases, sepsis and prescribe antibiotic therapy, which is ineffective. Article presents a case of a disease that debuted with high fever, shortness of breath, severe weakness and myalgia. Female patient was diagnosed according to the present symptoms, laboratory signs, taking into account the criteria of Yamaguchi M. et al. and by excluding infectious and autoimmune diseases, malignant neoplasms. Treatment with corticosteroids resulted in complete clinical remission.

Key words: Still's disease in adults, systemic autoinflammatory disease, sepsis.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Melnikova L.V., Lokhina T.V., Berenshtein N.V., Timofeeva N.A. Still's disease is a great mimic of systemic inflammatory response syndrome? Therapy. 2023; 9(2): 80–84.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.80–84>

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика аутовоспалительных состояний, которые представляют собой группу редких заболеваний, связанных с нарушением регуляции врожденного иммунитета, нередко бывает затруднена в связи с выходящей на передний план неспецифической клиникой системного воспаления.

Болезни Стилла у детей (системный ювенильный идиопатический артрит) и у взрослых (болезнь Стилла взрослых) рассматриваются как системные аутовоспалительные заболевания неизвестной этиологии [1]. В основе этих заболеваний лежат сходные иммунопатологические механизмы, обусловленные сложным взаимодействием генетических и внешнесредовых факторов [2]. Ведущим пусковым механизмом нейтрофильного воспаления выступает неконтролируемая активация криопириновой инфломассомы – крупного молекулярного комплекса, образующегося в макрофагах и нейтрофилах и обеспечивающего защиту от чужеродных микроорганизмов, в первую очередь бактерий [3].

Болезнь Стилла взрослых (БСВ) относится к числу орфанных заболеваний. Ее частота в мире составляет от 0,16 до 0,62 на 100 000 человек. Первый пик заболеваемости приходится на 15–25 лет, второй – на 36–46 лет. Очень редко БСВ развивается после 70 лет. Частота ее встречаемости у мужчин и женщин примерно одинакова [4].

Клинические проявления БСВ разнообразны и включают высокую лихорадку, боли в суставах, быстро исчезающую кожную сыпь макулопапулезного типа, лимфаденопатию, гепатомегалию, спленомегалию и др. Подтверждение диагноза БСВ представляет собой сложную задачу и требует проведения дифференциальной диагностики с более распространенным в клинике синдромом системного воспалительного ответа, который проявляется фебрильной лихорадкой, тахикардией, нейтрофильным лейкоцитозом. Специфических критериев диагностики заболевания не существует, поэтому диагноз устанавливают путем исключения инфекционных заболеваний, злокачественных новообразований, аутоиммунных заболеваний, саркоидоза.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациентка А., 57 лет, поступила в отделение урологии ГБУЗ «Клиническая больница № 6 им. Г.А. Захарьина» 24 апреля 2022 г. с жалобами на повышение температуры до 38,4 °С, тянущие боли в грудной клетке и поясничной области с обеих сторон, боли в крупных суставах, одышку, выраженную слабость.

Данные анамнеза: заболела за неделю до поступления в больницу, когда появились лихорадка,

озноб и слабость. Немного позже присоединились боли в пояснице и грудной клетке. Больная самостоятельно делала внутримышечные инъекции цефтриаксона два дня, после чего отметила возникновение полиморфной сыпи на туловище и верхних конечностях, которую приняла за аллергическую реакцию. Также принимала ципрофлоксацин в таблетках и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Несмотря на проводимое лечение лихорадка сохранялась, нарастали слабость и одышка.

Пациентка работает медицинской сестрой, не исключался контакт с инфекционными больными. Проживает в частном доме, вследствие чего был возможен ее контакт с грызунами.

Данные объективного осмотра: состояние средней тяжести, на коже верхних и нижних конечностей, передней и задней поверхностях грудной клетки, поясничной области, живота – пятнисто-папулезная сыпь розового цвета. Шейные лимфатические узлы увеличены, при пальпации безболезненны. Прилегающие к лимфатическим узлам кожные покровы и подкожная клетчатка не изменены. Суставы не изменены. В легких над всеми полями ясный легочный звук, дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений в покое 18/мин. Границы сердца при перкуссии смещены влево. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Частота сердечных сокращений 80/мин, пульс 80/мин, артериальное давление 120/80 мм рт.ст. Живот симметричный, в акте дыхания участвует, при пальпации мягкий, безболезненный. Нижний край печени выступает из-под края реберной дуги на 2 см. Селезенка пальпируется, безболезненная. Почки в положении лежа и стоя не пальпируются, пальпация области почек умеренно болезненная. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Отеков нет.

Данные анализа крови при поступлении: обращали на себя внимание анемия (гемоглобин – 108 г/л, эритроциты – $3,6 \times 10^{12}/л$), тромбоцитопения до $93 \times 10^9/л$, лейкоцитоз до $15,6 \times 10^9/л$ с нейтрофилизом (палочкоядерные нейтрофилы – 17%, сегментоядерные – 65%), увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ) до 50 мм/ч, повышение уровня С-реактивного белка до 166,7 мг/л. Уровень прокальцитонина – 0,5 нг/мл.

В анализе мочи был обнаружен белок до 1,1 г/л.

При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства были выявлены диффузные изменения в печени и поджелудочной железе, гепатомегалия, спленомегалия.

Данные эхокардиографии: аортальная регургитация I ст., диастолическая дисфункция левого желудочка по гипертрофическому типу, легочная гипертензия I ст. (систолическое давление в

легочной артерии 45 мм рт.ст.), незначительное количество жидкости в перикарде без признаков тампонады.

При УЗИ плевральных полостей определялся двусторонний гидроторакс (слева количество жидкости – до 700 мл, справа – до 400 мл).

На основании наличия стойкой лихорадки, лабораторных признаков системной воспалительной реакции, гепатоспленомегалии было высказано предположение, что у больной имеется синдром системного воспалительного ответа с развитием сепсиса и высоким риском полиорганной недостаточности.

Проводился диагностический поиск первичного инфекционного очага по алгоритму лихорадки неясного генеза. Реакция Вассермана, исследования на ВИЧ, гепатиты В, С, геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (исследование крови методом полимеразной цепной реакции), COVID-19 (мазок), эхинококк, описторхии, токсокары (иммуноферментный анализ), брюшной тиф (реакция пассивной гемагглютинации) были отрицательны. Бактериальный посев мочи, крови на стерильность (трижды), мочи и мокроты на микобактерии туберкулеза (трижды) не выявили роста микрофлоры.

Результаты мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки: двусторонний гидроторакс, застой в легких, данные в пользу компрессионных изменений левого легкого, не исключалась левосторонняя нижнедолевая пневмония.

Анализ плевральной жидкости выявил лабораторные признаки экссудата. В цитологических препаратах на фоне крови определялось большое количество лейкоцитов, макрофаги, гистиоциты. Обнаружены единичные клетки, подозрительные на онкопатологию.

Результаты консультирования онкологом, фтизиатром: данных в пользу первичных и вторичных новообразований органов грудной клетки, туберкулез выявлено не было.

Консультация гематолога: лейкомоидная реакция смешанного типа, вторичная анемия хронических заболеваний, средней степени тяжести.

Пациентке была проведена последовательная антибактериальная терапия антибиотиками резерва: 5 дней – ципрофлоксацин 500 мг внутривенно капельно 2 раза/сут, далее – ванкомицин 1 г внутривенно 2 раза/сут и меропенем 1 г внутривенно 2 раза/сут. Также пациентке были назначены НПВП.

Для исключения системных заболеваний с 5-го дня от момента госпитализации была назначена терапия *ex juvantibus* малыми дозами преднизолона 15 мг/сут и дополнительные обследования на волчаночный антикоагулянт, ревматоидный фактор, LE-клетки, антинуклеарные антитела, которые были отрицательными.

С 5 мая 2022 г. пациентке был отменен меропенем и добавлены имипенем 0,5 г + циластатин 0,5 г, линезолид 0,6 г внутривенно. Несмотря на массивную антибиотикотерапию и небольшие дозы кортикостероидных гормонов, у пациентки продолжалась стойкая лихорадка с ознобами, лабораторные данные свидетельствовали о продолжающемся воспалении (табл. 1), однако полиорганная недостаточность не прогрессировала.

Через месяц от момента госпитализации консилиумом во главе с главным ревматологом области было принято решение: на основании наличия лихорадки, поражения кожи, артралгии, плеврита, увеличения трансаминаз, отрицательных ревматоидного и антинуклеарного факторов, с учетом исключения онкологической патологии и отсут-

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей пациентки А.

Показатель	Даты (2022 г.)			
	24.04–04.05	05.05–18.05	19.05–22.05	23.05–25.05
Гемоглобин, г/л	108	90	72	80
Эритроциты, $10^{12}/л$	3,6	3	2,7	2,9
Тромбоциты, $10^9/л$	93	97	149	123
Лейкоциты, $10^9/л$	15,6	30	36	18
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	50	61	53	45
Лимфоциты, %	8	5	13	17
Моноциты, %	7	3	2	2
Палочкоядерные, %	17	57	12	3
Сегментоядерные, %	65	39	71	77
С-реактивный белок, мг/л	166,7	162,3	162	127,3
Прокальцитонин, нг/мл	0,5	-	2,0	0,5
Альбумин, г/л	33,6	-	-	22,4
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	-	190	42	43
Аспаратаминотрансфераза, Ед/л	-	37	16	16
Фибриноген, г/л	-	7,2	5,0	2,5

ствия прогрессирования сепсиса *считать рабочим диагнозом болезнь Стилла у взрослых.*

Больной была начата *пульс-терапия метилпреднизолоном* по 750 мг внутривенно капельно и *увеличена доза преднизолона* до 60 мг/сут. Через двое суток после начала пульс-терапии сначала уменьшилась до 37,3 °С, а затем стойко нормализовалась температура, постепенно пришли в норму лабораторные показатели. Пациентка была выписана 10 июня 2022 г., через 2 мес от начала заболевания, в удовлетворительном состоянии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Распознавание БСВ часто представляет трудности в связи с низкой информированностью врачей о редких заболеваниях, а также в силу полиморфности клинических и лабораторных проявлений этой патологии. Основные из них – высокая лихорадка, артралгии/артриты, сыпь, лейкоцитоз, боли в горле, гепато- и спленомегалия, миалгия, плеврит, перикардит и др. [5]. Кожная сыпь при БСВ розового цвета, пятнисто-папулезная, преходящая, без зуда, часто наблюдающаяся во время лихорадочных эпизодов. В ряде случаев ее неправильно интерпретируют как лекарственную [6].

Ведущим и наиболее заметным симптомом БСВ выступает лихорадка, которая обычно предшествует остальным проявлениям, возникает ежедневно, иногда достигает максимума два раза в день и проходит в течение нескольких часов [7]. Поэтому правильный диагноз чаще всего достигается методом исключения при обследовании больного с лихорадкой неясного генеза.

Клинико-лабораторные проявления заболевания в рассмотренном случае не позволяли отрицать наличие системной воспалительной реакции как ответ на инфекционное поражение. На сепсис указывала температурная реак-

ция, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение С-реактивного белка, прокальцитонинемия [8]. В первую очередь следовало осуществить поиск возможного первичного инфекционного очага для исключения развития сепсиса. Выполненные диагностические мероприятия не выявили очага инфекции. Этот факт вместе с отсутствием положительного эффекта от массивной антибиотикотерапии заставлял сомневаться в первоначальном предположении о наличии синдрома системного воспалительного ответа. Вместе с тем нарастающая анемия, лейкоцитоз со сдвигом влево, гипоальбуминемия требовали осторожности в назначении больших доз глюкокортикостероидов.

Наблюдение в течение месяца, неэффективность лечения антибиотиками и исключение онкологических и аутоиммунных заболеваний дали основания специалистам обратиться к диагностическим критериям БСВ, предложенным Yamaguchi M. et al. в 1992 г. и модифицировануyв Fautrel B. et al. в 2002 г. [9, 10] (табл. 2), с помощью которых был выставлен диагноз и назначено лечение глюкокортикоидами и метотрексатом. Положительный эффект терапии подтвердил правильность поставленного диагноза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БСВ и синдром системного воспалительного ответа сопровождаются сходными клиническими симптомами, такими как лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз, увеличение СОЭ и С-реактивного белка, что затрудняет их дифференциальную диагностику. Отметим, что эта проблема стала еще более актуальной период пандемии COVID-19. Своевременная диагностика аутовоспалительных заболеваний зависит от настороженности врачей и их способности разобраться в необычных клинических проявлениях.

Таблица 2. Критерии болезни Стилла у взрослых

Авторы	Критерии		Диагноз
	Большие	Малые	
Yamaguchi M. et al., 1992 [9]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Лихорадка ≥ 39 °С, длящаяся ≥ 1 нед. 2. Артралгии ≥ 2 нед. 3. Типичная сыпь. 4. Лейкоцитоз $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Боли в горле 2. Лимфаденопатия и/или спленомегалия. 3. Нарушение функции печени. 4. Отрицательные РФ и АНА 	Исключить: <ul style="list-style-type: none"> • инфекции (особенно сепсис и мононуклеоз); • злокачественные новообразования (особенно лимфому); • ревматическое заболевание (особенно узелковый полиартериит и ревматоидный васкулит с внесуставными проявлениями). Необходимы ≥ 5 критериев, включая ≥ 2 больших
Fautrel B. et al., 2022 [10]	<ol style="list-style-type: none"> 1. Кратковременная лихорадка 39 °С. 2. Артралгия. 3. Транзиторная эритема. 4. Фарингит. 5. Гранулоцитоз $\geq 80\%$. 6. Гликозилированный ферритин $\geq 20\%$ 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Макулопапулезная сыпь. 2. Лейкоцитоз $\geq 10 \times 10^9/\text{л}$ 	Требуется ≥ 4 больших критериев или 3 больших и 2 малых критерия



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Betrains A, Staels F, Schrijvers R, et al. Systemic autoinflammatory disease in adults. *Autoimmun Rev*. 2021; 20(4): 102774. <https://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102774>.
2. Насонов Е.Л., Фейст Е. Болезнь Стилла взрослых: новые горизонты. Научно-практическая ревматология. 2021; 59(6): 645–665. [Nasonov E.L., Feist E. Adult Still's disease: New horizons. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and practical rheumatology*. 2021; 59(6): 645–665 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.47360/1995-4484-2021-643-663>. EDN: LFHDGL.
3. Моисеев С.В., Рамеев В.В. Дифференциальный диагноз системных аутовоспалительных заболеваний. Клиническая фармакология и терапия. 2022; 31(2): 5–13. [Moiseev S.V., Rameev V.V. Differential diagnosis of systemic autoinflammatory diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clinical pharmacology and therapy*. 2022; 31(2): 5–13 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.32756/0869-5490-2022-2-5-13>. EDN: UH5KNW.
4. Feist E., Mitrovic S., Fautrel B. Mechanisms, biomarkers and targets for adult-onset Still's disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14(10): 603–18. <https://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0081-x>.
5. Efthimiou P., Kontzias A., Hur P. et al. Adult-onset Still's disease in focus: Clinical manifestations, diagnosis, treatment, and unmet needs in the era of targeted therapies. *Semin Arthritis Rheum*. 2021; 51(4): 858–74. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2021.06.004>.
6. Chen P.D., Yu S.L., Chen S., Weng X.L. Retrospective study of 61 patients with adult-onset Still's disease admitted with fever of unknown origin in China. *Clin Rheumatol*. 2012; 31(1): 175–81. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-011-1798-y>.
7. Franchini S., Dagna L., Salvo F. et al. Adult onset Still's disease: Clinical presentation in a large cohort of Italian patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2010; 28(1): 41–48.
8. Клинические рекомендации (проект). Сепсис (у взрослых). Ассоциация анестезиологов-реаниматологов, Российский Сепсис-форум, Российское общество хирургов, Российская Ассоциация специалистов по лечению хирургических инфекций, Межрегиональная Ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов, Общероссийская общественная организация специалистов в сфере медицины катастроф, Российское общество скорой медицинской помощи. Доступ: <http://общество-хирургов.рф/publikaci/proekt-nkr-po-sepsisu-u-vzroslyh.html> [дата обращения – 01.03.2023]. [Clinical guidelines (project). Sepsis (in adults). Association of Anesthesiologists-Resuscitators, Russian Sepsis-Forum, Russian Society of Surgeons, Russian Association of Specialists in the Treatment of Surgical Infections, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, All-Russian Public Organization of Specialists in Disaster Medicine, Russian Society for Emergency Medicine Help. URL: <http://общество-хирургов.рф/publikaci/proekt-nkr-po-sepsisu-u-vzroslyh.html> [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
9. Yamaguchi M., Ohta A., Tsunematsu T. et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol*. 1992; 19(3): 424–30.
10. Fautrel B., Zing E., Golmard J.L. et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset Still disease. *Medicine (Baltimore)*. 2002; 81(3): 194–200. <https://dx.doi.org/10.1097/00005792-200205000-00003>.

Поступила/Received: 14.09.2022

Принята в печать/Accepted: 14.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Людмила Владимировна Мельникова, д.м.н., доцент, профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38. E-mail: lumel2408@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-1272>

Татьяна Викторовна Лохина, д.м.н., зав. кафедрой терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. E-mail: ltv-13@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9493-444X>

Наталья Васильевна Беренштейн, к.м.н., доцент кафедры ультразвуковой диагностики Пензенского института усовершенствования врачей – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 440060, г. Пенза, ул. Стасова, д. 8А. E-mail: berenshtein2011@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1589-2799>

Наталья Александровна Тимофеева, зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «Клиническая больница № 6 имени Г.А. Захарьина». Адрес: 440071, г. Пенза, ул. Стасова, д. 7. E-mail: nataliatimofeeva1805@gmail.com

ABOUT THE AUTHORS:

Lyudmila V. Melnikova, MD, associate professor, professor the Department of general medical practice and polyclinic therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow. Address: 125445, Moscow, 19/38 Belomorskaya Str. E-mail: lumel2408@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4688-1272>

Tatyana V. Lokhina, MD, head of the Department of therapy, cardiology, functional diagnostics and rheumatology, Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 440060, Penza, 8A Stasova Str. E-mail: ltv-13@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9493-444X>

Natalya V. Berenshtein, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of ultrasound diagnostics, Penza Institute for Further Training of Physicians – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 440060, Penza, 8A Stasova Str. E-mail: berenshtein2011@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1589-2799>

Natalya A. Timofeeva, deputy chief physician for medicine of G.A. Zakharyin Clinical Hospital No. 6. Address: 440071, Penza, 7 Stasova Str. E-mail: nataliatimofeeva1805@gmail.com

©М.А. Ширяева, Н.Н. Лебедева, А.Е. Баранов, А.А. Агаркова, Е.Ю. Малинникова, 2023

МИКСТ-ИНФЕКЦИЯ ГЕПАТИТАМИ А И Е В СОЧЕТАНИИ С ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ

М.А. ШИРЯЕВА¹, Н.Н. ЛЕБЕДЕВА¹, А.Е. БАРАНОВ², А.А. АГАРКОВА², Е.Ю. МАЛИННИКОВА¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Москва
²ОГБУЗ «Инфекционная клиническая больница им. Е.Н. Павловского», г. Белгород



Аннотация. На территории России присутствуют регионы-анклавы (Белгородская область) по гепатиту, вызванному вирусом гепатита Е (ВГЕ), где регистрируются повышенный уровень заболеваемости и высокая распространенность антител к ВГЕ (анти-ВГЕ) в популяции. Анти-ВГЕ IgG чаще обнаруживаются у мужчин старше 60 лет с хроническими заболеваниями печени. В статье представлено редкое описание варианта тяжелого течения микст-инфекции автохтонного гепатита Е и А у женщины молодого возраста. Анализ данного клинического наблюдения свидетельствует о необходимости комплексного дифференциально-диагностического подхода к ведению таких пациентов, поскольку у рассмотренной больной имелись признаки геморрагического поражения органов, протеинурия, с выявлением в ИФА маркеров Хантавируса, что позволяло заподозрить геморрагическую лихорадку с почечным синдромом. Цель приведенного наблюдения – привлечь внимание к увеличению распространения микст-инфекции с тяжелым течением и сделать акцент на необходимости своевременной диагностики таких случаев.

Ключевые слова: гепатит А, гепатит Е, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, микст-инфекция.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: М.А. Ширяева, Н.Н. Лебедева, А.Е. Баранов, А.А. Агаркова, Е.Ю. Малинникова. Микст-инфекция гепатитами А и Е в сочетании с геморрагической лихорадкой с почечным синдромом. Терапия. 2023; 9(2): 85–89.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.85-89>

MIXED INFECTION WITH HEPATITIS A AND E IN COMBINATION WITH HEMORRHAGIC FEVER WITH RENAL SYNDROME

SCHIRYAEVA M.A.¹, LEBEDEVA N.N.¹, BARANOV A.E.², AGARKOVA A.A.², MALINNIKOVA E.YU.¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow
²E.N. Pavlovsky Infectious Clinical Hospital, Belgorod

Abstract. On the territory of Russia, there are regions-enclaves for HEV, such as the Belgorod region, where increased incidence rates and a high prevalence of anti-HEV antibodies in the population are recorded. Anti-HEV IgG antibodies are often found in men over 60 with chronic liver disease. We have presented a rare description of a variant of a severe course of infection with autochthonous hepatitis E and A in a young woman. The analysis of the presented clinical observation indicates the need for a comprehensive differential diagnostic approach in the management of patients. The patient showed signs of hemorrhagic organ damage, proteinuria, with detection of Hantavirus markers in ELISA, which makes it possible to diagnose hemorrhagic fever with renal syndrome. We wanted to draw attention to the increase in the spread of severe mixed infection and to diagnose cases suspected of acute viral hepatitis in a timely manner.

Key words: hepatitis A, hepatitis E, hemorrhagic fever with renal syndrome, mixed infection.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Schiryayeva M.A., Lebedeva N.N., Baranov A.E., Agarkova A.A., Malinnikova E.Yu. Mixed infection with hepatitis A and E in combination with hemorrhagic fever with renal syndrome. *Therapy*. 2023; 9(2): 85–89.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.85-89>

ВВЕДЕНИЕ

Среди вирусных поражений печени первое место занимают острые вирусные гепатиты (ОВГ). В этиологической структуре ОВГ 64,3–70% случаев приходится на острые гепатиты А, 15–20% – на острые гепатиты С (ОГС), 10–15% – на острые гепатиты В (ОГВ). В 2016–2017 гг. доля вирусного гепатита Е (ГЕ) в этой группе заболеваний составляла 1,3% [1]. Однако на территории России присутствуют регионы-анклавы по ГЕ, такие как Белгородская область, где регистрируются повышенный уровень заболеваемости и высокая распространенность анти-ВГЕ в популяции, что представляется косвенным свидетельством циркуляции ВГЕ среди населения [2].

Возбудитель гепатита А – *Hepatitis A virus* (ВГА) – относится к роду *Hepatovirus* (семейство *Picornaviridae*) [3]. Инфицированный человек является единственным резервуаром для возбудителя инфекции. Вирус выделяется во внешнюю среду больными с различными формами заболевания, в том числе со стертой и безжелтушной. Эти состояния диагностируются редко, инфицированные не изолируются, продолжают вести обычный образ жизни, заражая близких людей [3]. Заболевание характеризуется выраженной интоксикацией, гепатоспленомегалией, катаральными явлениями. Исход его, как правило, благоприятный, но остаточные явления могут быть в виде гепатофиброза, астеновегетативного синдрома и поражения билиарной системы [4].

Существуют доказательства в пользу роли ВГА как этиологического фактора в развитии аутоиммунного гепатита (АИГ). Некоторые случаи диагностированного ГА демонстрируют картину стойкого воспалительного процесса в печени с серологическими и гистологическими особенностями АИГ и образованием аутоантител к клеточным компонентам гепатоцитов во время и после инфицирования ВГА [5].

Вирус гепатита Е (*Hepatitis E virus*) относится к роду *Hepevirus* (семейство *Hepevirida*). Наиболее часто ГЕ регистрируется в странах с жарким климатом – Африке, Центральной Азии и Латинской Америке. Для этих территорий характерен ГЕ, связанный с 1 и 2 генотипами вируса, которые вызывают не только спорадические случаи, но и массивные вспышки заболевания. У большинства пациентов заболевание протекает в легкой или

скрытой форме, но возможны варианты течения с развитием печеночной недостаточности, что особенно опасно для беременных в III триместре. В отличие от жарких регионов, в странах с умеренным и холодным климатом уровень заболеваемости ГЕ значительно ниже [2].

В отличие от других вирусных гепатитов, ГЕ 3 и 4 генотипов является зооантропонозом, что определяет особенности распространения этой инфекции. Основным резервуаром вируса служат инфицированные домашние свиньи и кабаны. В последние годы среди населения, проживающего в Европе, увеличилось количество зарегистрированных случаев ГЕ, не связанных с выездом в эндемичные регионы. Такие случаи заболевания получили специальное обозначение – автохтонный (гр. *autochthon* – местный, коренной) ГЕ [2].

Анти-ВГЕ IgG нередко обнаруживаются у мужчин старше 60 лет с хроническими заболеваниями печени, достигая среди них частоты 25–28%, что свидетельствует о взаимной связи этих заболеваний с ГЕ. ВГЕ может персистировать в организме до 6 мес, и, возможно, именно он причина декомпенсации хронических патологий печени [6].

Хантавирус (*Orthohantavirus*, *HTNV*), относящийся к роду *Orthohantavirus* (семейство *Hantaviridae*, порядок *Bunyavirales*), считается возбудителем геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС), которая лидирует по уровню заболеваемости среди природно-очаговых болезней в России [7]. Эндемичные районы для этого заболевания – Центральный, Приволжский и Уральский федеральные округа, природный резервуар – полевая мышь (*Apodemus agrarius*). Вдыхание аэрозольных экскрементов и контактная инфекция выступают основными путями передачи вируса человеку [8]. Хантавирус поражает эндотелиальные клетки кровеносных сосудов человека, что приводит к резкому увеличению проницаемости стенок капилляров и составляет основу патологических изменений при ГЛПС. Инфекционный процесс протекает в виде лихорадки с коллапсом кровообращения и гипотонией, кровоизлияниями, острым поражением почек [9]. Лабораторные маркеры острой стадии ГЛПС включают анемию, лейкоцитоз, тромбоцитопению, повышенные ферменты печени и креатинин сыворотки крови (почечную дисфункцию), протеинурию и гематурию. Острая тромбоцитопения – важный

симптом ГЛПС, сохраняющийся дольше других патологических изменений. При благоприятном исходе функции пораженных органов и систем постепенно восстанавливаются. Однако в связи с генерализованным поражением микроциркуляции и увеличением сосудистой проницаемости примерно у половины пациентов наблюдают тяжелое поражение почек, расстройства центральной нервной системы и нарушения функции легких [8].

Ниже представлен клинический случай микстинфекции ВГА, ВГЕ и ГЛПС, который привел к синдрому холестаза и острой печеночной недостаточности с исходом в цирроз.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Больная И., 39 лет, 06.05.2021 почувствовала нарастающую слабость, озноб, отсутствие аппетита, тяжесть в правом подреберье. Температура тела поднялась до 39 °С. Симптоматика нарастала и через 5 дней пациентку госпитализировали в одну из больниц г. Белгорода с жалобами на выраженную интоксикацию, иктеричность склер и кожи, темную мочу и ахоличный стул.

Данные эпиданамнеза: за месяц до описываемых событий, в апреле 2021 г., сын пациентки, проживающий с ней совместно, переболел лабораторно подтвержденным вирусным ГА. Условия проживания удовлетворительные. Пациентка не отрицала, что регулярно пьет некипяченую водопроводную воду, ест немытые сухофрукты на рынке, употребляет в пищу морепродукты.

В анамнезе – артериальная гипертензия 2 ст., ожирение II ст., хронический панкреатит.

Данные объективного осмотра поступления: общее состояние средней тяжести, сознание ясное. Кожные покровы и слизистые желтушные, склеры иктеричные. Живот мягкий, болезненный. При пальпации – болезненность в левом подреберье. Печень и селезенка не пальпируются. Стул оформлен. Моча темная, диурез снижен. На 4-й день нахождения в больнице появилась мелкопятнистая ярко-красная петехиальная сыпь на руках и ногах.

Для постановки диагноза были проведены инструментальные и лабораторные методы исследования.

Данные общего анализа крови на момент поступления (12.05.2021): повышение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), гемоглобина (до 153 г/л), моноцитоз. Уровень тромбоцитов, будучи при поступлении в пределах нормы, с течением времени снижался, и через 14 дней у пациентки развилась острая тромбоцитопения (76×10^9 л).

В биохимическом анализе крови – увеличение уровня билирубина за счет прямой фракции (213,3 мкмоль/л), повышение уровня печеночных трансаминаз (АЛТ – 2850 Ед/л, АСТ – 5532 Ед/л), гамма-глутамилтранспептидазы (160 Ед/л), С-реактивного белка (46,4 мг/л), снижение альбу-

мина крови до 20 г/л. Все показатели коагулограммы повышены, кроме протромбинового индекса, пониженного до 32%. Уровень маркера опухолевого роста альфа-фетопротеина повышен до 50,11 мМЕ/мл.

Показатели общего анализа мочи: незначительная протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, бактериурия, уробилина, высокая диастаза.

Бактериологический анализ позволил установить наличие *Enterococcus faecium* (10 тыс. КОЕ/мл).

На копрограмме – присутствие мышечных волокон и растительной клетчатки, указывающее на ферментативную недостаточность и нарушение билиарной системы.

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) были обнаружены гепатоспленомегалия, диффузные изменения паренхимы печени и поджелудочной железы. В желчном пузыре – конгломераты холестерина, билирубиновых камней.

При УЗИ почек наблюдались диффузные изменения паренхимы почек, увеличение обеих почек.

На следующий день после поступления (13.05.2021) в сыворотке крови методом **иммуноферментного анализа (ИФА)** были выявлены антигена класса М (IgM) к Хантавирусу.

Проведенная симптоматическая и патогенетическая терапия улучшения не вызвала. **Дифференциальная диагностика** с аутоиммунным гепатитом (ANA, AMA отрицательны) и лептоспирозом (анализ крови на лептоспироз (РМА) Еж1 1/40) позволила исключить эти заболевания. Высокий показатель альфа-фетопротеина дал возможность предположить острую форму вирусного гепатита. **25.05.2021 в сыворотке крови методом ИФА** были выявлены антигена класса М (IgM) к ВГЕ (anti-HEV IgG отрицательны) и положительные антигена класса IgM и IgG к ВГА. Антигена ханта-IgM были обнаружены дважды с разницей в 10 дней.

На основании клинко-лабораторных данных был сформулирован следующий диагноз «острый вирусный гепатит (микст) А и Е, желтушная форма, с синдромом холестаза, с исходом в цирроз печени, тяжелое течение. Осложнения: Портальная недостаточность: асцит, гепатоспленомегалия. Печеночная недостаточность: желтуха, гипоальбуминемия. Печеночная энцефалопатия, латентная фаза».

Пациентке была назначена патогенетическая терапия: инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами, переливание свежезамороженной плазмы крови, альбумин 20%, глюкокортикоиды, диуретики, антибиотики, гепатопротекторы. **Симптоматическая терапия** состояла из ингибиторов протонной помпы, ферментных препаратов, ингибиторов протеолиза, энтеросорбентов, слабительных с гиперосмотическим действием.

Для улучшения гемостаза был назначен препарат витамина К.

Первые две недели лечение не давало положительных результатов, состояние пациентки ухудшалось, появились признаки асцита. *Спустя месяц после начала заболевания (02.06.2021) по данным УЗИ ОБП и почек* отмечались выраженная гепатоспленомегалия, асцит, увеличение размеров поджелудочной железы, диффузные изменения паренхимы печени, поджелудочной железы, паренхимы почек. Тем не менее врачи придерживались выбранной тактики и *10.06.2021 на УЗИ ОБП и почек* наблюдалась положительная динамика: размеры селезенки и поджелудочной железы сократились, количество свободной жидкости в брюшной полости уменьшилось. *Пациентку выписали с достигнутым эффектом клинического улучшения.*

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из представленного клинического случая, очевидно, что подробный сбор эпидемиологического анамнеза является неотъемлемой частью лечебного процесса [8]. Несмотря на удовлетворительные жилищные условия, в семье больной все пили некипяченую водопроводную воду, ели немытые овощи и фрукты, вследствие чего ребенок заболел ГА («болезнью грязных рук» [3]) и заразил им мать. Сопутствующие хронические заболевания, такие как гипертоническая болезнь и ожирение, усугубили течение ГА у пациентки. Симптомы интоксикации нарастали, на 5-й день появились желтуха и ахоличный стул. При госпитализации в сыворотке крови были обнаружены антитела класса IgM и IgG к ВГА, что указывало на длительный инфекционный процесс, однако причины ухудшения состояния оставались не ясными.

В стационаре у пациентки появились новые симптомы — петехиальная сыпь, протеинурия, лейкоцитурия, эритроцитурия, уробилина, высокая диастаза. В сыворотке крови методом ИФА неоднократно выявлялись антитела IgM к Хантавирусу с нарастанием титра. Клиническая картина геморрагической лихорадки с почечным синдромом подтверждалась лабораторными методами. Установить, при каких обстоятельствах произошло инфицирование Хантавирусом, не представилось возможным, хотя следует отметить, что пик заболеваемости ГЛПС приходится на весенний-осенний период [9]. Дальнейшие поиски возможных причин ухудшения состояния позволили

исключить аутоиммунный гепатит и лептоспироз. Вместе с тем высокий уровень альфа-фетопротеина и двукратное выявление в сыворотке крови пациентки IgM к ВГЕ дали основания предположить острую форму ГЕ. Здесь нужно обратить внимание на то, что эффективность методов серодиагностики гепатита Е может варьировать в широких пределах и давать ложные положительные результаты, скажем, при параллельном инфицировании цитомегаловирусом или вирусом Эпштейна–Барр [10]. В таких случаях рекомендуется комбинированное использование различных методов, например сочетание ИФА с молекулярно-генетическими методами, такими, как полимеразная цепная реакция в реальном времени.

Тяжесть состояния пациентки определялась развитием ГА, который сопровождался стойким воспалением печеночной ткани, присоединением к текущему инфекционному процессу вирусов ГЕ и Ханта, сопутствующей соматической патологией; все это в итоге дало тяжелейшую клиническую картину поражения печени с исходом в цирроз.

Таким образом, при выявлении значительно ухудшения клинического состояния пациентов необходимо детально опрашивать на предмет возможных источников инфекции, всесторонне обследовать на маркеры вирусных гепатитов и других инфекций с синдромом желтухи, комбинируя различные методы диагностики, в связи с вероятностью развития микст-инфекции и необходимостью назначения своевременной адекватной комплексной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлено описание редкого варианта тяжелого течения микст-инфекции, вызванной ВГА, ВГЕ и Хантавирусом, у молодой женщины. Анализ клинического наблюдения свидетельствует о необходимости комплексного дифференциально-диагностического подхода к ведению пациентов, в том числе эпидемиологического. Сочетанная патология меняет течение заболевания на более тяжелое, что влечет за собой неблагоприятные исходы [9], а у пациентов молодого возраста с сопутствующей соматической патологией она может служить предпосылкой ранней смертности. Заболевание также имеет плохой прогноз в случае нередко диагностируемого поражения печени в виде лекарственного гепатита, либо при болезнях билиарной системы и поджелудочной железы, либо при сочетанных неинфекционных заболеваниях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 11 выпуск. Под ред. Покровского В.И., Тотоляна А.А. СПб.: ФБУН НИИЗМ имени Пастера. 2018; 112 с. [Viral hepatitis in the Russian Federation. Analytical review. 11 issue. Ed. by Pokrovsky V.I., Totolyan A.A. Saint Petersburg: Saint Petersburg Pasteur Institute. 2018; 112 pp. (In Russ.). УДК 616.36-002.]
2. Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., Поляков А.Д. с соавт. Вирусный гепатит Е. Современный взгляд на проблему. Медицина экстремальных ситуаций. 2018; 20(3): 293–299. [Malinnikova E.Yu., Kuregyan K.K., Polyakov A.D., Amon E.P., Mikhailov M.I. Viral

- hepatitis E. A modern view of the problem. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy = Medicine of Extreme Situations*. 2018; 20(3): 293–299 [In Russ.]. EDN: YBKINF.
3. Кареткина Г.Н. Вирусный гепатит А в прошлом, настоящем и будущем. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2014; (3): 38–48. [Karetkina G.N. Viral hepatitis A: Past, present and future. *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2014; (3): 38–48 [In Russ.]. EDN: TDOXTB.
 4. Гаврилов А.В., Марунич Н.А., Матеишен Р.С. Вирусные гепатиты. Учебное пособие. Благовещенск: ФГБОУ ВО Амурская государственная медицинская академия. 2017; 75 с. [Gavrilov A.V., Marunich N.A., Mateishen R.S. *Viral hepatitis. Tutorial*. Blagoveshchensk: Amur State Medical Academy. 2017; 75 pp. [In Russ.]. УДК 116.36. - 002 - 08.
 5. Якимчук К.С., Малинникова Е.Ю., Поleshчук В.Ф., Михайлов М.И. Роль вирусов гепатита А и Е в развитии аутоиммунных заболеваний. *Вопросы вирусологии*. 2011; 56(4): 27–29. [Yakimchuk K.S., Malinnikova E.Yu., Poleshchuk V.F., Mikhailov M.I. The role of hepatitis A and E viruses in the development of autoimmune diseases. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*. 2011; 56(4): 27–29 [In Russ.]. EDN: ODSMCP.
 6. Малинникова Е.Ю. Особенности гепатита Е на современном этапе изучения энтеральных инфекций. *Инфекционные болезни*. 2014; 12(1): 59–65. [Malinnikova E.Yu. Specific features of hepatitis E at the current stage of the investigating enteric infections. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases*. 2014; 12(1): 59–65 [In Russ.]. EDN: SBZBEZ.
 7. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И. *Инфекционные болезни и эпидемиология*. Учебник. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2007; 816 с. [Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I. *Infectious diseases and epidemiology*. Textbook. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media. 2007; 816 pp. [In Russ.]. ISBN: 978-5-9704-0471-3.
 8. Ющук Н.Д. *Инфекционные болезни: национальное руководство*. Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.В. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 1104 с. [Yushchuk N.D. *Communicable diseases: National guides*. Ed. by Yushchuk N.D., Vengerov Yu.V. 2nd ed., revised. and additional. Moscow: GEOTAR-Media. 2018; 1104 pp. [In Russ.]. ISBN: 978-5-9704-4412-2.
 9. Валишин Д.А., Мурзабаева Р.Т., Мамон А.П. с соавт. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом: клиника, диагностика и лечение. Учебное пособие для врачей. Уфа: Издательство ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России. 2012; 51 с. [Valishin D.A., Murzabaeva R.T., Mamon A.P. et al. *Hemorrhagic fever with renal syndrome: Clinic, diagnosis and treatment*. Training manual for doctors. Ufa: Publishing house of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Healthcare and Social Development of Russia. 2012; 51 pp. [In Russ.]. УДК 616.9:616.61-002.151 (07).
 10. Fogeda M., de Ory F., Avellon A., Echevarria J.M. Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E. *J Clin Virol*. 2009; 45(3): 259–61. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2009.05.022>.

Поступила/Received: 20.11.2022

Принята в печать/Accepted: 20.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Маргарита Александровна Ширяева, ординатор 2-го года кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38. E-mail: r.schiryaeval@yandex.ru

Наталья Николаевна Лебедева, к.м.н., доцент кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, зав. учебной частью, врач высшей квалификационной категории. Адрес: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38. E-mail: lebedevanatalya@rocketmail.com

Александр Егорович Баранов, к.м.н., главный врач ОГБУЗ «Инфекционная клиническая больница им. Е.Н. Павловского», доцент кафедры инфекционных болезней лечебного факультета ФGAOY BO «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». Адрес: 308023, г. Белгород, ул. Садовая, д. 122

Алина Анатольевна Агаркова, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии ФGAOY BO «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», зам. главного врача по КЭР ОГБУЗ «Инфекционная клиническая больница им. Е.Н. Павловского». Адрес: 308023, г. Белгород, ул. Садовая, д. 122. E-mail: agarkova-31@mail.ru

Елена Юрьевна Малинникова, д.м.н., зав. кафедрой вирусологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125445, г. Москва, ул. Беломорская, д. 19/38. E-mail: virusrmapo@rambler.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Margarita A. Shiryayeva, 2nd year resident of the Department of virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125445, Moscow, 19/38 Belomorskaya Str. E-mail: r.schiryaeval@yandex.ru

Natalia N. Lebedeva, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125445, Moscow, 19/38 Belomorskaya Str. E-mail: lebedevanatalya@rocketmail.com

Alexander E. Baranov, PhD in Medical Sciences, chief physician of E.N. Pavlovsky Infectious Clinical Hospital, associate professor of the Department of infectious diseases of the Faculty of general medicine, Belgorod State National Research University. Address: 308023, Belgorod, 122 Sadovaya Str.

Alina A. Agarkova, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of hospital therapy, Belgorod State National Research University, deputy chief physician for clinical and expert work of E.N. Pavlovsky Infectious Clinical Hospital. Address: 308023, Belgorod, 122 Sadovaya Str. E-mail: agarkova-31@mail.ru

Elena Yu. Malinnikova, MD, head of the Department of virology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125445, Moscow, 19/38 Belomorskaya Str. E-mail: virusrmapo@rambler.ru

©В.В. Лялина, Э.А. Скрипниченко, С.В. Борисовская, Р.Н. Обьедков, И.Г. Никитин, 2023

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПОДАГРИЧЕСКОГО АРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ.

ЧАСТЬ 2: ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА, ПОЧЕК, ПЕЧЕНИ, А ТАКЖЕ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ, АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ И В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ*

В.В. ЛЯЛИНА¹, Э.А. СКРИПНИЧЕНКО^{1,2}, С.В. БОРИСОВСКАЯ^{1,2}, Р.Н. ОБЪЕДКОВ¹, И.Г. НИКИТИН¹

¹ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.М. Буянова Департамента здравоохранения г. Москвы»



Аннотация. Лечение острого подагрического артрита подразумевает использование противовоспалительных препаратов (НПВП, глюкокортикостероидов, колхицина), однако их применение у коморбидных пациентов может быть ограничено противопоказаниями или связано с риском значимых нежелательных эффектов. Во второй части статьи обсуждаются особенности лекарственной терапии подагрического приступа у пациентов с наиболее распространенными заболеваниями и состояниями.

Ключевые слова: подагрический приступ, нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды, колхицин, лечение подагры, коморбидность.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: В.В. Лялина, Э.А. Скрипниченко, С.В. Борисовская, Р.Н. Обьедков, И.Г. Никитин. Особенности лечения острого подагрического артрита у пациентов с сопутствующей патологией. Часть 2: ведение пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почек, печени, а также на фоне беременности, антикоагулянтной терапии и в периоперационном периоде. Терапия. 2023; 9(2): 90–98.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.90-98>

*Часть 1 – «Терапия», 2023, №1, стр. 100–107.

PECULIARITIES OF ACUTE GOUTY ARTHRITIS TREATMENT IN PATIENTS WITH CONCOMITANT PATHOLOGY.

PART 2: MANAGEMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR, GASTROINTESTINAL, RENAL, LIVER DISEASES, PREGNANCY, ALSO HAVING ANTICOAGULANT THERAPY AND PATIENTS IN PERIOPERATIVE PERIOD*

LYALINA V.V.¹, SKRIPNICHENKO E.A.^{1,2}, BORISOVSKAYA S.V.^{1,2}, OBYEDKOV R.N.¹, NIKITIN I.G.¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

²V.M. Buyanov City Clinical Hospital of the Department of Healthcare of Moscow

Abstract. Treatment of acute gouty arthritis involves the use of anti-inflammatory medicines (NSAIDs, glucocorticosteroids, colchicine), but their use in comorbid patients may be limited by contraindications or associated with risk of significant adverse effects. The second part of the article discusses the features of drug therapy for gouty attacks in patients with the most common diseases and clinical conditions.

Key words: gout attack, non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticosteroids, colchicine, gout treatment, comorbidity.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Lyalina V.V., Skripnichenko E.A., Borisovskaya S.V., Obyedkov R.N., Nikitin I.G. Peculiarities of acute gouty arthritis treatment in patients with concomitant pathology. Part 2: management of patients with cardiovascular, gastrointestinal, renal, liver diseases, pregnancy, also having anticoagulant therapy and patients in perioperative period. Therapy. 2023; 9(2): 90–98.
Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.90-98>

*Part 1 – Therapy, 2023, №1, pp. 100–107.

ВВЕДЕНИЕ

Для лечения острого подагрического артрита (ПА) применяют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), глюкокортикостероиды (ГКС) и колхицин. Эти противовоспалительные средства (ПВС) в большинстве случаев позволяют быстро и безопасно купировать явления артрита и болевого синдрома. Однако в определенных ситуациях даже кратковременное применение ПВС может привести к развитию значимых, и даже угрожающих нежелательных явлений, в том числе к дестабилизации коморбидных состояний. В связи с этим решение такой, казалась бы, простой задачи, как купирование острого ПА, у значительного числа пациентов требует тщательного анализа возможных рисков и мониторинга осложнений. В этом материале мы обсудим особенности лечения ПА у пациентов с наиболее распространенными заболеваниями и состояниями.

ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ ЖЕЛУДКА

У пациентов с язвенной болезнью желудка (ЯБЖ) для лечения острого ПА возможно применение отдельных НПВП, а в некоторых случаях – ГКС.

НПВП характеризуются высокой частотой нежелательных явлений со стороны ЖКТ, обусловленных подавлением ЦОГ-1-зависимого синтеза защитных простагландинов слизистых оболочек. Этот эффект реализуется в виде эрозивно-язвенных поражений, которые, в свою очередь, могут приводить к желудочно-кишечным кровотечениям [1]. При этом известно, что эрозивно-язвенное поражение у значительного числа пациентов развивается довольно быстро, уже через несколько дней приема НПВП [2]. В связи с этим использование НПВП у больных с обострением ЯБЖ противопоказано, а в случаях ЯБЖ в анамнезе – ограничено, но не исключено.

Пациенты с язвенным анамнезом входят в группу высокого риска НПВП-ассоциированных ЖКТ-осложнений. При необходимости назначения этого класса лекарственных средств им рекомендованы целекоксиб или эторикоксиб в сочетании

с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Строго говоря, другие НПВП для этой категории пациентов не рекомендованы, но в целом препаратами с хорошим профилем ЖКТ-безопасности, помимо указанных коксибов, считаются ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид. В качестве профилактики ЖКТ-осложнений рекомендуется одновременное назначение ИПП, в частности пантопразола как препарата с минимальным риском лекарственных взаимодействий. Также рекомендовано учитывать факторы риска НПВП-ассоциированных ЖКТ-осложнений. К ним, кроме язвенного анамнеза, относят прием низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК) и/или антикоагулянтов, возраст старше 65 лет, диспепсию, курение, применение ГКС, инфицированность *H. pylori* [1].

Для лечения ПА, возникшего на фоне обострения ЯБЖ, **возможно использование ГКС**. Было показано, что у пациентов с язвенным кровотечением и острым ПА применение метилпреднизолона более эффективно, чем прием целекоксиба, а также безопасно при условии адекватного эндоскопического гемостаза и использования ИПП [3].

В действующей инструкции по применению колхицина не содержится прямых указаний относительно его применения у пациентов с ЯБЖ. Однако, учитывая хорошо известное ulcerогенное действие этого препарата, его использование при ЯБЖ можно, по-видимому, считать противопоказанным [4].

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

При назначении НПВП больным артериальной гипертензией (АГ) необходимо помнить о риске дестабилизации артериального давления (АД) вследствие ряда НПВП-ассоциированных изменений. В частности, на фоне приема НПВП возможно развитие «эффекта ускользания» – снижения гипотензивного эффекта бета-адреноблокаторов, ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина [5], но не блокаторов медленных кальциевых каналов [6] и агонистов имидазолиновых рецепторов [7]. Наряду с этим к дестабилизации АД могут приводить задержка натрия, воды и гиперкалиемия, которые также

относятся к нежелательным эффектам НПВП [8]. В то же время дестабилизация АД на фоне их приема не является неизбежным осложнением. Известно, что на фоне длительной НПВП-терапии дестабилизация АД развивается у 5–7% пациентов [9]; в отношении же краткосрочного приема НПВП этот аспект не исследован.

Дестабилизирующее влияние НПВП на АД может развиваться очень быстро, в первые же дни применения препарата [10]. Факторы риска дестабилизации, помимо уже имеющейся АГ [6], включают недостаточный контроль АД, пожилой возраст, сахарный диабет 2-го типа и хронические болезни почек [10].

Препаратами, в наименьшей степени способствующими дестабилизации АД, считаются napроксен и целекоксиб [1].

Необходимо также помнить, что боль сама по себе выступает мощным фактором дестабилизации АД и резкого увеличения связанных с этим сердечно-сосудистых рисков. В связи с этим вопрос скорейшего купирования острого ПА у пациента с АГ приобретает особое значение.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

НПВП не рекомендованы в качестве средств первой линии для лечения ПА у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Это связано с рядом неблагоприятных эффектов НПВП, способствующих дестабилизации этого заболевания. Среди них задержка воды, натрия и калия, приводящие к нарастанию отеков, повышение АД, увеличение постнагрузки и др. [1, 11].

Развитие декомпенсации ХСН на фоне длительного приема НПВП считают редким осложнением [1, 11], в отношении же краткосрочного приема препаратов этой группы соответствующих доказательных данных нет.

Тем не менее известно, что наибольший риск декомпенсации связан с применением высоких доз НПВП, в том числе неселективных [1]. Кроме того, необходимо учитывать лекарственные взаимодействия НПВП с фуросемидом и ингибиторами АПФ, также ограничивающие их назначение при сердечной недостаточности [11].

Как наиболее безопасные НПВП у пациентов с ХСН рассматриваются napроксен и целекоксиб [1].

В контексте сердечно-сосудистой патологии необходимо учитывать и протромботические эффекты, свойственные всем НПВП и обуславливающие риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных катастроф. Результаты многомесячных наблюдений свидетельствуют, что частота тромботических осложнений довольно

высокая — они развиваются у 1–2% пациентов [1]. В отношении кратковременного приема НПВП таких сведений нет, хотя очевидно, что и краткосрочное их назначение нельзя считать безопасным.

В целом выбор НПВП пациентам с сердечно-сосудистой патологией осуществляется исходя из уровня сердечно-сосудистого риска. Наиболее благоприятными в этом плане считаются napроксен и целебрекс, которыми выбор НПВП для этой категории пациентов ограничен. Пациентам с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском возможно также назначение ибупрофена в малых дозах (не более 1200 мг/сут). Пациентам с очень высоким сердечно-сосудистым риском назначение НПВП не рекомендовано, однако в особых случаях допускается краткосрочное применение napроксена в минимально эффективной дозе [1].

Колхицин противопоказан пациентам со значительной патологией сердечно-сосудистой системы в связи с такими нежелательными эффектами, как вазоконстрикция, потенцирование симпатомиметиков, усиление центральных вазомоторных реакций [12]. Однако в последнее время место колхицина в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ и ХСН, пересматривается [13].

Использование ГКС (системно или внутрисуставно) у пациентов с ХСН считается более безопасным, чем НПВП и колхицина [11]. При этом рекомендованы ГКС с минимальной (или не обладающие) минералокортикоидной активностью — метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК

Тонус почечных артериол, а также экскреция натрия и воды в канальцах регулируются почечными простагландинами. НПВП подавляют их синтез, что запускает активацию множества вазоконстрикторных механизмов. У пациентов с исходно сниженной почечной перфузией это может привести к острому почечному повреждению (ОПП). Такое осложнение является полностью обратимым при условии незамедлительной отмены НПВП [1, 14]. К факторам риска преренального ОПП относятся АГ, ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП), пожилой возраст, цирроз печени с асцитом, а также прием диуретиков, ингибиторов АПФ и ряда других лекарственных средств [15, 16]. Однако развитие этого осложнения возможно и в отсутствии предрасполагающих факторов [17].

Возможны и другие НПВП-ассоциированные почечные осложнения: острый канальцевый некроз, папиллярный некроз, интерстициаль-

ный нефрит, задержка натрия и воды и др. [1]. Потенциальная нефротоксичность свойственна всем НПВП [17]. Известно, что нефротоксические реакции отмечаются у 1–4% пациентов, однако эти данные относятся к длительному приему этой группы препаратов [15, 16].

При выборе НПВП для пациента с ХБП следует учитывать рекомендации KDIGO от 2012 г. [18]. В частности, пациентам со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м² рекомендовано избегать их назначения. При СКФ <60 мл/мин/1,73 м² нежелателен длительный прием НПВП, а также необходима их отмена в случае сопутствующих заболеваний, повышающих риск ОПП. Кроме того, не рекомендуется применять НПВП у пациентов, получающих ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и препараты лития.

Назначение колхицина пациентам с ХБП не рекомендовано в связи с повышенным риском токсических эффектов [19, 20]. Препарат абсолютно противопоказан при снижении СКФ <10 мл/мин/1,73 м² и относительно противопоказан при СКФ <50 мл/мин/1,73 м². Таким образом, применение колхицина у пациентов со значительным снижением почечной функции в принципе возможно, но должно быть обосновано крайней необходимостью. Для купирования острого ПА у пациентов с СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м² допускается прием 1,2 мг колхицина и еще 0,6 мг через час. При СКФ 10–30 мл/мин/1,73 м² допускается такая же схема применения, но повторное использование препарата возможно только через 2 нед [21]. Помимо этого, важно помнить о возможности обратимой нейромышечной токсичности у пациентов с ХБП на фоне терапии колхицином, особенно при сопутствующем приеме циклоспорина [20].

У большинства пациентов с хронической почечной недостаточностью кратковременное использование ГКС считается более безопасным по сравнению с другими ПВС [11]. Возможно как системное, так и внутрисуставное введение этих препаратов. Коррекция дозы ГКС при хронической почечной недостаточности не требуется [22].

ТЕРМИНАЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ, ПАЦИЕНТЫ НА ДИАЛИЗЕ

Для лечения острого ПА у пациентов, находящихся на диализе, рекомендовано использование ГКС (внутрисуставно или системно) [19].

Пациентам на гемодиализе в случае умеренной выраженности артрита допускается назна-

чение короткого курса НПВП в минимальных эффективных дозах. При этом необходимо помнить, что на фоне гемодиализа одновременное использование антикоагулянтов и НПВП повышает риск развития кровотечений и ЖКТ-осложнений [19].

Предпочтительно использование у диализных пациентов НПВП с периодом полувыведения не более 12 ч, селективных НПВП, кроме того, следует выдерживать интервал между дозами не менее 6 ч. На весь период приема этого класса лекарственных средств диализному пациенту необходимо отменить блокаторы РААС и диуретики, а также проводить ежедневный контроль с целью своевременного выявления признаков перегрузки объемом [23].

У пациентов, находящихся на перитонеальном диализе, следует избегать применения НПВП из-за риска ухудшения функции почек. Любое их использование в этом случае должно быть согласовано с лечащим нефрологом [19].

Применение колхицина у пациентов с подагрой, находящихся на гемодиализе, не рекомендовано, поскольку этот препарат в процессе диализа не удаляется, и, следовательно, возникает повышенный риск развития его токсических эффектов [19]. Допускается однократный прием 0,6 мг колхицина, но повторный его прием возможен не ранее чем через 2 нед [21].

ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Гепатотоксичность характерна для всего класса НПВП, однако тяжелые реакции (выраженный холестаз или острая печеночная недостаточность) развиваются крайне редко [1]. Риск гепатотоксических осложнений повышен у лиц пожилого возраста, имеющих предрасполагающие заболевания печени и принимающих другие гепатотоксические средства и алкоголь. Наиболее безопасными в отношении печени считаются мелоксикам, целекоксиб и эторикокисиб [1].

Гепатотоксические эффекты колхицина описаны при его применении в сверхвысоких дозах (14–90 мг/сут), а также в единичных случаях в дозировках 2,4–4 мг/сут. Низкие дозы (до 1 мг/сут) считаются безопасными для печени даже при длительном приеме этого препарата. Противопоказанием к применению колхицина служит печеночная недостаточность в связи с нарушением его печеночного метаболизма и повышением риска других токсических эффектов [24].

Гепатотоксические эффекты ГКС реализуются при длительном применении высоких доз, а также при краткосрочном применении высоких и сверхвысоких дозировок, вводимых внутривенно [25]. В то же время купирование острого

ПА подразумевает кратковременное применение средних доз, а также внутрисуставное введение ГК [26]. Сообщений о нежелательности такого лечения у пациентов с сопутствующей патологией печени в доступных литературных источниках не представлено.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Применение НПВП и колхицина при сахарном диабете ограничено в связи со снижением почечной функции, а использование ГКС несет риск гипергликемии. Однако именно назначение ГКС считают более предпочтительным способом купирования острого ПА у пациентов с сахарным диабетом, поскольку кратковременная гипергликемия неопасна и может быть быстро компенсирована [11].

ПАЦИЕНТЫ, ПОЛУЧАЮЩИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКУЮ ТЕРАПИЮ

Неселективные НПВП обладают антитромботическими свойствами, обусловленными блокадой ЦОГ-1 и снижением синтеза тромбоксана А₂. Этим объясняется повышение риска кровотечений на фоне приема НПВП. [27] Кроме того, комбинация НПВП с низкими дозами АСК и другими антитромботическими средствами приводит к резкому повышению риска кровотечений, в частности желудочно-кишечных. Селективные НПВП в этом смысле более безопасны; при необходимости совместного назначения низких доз АСК и НПВП предпочтителен целекоксиб [28].

Пациентам, получающим антикоагулянты, для лечения острого ПА рекомендован колхицин, поскольку он не имеет эффекта на коагуляцию. Другим вариантом может быть назначение ГКС. В случае поражения 1–2 суставов рекомендовано их внутрисуставное введение, при этом для профилактики гемартроза необходимо использовать иглу 22G; отменять или корректировать дозу антикоагулянта в связи с инъекцией не требуется. Системное применение ГКС назначается при полиартикулярном поражении, а также невозможности выполнить внутрисуставную инъекцию [19, 20].

В случае если применение ГКС или колхицина у этой категории больных по каким-либо причинам невозможно, рекомендуется назначение целекоксиба, для которого, в отличие от неселективных НПВП, характерно отсутствие антитромбоцитарного эффекта [19]. Поскольку целекоксиб не блокирует ЦОГ-1, он считается наиболее безопасным препаратом выбора при необходимости сочетания НПВП с низкими дозами АСК [28].

Назначение короткодействующего ингибитора интерлейкина 1 возможно у пациентов, получающих антикоагулянты и имеющих противопоказания к применению других ПВС [26].

Отдельно отметим, что в последние несколько лет обсуждается возможность развития острого ПА на фоне лечения прямым оральным антикоагулянтом дабигатраном этексилатом. Однако в настоящее время данных, подтверждающих связь приема этого препарата с возникновением приступов подагры, недостаточно [30].

БЕРЕМЕННОСТЬ И ЛАКТАЦИЯ

У женщин детородного возраста гиперурикемия и соответственно подагрические приступы встречаются крайне редко в силу урикозурического действия эстрогенов [31]. Поэтому при возникновении ярко-воспалительного артрита у беременных и кормящих необходимо прежде всего исключить инфекционное поражение [19].

В качестве препарата первой линии для лечения острого ПА у беременных и кормящих рекомендуют ГКС (при условии контроля АД и гликемии) [19]. В первом и втором триместрах беременности (до 30 нед) возможно назначение некоторых НПВП – диклофенака, напроксена, кетопрофена, ибупрофена [27, 32]. В третьем триместре применение НПВП противопоказано из-за риска преждевременного закрытия артериального протока [33].

В период лактации для купирования острого ПА предпочтительно назначение ибупрофена, поскольку он выделяется в грудное молоко в незначительных количествах [19, 27, 34].

Колхицин обладает тератогенным действием, а также секретируется в грудное молоко, в связи с этим он противопоказан на любом сроке беременности и во время лактации [19]. Однако в последнее время появляются данные о безопасности его применения у беременных [35].

При необходимости профилактики рецидивирующих приступов ПА у беременных и кормящих рекомендован ежедневный прием малых доз ГКС [19].

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД

Острый ПА нередко развивается в послеоперационном (п/о) периоде [36], что обусловлено воздействием ряда предрасполагающих факторов:

- развитием метаболического ацидоза вследствие интраоперационной кровопотери [37];
- резким снижением урикемии из-за длительного п/о голодания и/или ограниченного

питания (в том числе парентерального), особенно после операций на ЖКТ [36];

- резким снижением урикемии, обусловленным повышенной секрецией уратов с мочой (снижение канальцевой реабсорбции вследствие воздействия декстрозы, содержащейся в растворах для внутривенного введения) [36].

П/о подагрический приступ может возникать как у больных подагрой, так и впервые, у лиц с ранее бессимптомной гиперурикемией [38]. Как правило, приступ развивается через 4–5 дней после операции и поражает суставы нижних конечностей, чаще коленный и суставы стопы. Риск развития приступа наиболее высок у пациентов с предоперационной гиперурикемией выше 540 мкмоль/л, а также в случае резкого снижения концентрации мочевой кислоты на 120 мкмоль/л и более [36, 37].

Ведение пациента с п/о приступом основывается на общих теоретических данных и результатах немногочисленных исследований. Клинических рекомендаций по этому вопросу не разработано.

Выбор препарата для купирования приступа осуществляется исходя из коморбидного фона п/о пациента [38]. Необходимо также учитывать тип перенесенной операции. В частности, у пациентов с ограничениями питания после хирургических вмешательств на ЖКТ, а также у всех больных, которые на момент развития приступа находятся на парентеральном питании, целесообразно применение внутрисуставного введения ГКС [38]. Наряду с этим, важно учитывать общие особенности, связанные с недавно перенесенным хирургическим вмешательством, а именно риск п/о кровотечения, инфекционных осложнений и замедленного заживления ран. Например, при решении вопроса о назначении НПВП необходимо помнить о повышенном риске кровотечений в п/о периоде, особенно у пациентов, получающих антикоагулянты. В связи с этим рекомендуется назначение или короткодействующих НПВП, или НПВП с минимальной ингибирующей активностью в отношении тромбоцитов [39].

Длительное использование ГКС повышает риск инфекционных осложнений и может способствовать замедлению заживления раны. Поэтому у пациентов, находящихся на длительном дооперационном приеме ГКС, проблема их использования в п/о периоде занимает особое место, что отражено в рекомендациях по периоперационному применению фармпрепаратов. В то же время вопросы кратковременного п/о применения ГКС (в том числе для лечения острого ПА) не рассматриваются. Это касается как внутрисуставных инъекций,

так и других способов введения этих препаратов [40–42]. Тем не менее очевидно, что даже кратковременное назначение ГКС в этом случае должно обсуждаться с особым вниманием, поскольку применяемый в обычных условиях курс (до 10–14 дней) в п/о периоде совпадает по времени с наиболее критичным периодом заживления раны и ранних инфекционных осложнений.

Таким образом, при рассмотрении вопроса о п/о применении ГКС необходимо учитывать не только коморбидный фон пациента, но и характеристики раны и индивидуальные п/о риски. Помимо этого, целесообразно соотноситься с опытом лечения прежних приступов: применялись ли ранее ГКС, удавалось ли быстро купировать приступ с помощью их малых доз [41].

Возможность применения колхицина для купирования приступа ПА в п/о периоде следует оценивать исходя из особенностей конкретного случая [42].

Принимая во внимание высокий риск п/о инфекционных осложнений, важно помнить о возможности развития инфекционного артрита, имитирующего острый ПА. Для их дифференциальной диагностики проводится пункция пораженного сустава [40].

Основной мерой профилактики п/о подагрического приступа служит заблаговременная нормализация урикемии. Подбор дозы гипоурикемических препаратов (аллопуринола, фебуксостата) в обычных условиях занимает 2–3 мес, в течение которых проводится плавное снижение сывороточного уровня мочевой кислоты до целевых показателей (300–360 мкмоль/л) [26, 43]. Назначение гипоурикемических средств перед операцией для быстрого снижения уровня мочевой кислоты не рекомендовано, так как оно почти неизбежно приведет к развитию острого ПА. Гипоурикемические препараты не требуют отмены в периоперационном периоде [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на то что лечение острого ПА хорошо разработано, оно может быть затруднительным у пациентов с определенными сопутствующими состояниями. Перед началом лечения необходимо проанализировать возможные ограничения у конкретного пациента, а также учесть потенциальные лекарственные взаимодействия.

Суммарные рекомендации по лечению острого приступа подагры и базисному лечению с учетом сопутствующей патологии обобщены в *таблице*. Примерный алгоритм ведения острого ПА приведен на *рисунке*.

Таблица. Суммарные рекомендации по терапии острого подагрического артрита на фоне сопутствующих заболеваний*

Сопутствующие заболевания	Рекомендуемые препараты
Подагра изолированно	<ul style="list-style-type: none"> • НПВП (+ ИПП), или • Ингибиторы ЦОГ-2, или • ГКС (перорально, внутримышечно, внутрисуставно), или • Колхицин**
Почечная недостаточность	<ul style="list-style-type: none"> • Оценить клиренс креатинина, особенно у пожилых. • НПВП нежелательно, ГКС безопаснее. • Колхицин** (в уменьшенной дозе)
Печеночная недостаточность	<ul style="list-style-type: none"> • Мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб. • Колхицин. • ГКС с осторожностью у пациентов с вирусным гепатитом
Сахарный диабет	<ul style="list-style-type: none"> • НПВП. • ГКС (преднизолон) с осторожностью. • Колхицин**
Заболевания ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> • НПВП с осторожностью (использовать сочетания НПВП с ИПП и/или селективные ингибиторы ЦОГ-2). • Рассмотреть возможность использования низких доз преднизолона. • Колхицин* (низкие дозы) с осторожностью
Кардиоваскулярные заболевания	<ul style="list-style-type: none"> • НПВП с осторожностью: предпочтителен напроксен, избегать сочетания НПВП с варфарином. • Колхицин**; с особой осторожностью при совместном применении со статинами (контроль КФК), верапамилом, дилтиаземом. • Не использовать диуретики, если возможна альтернативная терапия

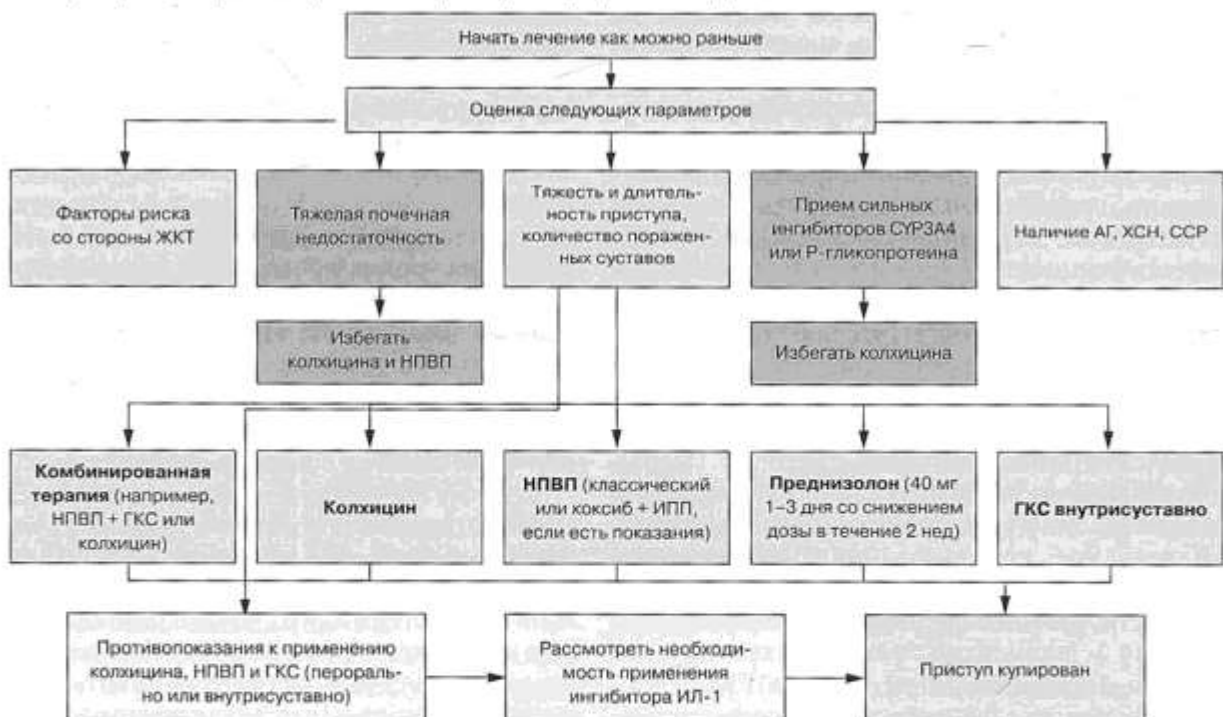
Примечание: * – адаптировано (с изменениями) из [45]; ** – при назначении колхицина необходимо учитывать лекарственные взаимодействия.

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ИПП – ингибиторы протонной помпы;

ЦОГ – циклооксигеназа; ГКС – глюкокортикостероиды;

КФК – креатинкиназа.

Рис. Примерный алгоритм выбора лечения при остром подагрическом артрите*



Примечание: * – адаптировано из [18] с изменениями.
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; АГ – артериальная гипертензия;
ХСН – хроническая сердечная недостаточность;
ССР – сердечно-сосудистый риск; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ГКС – глюкокортикостероиды;
ИПП – ингибиторы протонной помпы; ИЛ-1 – интерлейкин 1.

- Обучение пациента (диета, физические нагрузки, исключение вредных привычек).
- Рассмотреть необходимость начала уратснижающей терапии

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. с соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(S1): 1–29. [Karateev A. E., Nasonov E. L., Ivashkin V. T. et al. Rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology. 2018; 56(S1): 1–29 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>. EDN: PCPKRR.
2. Simon L.S., Lanza F.L., Lipsky P.E. et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor: Efficacy and safety in two placebo-controlled trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1591–602. [https://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(199809\)41:9<1591::AID-ART9>3.0.CO;2-J](https://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(199809)41:9<1591::AID-ART9>3.0.CO;2-J).
3. Xu Z., Zhang R., Zhang D. et al. Peptic ulcer hemorrhage combined with acute gout: Analyses of treatment in 136 cases. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(4): 6193–99.
4. Haschek and Rousseaux's handbook of toxicologic pathology. Ed. by Haschek W.M., Rousseaux C.G., Wallig M.A. Academic Press. 2013; 3054 pp. <https://dx.doi.org/10.1016/C2010-1-67850-9>. ISBN: 978-0-12-415759-0.
5. Villa J., Cano A., Franco D. et al. Relevancia clínica de las interacciones medicamentosas entre antiinflamatorios no esteroideos y antihipertensivos. *Atencion Primaria.* 2014; 46(9): 464–74. [Villa J., Cano A., Franco D. et al. Clinical relevance of drug interactions between nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and antihypertensives. *Atencion Primaria = Primary Care.* 2014; 46(9): 464–74 [In Spanish]]. <https://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.11.010>.
6. Krum H., Swergold G., Curtis S.P. et al. Factors associated with blood pressure changes in patients receiving diclofenac or etoricoxib: Results from the MEDAL study. *J Hypertens.* 2009; 27(4): 886–93. <https://dx.doi.org/10.1097/HJH.0b013e328325d831>.
7. Остроумова О.Д., Куликова М.И. Лекарственно-индуцированная артериальная гипертензия. Системные гипертензии. 2019; 16(2): 32–41. [Ostroumova O.D., Kulikova M.I. Drug-induced arterial hypertension. *Sistemnyye gipertenzii = Systemic Hypertension.* 2019; 16(2): 32–41 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/2075082X.2019.2.180164>. EDN: YBOMKF.
8. Lovell A.R., Ernst M.E. Drug-induced hypertension: Focus on mechanisms and management. *Curr Hypertens Rep.* 2017; 19(5): 39. <https://dx.doi.org/10.1007/s11906-017-0736-z>.
9. Cannon C.P., Curtis S.P., FitzGerald G.A. et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: A randomised comparison. *Lancet.* 2006; 368(9549): 1771–81. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69666-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69666-9).
10. Каратеев А.Е. Дестабилизация артериальной гипертензии как осложнение терапии нестероидными противовоспалительными препаратами: значение проблемы. Современная ревматология. 2018; 12(2): 64–72. [Karateev A.E. Destabilized hypertension as a complication of therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: The importance of the problem. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018; 12(2): 64–72 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-64-72>. EDN: XPPNNR.
11. Stamp L.K., Chapman P.T. Gout and its comorbidities: Implications for therapy. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52(1): 34–44. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kes211>.
12. Spieker L.E., Ruschitzka F.T., Luscher T.F., Noll G. The management of hyperuricemia and gout in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2002; 4(4): 403–10. [https://dx.doi.org/10.1016/s1388-9842\(02\)00086-7](https://dx.doi.org/10.1016/s1388-9842(02)00086-7).
13. Ватулин Н.Т., Смирнова А.С., Целикова Е.О. Новые возможности в терапии сердечно-сосудистой патологии с использованием колхицина. Архив внутренней медицины. 2016; 6(3): 19–24. [Vatulin N.T., Smirnova A.S., Tselikova E.O. New possibilities in the treatment of cardiovascular pathology using colchicine. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = The Russian Archives of Internal Medicine.* 2016; 6(3): 19–24 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.20514/2226-6704-2016-6-3-19-24>. EDN: VZTUHR.
14. Lucas G.N.C., Leitao A.C.C., Alencar R.L. et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019; 41(1): 124–30. <https://dx.doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107>.
15. Harirforoosh S., Asghar W., Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci.* 2013; 16(5): 821–47. <https://dx.doi.org/10.18433/j3vw2f>.
16. Harirforoosh S., Jamali F. Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009; 8(6): 669–81. <https://dx.doi.org/10.1517/14740330903311023>.
17. Ejaz P., Bhojani K., Joshi V.R. NSAIDs and kidney. *J Assoc Physicians India.* 2004; 52: 632–40.
18. Andrassy K.M. Comments on «KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease». *Kidney Int.* 2013; 84(3): 622–23. <https://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.243>.
19. UpToDate. Gaffo A.L. Treatment of gout flares. 2022. URL: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-gout-flares> [date of access – 01.03.2023].
20. Bardin T., Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: An update on prevalence and treatment options. *BMC Med.* 2017; 15(1): 123. <https://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0890-9>.
21. Фингер Д.Р. Гипоурикемические средства и колхицин. В кн.: Секреты ревматологии. Под ред. Стерлинга Дж. Уэста; пер. с англ. под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; с. 683–690. [Finger D.R. Hypouricemic drugs and colchicine. In: *Rheumatology secrets.* Ed. by Sterling J. West; translation from English, ed. by O.M. Lesniak. Moscow: GEOTAR-Media. 2018; pp. 683–690 [In Russ.]]. ISBN: 978-5-9704-4508-2.
22. Стречунский Л. С., Козлов С. Н. Глюкокортикоидные препараты. Методическое пособие. Смоленск: Смоленская государственная медицинская академия. 1997; 63(1) с. [Strachunsky L.S., Kozlov S.N. Glucocorticoids. Smolensk: Smolensk State Medical Academy. 1997; 63(1) pp. [In Russ.]]. ISBN: 5-86239-006-5
23. Прилепская О.А., Дурова М.В., Лебедев И.А. Особенности медикаментозной терапии болевого синдрома у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию хронического гемодиализом. Медицинский алфавит. 2017; 1(2): 9–12. [Prilepskaya O.A., Durova M.V., Lebedev I.A. Features of drug therapy of pain syndrome in patients with terminal renal failure receiving chronic hemodialysis therapy. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet.* 2017; 1(2): 9–12 [In Russ.]]. EDN: YSLUYH.
24. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Colchicine. 2012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548068/> [date of access – 01.03.2023].
25. LiverTox: Clinical and research information on drug-induced liver injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Corticosteroids [Updated 2021 May 7]. 2012. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548400/?rep> [date of access – 01.03.2023].
26. Клинические рекомендации. Подагра. Ассоциация ревматологов России. 2018. ID: 251. Доступ: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii/> [дата обращения – 01.01.2023]. [Clinical guidelines. Gout. Association of Rheumatologists of Russia. 2018. ID: 251. URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-podagra-utv-minzdravom-rossii/> [date of access – 01.03.2023].
27. Ушкалова Е.А., Зырянов С.К., Переверзев А.П. Клиническая фармакология нестероидных противовоспалительных средств. Учебное пособие. М.: МИА. 2018; 368 с. [Ushkalova E.A., Zyryanov S.K., Pereverzev A.P. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs. Tutorial. Moscow: MIA. 2018; 368 pp. [In Russ.]]. ISBN: 978-5-6040008-3-0.
28. Reed G.W., Abdallah M.S., Shao M. et al. Effect of aspirin coadministration on the safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(16): 1741–51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.036>.
29. Roberts W. N. Joint aspiration or injection in adults: Technique and indications. 2019. URL: <https://www.uptodate.com/contents/joint->

- aspiration-or-injection-in-adults-technique-and-indications [date of access – 01.03.2023].
30. Medsafe: New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority. Dabigatran and gout or gout-like symptoms. 2018. URL: <https://www.medsafe.govt.nz/safety/ews/2018/DabigatranAndGout.asp> [date of access – 01.03.2023].
 31. Hak A.E., Curhan G.C., Grodstein F., Choi H.K. Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(7): 1305–9. <https://dx.doi.org/10.1136/ard.2009.109884>.
 32. Ушкалова Е., Ткачева О., Чухарева Н., Бевз А. Безопасность НПВС и ненаркотических анальгетиков в период беременности и лактации. *Врач.* 2010; (8): 10–12. [Ushkalova E., Tkacheva O., Chukhareva N., Bevs A. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and nonnarcotic analgesics during pregnancy and lactation. *Vrach = The Doctor.* 2010; (8): 10–12 (In Russ.). EDN: MWJRRH.
 33. Koren G., Florescu A., Costei A.M. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: A meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(5): 824–29. <https://dx.doi.org/10.1345/aph.1G428>.
 34. Rigourd V., De Villepin B., Amiroche A. et al. Ibuprofen concentrations in human mature milk – First data about pharmacokinetics study in breast milk with AOR-10127 «Antalait» study. *Ther Drug Monit.* 2014; 36(5): 590–96. <https://dx.doi.org/10.1097/FTD.000000000000058>.
 35. Indraratna P.L., Virk S., Gurram D., Day R.O. Use of colchicine in pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology [Oxford].* 2018; 57(2): 382–87. <https://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/кех353>.
 36. Kelly W.N., Fox I.H., Pateleo T.D. Gout and related disorders of purine metabolism. In: *Textbook of Rheumatology.* WB Saunders. Philadelphia 1989; 1395 pp.
 37. Zhuo Y., Cai X., Hou Z. et al. Postoperative recurrent gout flares. *J Clin Rheumatol.* 2020; 26(5): 197–203. <https://dx.doi.org/10.1097/RHU.0000000000001138>.
 38. Jeong H., Jeon C.H. Clinical characteristics and risk factors for gout flare during the postsurgical period. *Adv Rheumatol.* 2019; 59(1): 31. <https://dx.doi.org/10.1186/s42358-019-0075-7>.
 39. Craig M.H., Poole G.V., Hauser C.J. Postsurgical gout. *Am Surg.* 1995; 61(1): 56–59.
 40. UpToDate. Muluk V., Cohn S.L., Whinney C. Perioperative medication management. 2022. URL: <https://www.uptodate.com/contents/perioperative-medication-management> [date of access – 01.03.2023].
 41. UpToDate. Axford J.S. Preoperative evaluation and perioperative management of patients with rheumatic diseases. 2020. URL: <https://www.uptodate.com/contents/preoperative-evaluation-and-perioperative-management-of-patients-with-rheumatic-diseases#H11> [date of access – 01.03.2023].
 42. Springman S., Trapskin P.J., Hennes A. et al. Perioperative medication management. *Adult/pediatric. Inpatient/ambulatory clinical practice guideline.* University of Wisconsin Hospitals and Clinics Authority. 2020. URL: <https://www.uwhealth.org/cckm/cpg/medica> [date of access – 01.03.2023].
 43. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T. et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res [Hoboken].* 2020; 72(6): 744–60. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.24180>.
 44. Preoperative Administration of Medicines for Elective Surgery. Canterbury district health board. 2020. URL: <https://edu.cdhb.health.nz/Hospitals-Services/Health-Professionals/CDHB-Policies/Fluid-Medication-Manual/Documents/Preopera> [date of access – 01.03.2023].
 45. Gow P. Treating gout in patients with comorbidities. *Int J Clin Rheumatol.* 2011; 6(6): 625–33. <https://dx.doi.org/10.2217/ijr.11.63>.

Поступила/Received: 14.10.2022

Принята в печать/Accepted: 14.03.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Вера Валерьевна Лялина, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: vera_lyalina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

Элина Альбертовна Скрипниченко, аспирант кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: elkaskrip@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>

Светлана Васильевна Борисовская, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: svabor@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>

Руслан Николаевич Обьедков, студент кафедры госпитальной терапии имени академика Г.И. Сторожакова лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: rn.obedkov98@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8689-6623>

Игорь Геннадиевич Никитин, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

ABOUT THE AUTHORS:

Vera V. Lyalina, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Porogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: vera_lyalina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4262-4060>

Elina A. Skripnichenko, postgraduate student of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Porogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: elkaskrip@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6321-8419>

Svetlana V. Borisovskaya, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Porogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: svabor@inbox.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9365-1472>

Ruslan Nikolaevich Obyedkov, student of the Department of hospital therapy named after academician G.I. Storozhakov of the Faculty of general medicine, N.I. Porogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: rn.obedkov98@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8689-6623>

Igor G. Nikitin, MD, professor, head of the Department of hospital therapy No. 2 of the Faculty of general medicine, N.I. Porogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, director of Treatment and Rehabilitation Center of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 117997, Moscow, 1 Ostrovityanova Str. E-mail: igor.nikitin.64@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1699-0881>

метформин Сиофор®

500 мг • 850 мг • 1000 мг

В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых и детей с 10 лет¹

Не стимулирует секрецию инсулина и не приводит к гипогликемии^{1*}

Благоприятно воздействует на липидный обмен¹



**КЛЮЧ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ
ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ^{1,2}
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА И ПРЕДИАБЕТЕ¹**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Сиофор® 500 ПН013673/01-270122, Сиофор® 850 ПН013674/01-020222, Сиофор® 1000 ПС-002180-080621.

2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. К.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. (дополненный). М., 2021

* В моно- и комбинированной терапии сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля. Противопоказания: гиперчувствительность к метформину или любому из вспомогательных веществ в составе препарата, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома, лактоацидоз (в том числе, в анамнезе); почечная недостаточность тяжелой степени (коэффициент креатинина (КК) менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек дегидратации (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных или мочевыводящих путей), шок, клинически выраженные проявления острой или хронической почечной недостаточности, которые могут привести к развитию тканевой гипоксии (в том числе острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); период в течение 48 ч до начала и 48 ч после проведения радионуклидных или рентгенологических исследований с внутрисосудистым введением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств (в том числе ангиография или урография); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; острая алкогольная интоксикация, хронический алкоголизм; соблюдение низкокалорийной диеты (менее 1000 ккал в сутки); детский возраст до 10 лет (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе); беременность. С осторожностью: детский возраст от 10 до 12 лет; в период грудного вскармливания; у пациентов старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу (повышена опасность развития лактоацидоза); у пациентов с почечной недостаточностью (КК 30-59 мл/мин). Способ применения и дозы. Внутрь. Взрослые с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мл/мин). Моно- и комбинированная терапия в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами при сахарном диабете 2 типа. Обычная начальная доза составляет 500 мг 2-3 раза в сутки после или во время приема пищи. Максимальная рекомендуемая суточная доза составляет 3000 мг, разделенная на 3 приема. Пациенты, принимающие метформин в дозах 2000 - 3000 мг/сутки, могут быть переведены на прием другого препарата метформина в дозировке 1000 мг. В случае планирования периода с приемом другого гипогликемического препарата: необходимо прекратить прием другого препарата и начинать прием препарата Сиофор® в дозе, указанной выше. В комбинации с инсулином. Для достижения лучшего контроля глюкозы в крови метформин и инсулин у пациентов с сахарным диабетом 2 типа можно применять в виде комбинированной терапии. Обычная начальная доза препарата Сиофор® составляет 500 мг 2-3 раза в сутки, в то время как дозу инсулина подбират на основании концентрации глюкозы в крови. Дети и подростки до 18 лет. У детей с 10-летнего возраста препарат Сиофор® может применяться как в моно- и комбинированной терапии в сочетании с инсулином. Обычная начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки после или во время приема пищи. Через 10-15 дней до необходимо скорректировать на основании концентрации глюкозы в крови. Максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема. Мониторинг при предиабете. Обычная доза составляет 1000 - 1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. При необходимости приема метформина в дозе 1700 мг пациенты могут быть переведены на прием препарата метформина в дозировке 850 мг. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. Применение препарата в особых клинических группах пациентов. Пожилые пациенты. Вследствие возможного нарушения функции почек у пожилых пациентов дозу препарата Сиофор® подбирать с учетом концентрации креатинина в плазме крови. Необходима регулярная оценка функционального состояния почек (определение концентрации креатинина в плазме крови не менее 2-4 раз в год). Пациенты с нарушением функции почек. Метформин может применяться у пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести (КК 30-59 мл/мин) только в случае отсутствия основных факторов риска, которые могут увеличивать риск развития лактоацидоза. Пациенты с КК 30-44 мл/мин: начальная доза составляет 500 мг 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 1000 мг, разделенная на 2 приема. Для пациентов с КК 45-59 мл/мин: максимальная суточная доза составляет 2000 мг, разделенная на 2-3 приема, а начальная доза в большинстве случаев — в 2 раза меньше максимальной дозы. Функция почек (определение КК) должна оцениваться до начала терапии метформина, а затем не реже 1 раза в год. У пациентов с повышенным риском прогрессирования почечной недостаточности и у пожилых пациентов функция почек следует контролировать чаще (каждые 3-6 месяцев). Если КК ниже 30 мл/мин, прием метформина должен быть немедленно прекращен. Продолжительность лечения. Препарат Сиофор® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. Побочное действие. Нарушения со стороны нервной системы. Частое: нарушение вкуса (металлический привкус во рту). Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта. Очень часто: тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Эти нежелательные реакции часто возникают в начале терапии и в большинстве случаев проходят самопроизвольно. Для предотвращения симптомов дозу препарата рекомендуется распределить на 2-3 приема во время или после основных приемов пищи. Постепенное увеличение дозы улучшает переносимость препарата со стороны ЖКТ. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей. Очень редко: кожные реакции, например, зуд, кожная сыпь. Нарушения со стороны обмена веществ и питания. Очень редко: лактоацидоз (требует прекращения лечения). Симптомы лактоацидоза — (см. раздел «Особые указания»). При длительном применении наблюдается уменьшение всасывания витаминов B12 и снижение его концентрации в плазме крови. Это следует учитывать при наличии у пациента метаболической анемии. Нарушения со стороны печени и мочевыводящих путей. Очень редко: обратимые нарушения функции печени, выражающиеся в повышении активности «печеночных» трансаминаз, или гепатит, возникающие после прекращения приема метформина. Согласно данным, полученным в ходе постмаркетингового применения в результате контролируемых клинических исследований, при применении метформина в течение 1 года у детей в возрасте 10-16 лет характер и выраженность нежелательных реакций (сочетания с таковыми для взрослых). Условья отпуска: по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению препаратов Сиофор® 500 ПН013673/01-270122, Сиофор® 850 ПН013674/01-020222, Сиофор® 1000 ПС-002180-080621. Информация для специалистов здравоохранения.

РЕКЛАМА



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини», Россия,
125112, г. Москва, Пресненская набережная, д. 10, БЦ
«Башня на Набережной», Блок 5, тел.: (495) 785-01-00,
факс: (495) 785-01-01, http://www.berlin-chemie.ru

ИД-510-01-023-002-001-001, Опубликовано 08.08.2023

© Коллектив авторов, 2023

РЕЗОЛЮЦИЯ СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ ПО ВОПРОСУ ПРИМЕНЕНИЯ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

УЧАСТНИКИ СОВЕЩАНИЯ ЭКСПЕРТОВ:

А.Г. МАЛЯВИН, д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, главный внештатный специалист-пульмонолог Минздрава России по ЦФО, генеральный секретарь Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) (Москва)

А.И. МАРТЫНОВ, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва)

А.В. ГОРЕЛОВ, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, зам. директора по научной работе ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Д.А. ЛИОЗНОВ, д.м.н., директор ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Е.В. ЭСАУЛЕНКО, д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, зав. лабораторией «Вирусные гепатиты» ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора (Санкт-Петербург)

Н.Ю. ПШЕНИЧНАЯ, д.м.н., профессор, зам. директора по клинико-аналитической работе ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, зав. отделом международного сотрудничества ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России (Москва)

Л.З. БОЛИЕВА, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, главный внештатный пульмонолог РСО-Алания, член президиума РНМОТ (Владикавказ)

А.В. ГУРОВ, д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии им. академика Б.С. Преображенского лечебного факультета, профессор кафедры микробиологии и вирусологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, старший научный сотрудник отдела эпидемиологии, методологии и научного прогнозирования ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы (Москва)

О.В. КАРНЕЕВА, д.м.н., зам. директора по учебной и научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр оториноларингологии ФМБА России», профессор кафедры оториноларингологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

С.Л. БАБАК, д.м.н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва)

При поддержке: Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов» (РНМОТ).

Ключевые слова: клинические рекомендации, острые респираторные инфекции, симптоматическая терапия, растительные лекарственные препараты.

Конфликт интересов: Совет экспертов проведен при поддержке компании «Бионорика СЕ». Мнение экспертов может не совпадать с мнением компании.

Для цитирования: А.Г. Малявин, А.И. Мартынов, А.В. Горелов, Д.А. Лиознов, Е.В. Эсауленко, Н.Ю. Пшеничная, Л.З. Болиева, А.В. Гуров, О.В. Карнеева, С.Л. Бабак. Резолюция Совета экспертов по вопросу применения растительных препаратов при инфекциях дыхательных путей. Терапия. 2023; 9(2): 100–104.

Терапия. 2023; 9(2): 100–104.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.100-104>

RESOLUTION OF THE EXPERT COUNCIL ON THE USE OF HERBAL MEDICINES FOR RESPIRATORY INFECTIONS

EXPERT COUNCIL:

MALYAVIN A.G., MD, professor, professor of the Department of phthisiology and pulmonology of the Faculty of general medicine of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, chief freelance pulmonologist of the Ministry of Healthcare of Russia in the Central Federal District, general secretary of RSMSIM (Moscow)

MARTYNOV A.I., MD, professor, academician of RAS, president of Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM), professor of the Department of hospital therapy No. 1 of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow)

GORELOV A.V., MD, professor, academician of RAS, head of the Department of infectious diseases and epidemiology of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, deputy director for research of Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor (Moscow)

LIOZNOV D.A., MD, director of A.A. Smorodintsev Influenza Research Institute of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the Department of infectious diseases and epidemiology of Academician I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Saint Petersburg)

ESAULENKO E.V., MD, professor, head of the Department of infectious diseases in adults and epidemiology of Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, head of the laboratory «Viral hepatitis» of Saint Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of Rospotrebnadzor (Saint Petersburg)

PSHENICHNAYA N.Yu., MD, professor, deputy director for clinical and analytical work of Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, head of the Department of international cooperation of National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow)

BOLIEVA L.Z., MD, professor, head of the Department of pharmacology with clinical pharmacology of North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia, chief freelance pulmonologist of the Republic of North Ossetia-Alania, member of the presidium of the RSMSIM (Vladikavkaz)

GUROV A.V., MD, professor of the Department of otorhinolaryngology named after academician B.S. Preobrazhensky of the Faculty of general medicine, professor of the Department of microbiology and virology of the Faculty of pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, senior researcher at the Department of epidemiology, methodology and scientific forecasting of L.I. Sverzhvsky Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology of the Department of Healthcare of Moscow (Moscow)

KARNEEVA O.V., MD, deputy director for academic and scientific work of National Medical Research Center for Otorhinolaryngology of FMBA of Russia, professor of the Department of otorhinolaryngology of the Faculty of additional professional education of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow)

BABAK S.L., MD, professor of the Department of phthisiology and pulmonology of the Faculty of general medicine of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia (Moscow)

With the support of: Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine (RSMSIM).

Key words: clinical guidelines, acute respiratory infections, symptomatic therapy, herbal medicines.

Conflict of interests: the Expert Council took place with the support of Bionorica SE. The opinion of experts may not coincide with the opinion of the company.

For citation: Malyavin A.G., Martynov A.I., Gorelov A.V., Lioznov D.A., Esaulenko E.V., Pshenichnaya N. Yu., Boliéva L.Z., Gurov A.V., Karneeva O.V., Babak S.L. Resolution of the Expert Council on the use of herbal medicines for respiratory infections.

Therapy. 2023; 9(2): 100–104.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.100-104>

11 марта 2023 г. в Москве ведущие эксперты в области терапии, инфекционных болезней, оториноларингологии, вирусологии и клинической фармакологии обсудили действующие подходы к терапии ОРВИ и гриппа в рамках Экспертного совета.

С учетом проблемы нерационального применения антибиотиков на амбулаторном этапе, растущей угрозы антибиотикорезистентности, целесообразности междисциплинарного подхода к лечению ОРВИ и гриппа, актуальности темы ведения пациентов с респираторными вирусными инфекциями как для врачей общей практики, так и узких специалистов Экспертным советом обсуждалась необходимость пересмотра и дополнения клинических рекомендаций «Острая респираторная вирусная инфекция у взрослых» (ID: КР 724) [1] и «Грипп у взрослых» (ID: КР 749/1) [2] с целью включения в лечебные стандарты адекватной патогенетической и симптоматической терапии, используемой на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

Стандартизованные растительные лекарственные средства Синупрет (таблетки, покрытые оболочкой/капли для приема внутрь), Синупрет экстракт (таблетки, покрытые оболочкой), Тонзилгон Н (таблетки, покрытые оболочкой/капли для приема внутрь), Бронхипрет (сироп) и Бронхипрет ТП (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) обладают эффективностью при острых инфекционно-воспалительных заболеваниях верхних дыхательных путей [3–6]. Эта эффективность подтверждена многочисленными исследованиями с высоким уровнем доказательности, длительным опытом клинического применения указанных препаратов, вследствие чего они уже включены в клинические рекомендации Минздрава «Острый синусит», «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)», «Хронический тонзиллит», «Бронхит» [3–6].

В ходе дискуссии был рассмотрен вопрос включения этих растительных лекарственных средств в клинические рекомендации «Острая респираторная вирусная инфекция у взрослых» (ID: КР724) [1] и «Грипп у взрослых» (ID: КР749/1) [2], а также оценена целесообразность разработки клинических рекомендаций «Острый назофарингит у взрослых» (J00) и возможность включения в них информации по лечебному применению препаратов Синупрет и Синупрет экстракт в виду отсутствия в действующей классификации МКБ-10 нозологии «риносинусит» [7].

По результатам обсуждения, в своей резолюции Экспертный совет выдвинул следующие предложения.

1. Рекомендовать дополнить действующие клинические рекомендации «ОРВИ у взрослых» (КР724) [1] в разделе патогенетической и ком-

плексной симптоматической терапии лекарственными препаратами Синупрет (таблетки, покрытые оболочкой/капли для приема внутрь), Синупрет экстракт (таблетки, покрытые оболочкой), Тонзилгон Н (таблетки, покрытые оболочкой/капли для приема внутрь), Бронхипрет (сироп) и Бронхипрет ТП (таблетки, покрытые пленочной оболочкой).

2. Рекомендовать инициировать процесс дополнения действующих клинических рекомендаций «Грипп у взрослых» (КР749/1) [2] через 6 мес после выпуска текущей версии (20.01.2023).

3. Рекомендовать дополнить действующие клинические рекомендации «Острый синусит» (КР313) [5] соответствующим разделом по лечению риносинусита и назофарингита в виду целесообразности создания отдельных рекомендаций по лечению этой патологии.

4. Рекомендовать включить в клинические рекомендации «ОРВИ у взрослых» (ID: КР 724) [1] патогенетическую и комплексную симптоматическую терапию преобладающего симптомокомплекса в виде тонзиллита, фарингита, ринита, синусита, бронхита.

5. Рекомендовать включить в клинические рекомендации КР 724 [1] в качестве комплексной патогенетической, симптоматической и противорецидивной терапии для лечения преобладающей симптоматики тонзиллита и/или фарингита растительный лекарственный препарат Тонзилгон Н.

6. Рекомендовать включить в КР 724 [1] в качестве комплексной патогенетической, симптоматической и противорецидивной терапии для лечения преобладающей симптоматики назофарингита, ринита и/или синусита растительные лекарственные препараты Синупрет и Синупрет экстракт.

7. Рекомендовать включить в КР 724 [1] в качестве комплексной патогенетической, симптоматической и противорецидивной терапии для лечения преобладающей симптоматики бронхита/трахеобронхита растительные лекарственные препараты Бронхипрет сироп и Бронхипрет ТП

8. Рекомендовать дополнить КР 724 [1] информацией о том, что препарат Синупрет может применяться у беременных по назначению врача для лечения инфекционно-воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей в виде синусита, ринита, назо-/ринофарингита, риносинусита

9. Рекомендовать включить в клинические рекомендации «Грипп у взрослых» (ID: КР 749/1) [2] растительные лекарственные препараты как средства, обладающие комплексным симптоматическим и патогенетическим, в том числе противовирусным, действием. Для лечения симптома заболевания в виде боли в горле рекомендовать растительный лекарственный препарат Тонзилгон Н, для лечения симптомов ринита/синусита – Синупрет экстракт (Синупрет – для приема беременны-



Bionorica® Лекарственные растительные препараты из Германии

ВКЛЮЧЕНЫ в Клинические Рекомендации МЗ РФ¹⁻⁵

При простудном насморке и риносинусите

Синупрет®

- Способствует устранению заложенности носа
- Обладает противовирусным действием
- Предупреждает развитие осложнений



www.sinupret.com

РУ: П N014247/01
от 28.03.2007;
П N014247/02
от 28.03.2007;
ЛП-№(000381)-(РГ-РУ)
от 06.10.2021



www.tonzilgon.ru

РУ: П N014245/01
от 29.12.2011;
П N014245/02
от 30.12.2011



При тонзиллите и ОРВИ

Тонзилгон® Н

- Способствует уменьшению воспаления и боли в горле
- Помогает снизить количество обострений хронического тонзиллита⁶
- Предупреждает развитие осложнений при ОРВИ

Лечение кашля и бронхита

Бронхипрет® Бронхипрет® ТП

- Снижает интенсивность и частоту приступов кашля⁷
- Способствует уменьшению воспаления^{8,9}
- Облегчает выведение мокроты¹⁰



www.bronchipret.com

РУ: ЛС-001464
от 30.12.2011;
ЛС-000181
от 05.04.2010

Реклама. Рекламодатель ООО «Бионорика»

www.bionorica.ru

1. КР306. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит), 2021 г. 2. КР683/1. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Хронический тонзиллит, 2021 г. 3. КР313. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Острый синусит. 2021. 4. КР381. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Бронхит. 2021. 5. Клинические рекомендации Минздрава РФ. Цистит у женщин, 2021г. 6. Дроздова М. В., Рязанцев С. В. Опыт применения препарата Тонзилгон® Н при лечении хронического тонзиллита у часто болеющих детей. Российская оториноларингология, 2016; № 5(84):120-125. doi: 10.18692/1810-4800-2016-5-120-125. 7. Измаил Х. и соавт. Бронхипрет® и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование. Фарматека. 2005. №19 (114). С. 86–90. 8. Seibel J. et al. Bronchipret® syrup containing thyme and ivy extracts suppresses bronchoalveolar inflammation and goblet cell hyperplasia in experimental bronchoalveolitis. Phytomedicine 22(2015): 1172–1177. 9. Seibel J. et al. Clinical Phytoscience (2018) 4:4. DOI-10.1186/s40816-018-0062-2. 10. Инструкция по медицинскому применению Бронхипрет сироп/Бронхипрет®ТП.

ми), для лечения такого симптома, как кашель, — Бронхипрет сироп и Бронхипрет ТП.

10. Рекомендовать дополнить действующие клинические рекомендации «Острый синусит», «Острый тонзиллит и фарингит (Острый тонзиллофарингит)», «Хронический тонзиллит», «Бронхит» [3–6] информацией о целесообразности назначения антибактериальных препаратов (при клинически обоснованной необходимости) совместно с комплексной патогенетической и симптоматической терапией растительными лекарственными средствами Тонзилгон Н, Синупрет, Синупрет

экстракт, Бронхипрет сироп и Бронхипрет ТП с целью рационализации применения антибиотикотерапии и снижения риска развития резистентности.

11. В связи с невозможностью идентичного воспроизведения растительных лекарственных средств как препаратов биологического происхождения рекомендовать использовать в клинических рекомендациях коммерческие наименования препаратов, подтвердивших эффективность и безопасность в клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Некоммерческое партнерство «Национальное научное общество инфекционистов», Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 724. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1 [дата обращения – 01.03.2023]. [Clinical guidelines. Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults. National Scientific Society of Infectionists, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 724. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/724_1 [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
2. Клинические рекомендации. Грипп у взрослых. Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского (НАСИБ), Общероссийская общественная организация «Российское научное медицинское общество терапевтов». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2022. ID: 749. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/749_1 [дата обращения – 01.03.2023]. [Clinical guidelines. Influenza in adults. National Association of Specialists in Infectious Diseases named after Academician V.I. Pokrovsky, Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2022. ID: 749. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/749_1 [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
3. Клинические рекомендации. Острый тонзиллит и фарингит (острый тонзиллофарингит). Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Международная общественная организация «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 306. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2 [дата обращения – 01.03.2023]. [Clinical guidelines. Acute tonsillitis and pharyngitis (acute tonsillopharyngitis). National Medical Association of Otorhinolaryngologists, Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, Union of Pediatricians of Russia, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Euro-Asian Society for Infectious Diseases. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 306. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/306_2 [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
4. Клинические рекомендации. Хронический тонзиллит. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов, Межрегиональная общественная организация «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональная общественная организация «Объединение ЛОР-педиатров». Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 683. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/683_1 [дата обращения – 01.03.2023]. [Clinical guidelines. Chronic tonsillitis. National Medical Association of Otorhinolaryngologists, Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, Association of ENT Pediatricians. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 683. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/683_1 [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
5. Клинические рекомендации. Острый синусит. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 313. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2 [дата обращения – 01.03.2023]. [Clinical guidelines. Acute sinusitis. National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 313. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2 [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
6. Клинические рекомендации МЗ РФ [КР381]. Бронхит. Союз педиатров России, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии, Российское респираторное общество. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 381. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/381_2 [дата обращения – 01.03.2023]. [Clinical guidelines. Bronchitis. Russian Union of Pediatricians, Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy, Russian Respiratory Society. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 381. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/381_2 [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].
7. Международная классификация болезней 10 пересмотра. Доступ: <https://mkb-10.com/> [дата обращения – 01.03.2023]. [International Classification of Diseases. Version 10. URL: <https://mkb-10.com/> [date of access – 01.03.2023] [In Russ.]].

Поступила/Received: 12.03.2023

Принята в печать/Accepted: 25.03.2023

*Приглашаем Вас принять участие в научно-практической конференции
«Рациональная инновационная фармакотерапия в
онкологии и гематологии»*



20 апреля 2023 года

*Конференция состоится в очно-заочном формате.
Онлайн-трансляция с сайта www.clinicpharm.ru.
Для участия нужно предварительно зарегистрироваться
на нашем сайте.*

Мероприятие предназначено для врачей основных терапевтических и хирургических специальностей, онкологов, гематологов, организаторов здравоохранения, врачей клинических фармакологов, фармацевтов, лиц, ответственных за закупку лекарственных препаратов и лекарственное обеспечение. В ходе конференции планируется обсуждение современных схем применения лекарственных препаратов для лечения онкологических и гематологических заболеваний; вопросов безопасности применения лекарственных препаратов для лечения онкологических и гематологических заболеваний; законодательной базы, лежащей в основе лекарственного обеспечения на различных уровнях; возможностях обеспечения населения инновационной лекарственной терапией; фармакоэкономики и оценки медицинских технологий в онкологии и гематологии; организационных вопросов оказания медицинской помощи пациентам с онкологическими и гематологическими заболеваниями; перспективы развития онкологической и гематологической службы и многих других вопросов.

Председатели конференции:

**Хаджидис А.К., Каприн А.Д., Гладышев Д.В., Новицкий А.В.,
Моисеенко В.М., Орлова Р.В.**

Участие является свободным и бесплатным для всех заинтересованных специалистов.
Подана заявка на аккредитацию в рамках НМО.
Организатор: Ассоциация клинических фармакологов Санкт-Петербурга

На правах рекламы

© А.А. Газданова, А.С. Плиева, С.А. Соловьева, Т.М. Пономаренко, 2023

ОСМОТР ПОЛОСТИ РТА КАК ВАЖНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ИНСТРУМЕНТ ВРАЧА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА

А.А. ГАЗДАНОВА¹, А.С. ПЛИЕВА², С.А. СОЛОВЬЕВА¹, Т.М. ПОНОМАРЕНКО¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)²ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Владикавказ

Аннотация. Рациональное использование такого физикального метода, как осмотр, в общеврачебной практике может быть результативным не только в диагностике стоматологической патологии, но и заболеваний внутренних органов. В статье описаны изменения губ, слизистой полости рта и зубочелюстной системы, сопровождающие заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, гепатобилиарной системы, кроветворной и эндокринной систем, почек, ревматические патологии. Адекватная и как можно более ранняя оценка таких проявлений позволяет правильно выстроить диагностический маршрут пациента, своевременно выявить и лечить основное заболевание, а также избавить пациента от сложных и дорогостоящих стоматологических процедур.

Ключевые слова: внутренние болезни, физикальное обследование, стоматологические проявления внутренних болезней.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.А. Газданова, А.С. Плиева, С.А. Соловьева, Т.М. Пономаренко. Осмотр полости рта как важный диагностический инструмент врача первичного звена. *Терапия*. 2023; 9(2): 106–116.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.106-116>

EXAMINATION OF THE ORAL CAVITY AS AN IMPORTANT DIAGNOSTIC TOOL OF A PRIMARY CARE PHYSICIAN

GAZDANOVA A.A.¹, PLIEVA A.S.², SOLOVIEVA S.A.¹, PONOMARENKO T.M.¹¹I.I. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia [Sechenov University]²North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia, Vladikavkaz

Abstract. Rational use of one of the physical methods of examination – examination of oral cavity – in general medical practice can be effective not only in identifying dental pathology, but also pathology of internal organs. The article describes changes in the lips, oral mucosa and dental system that accompany diseases of the respiratory and cardiovascular systems, gastrointestinal tract and hepatobiliary system, hematopoietic and endocrine systems, kidneys, rheumatic diseases and can be detected by examination. An adequate and, as early as possible, assessment of such manifestations will allow you to correctly build the diagnostic route of the patient, timely identify and treat the underlying disease, as well as save the patient from complex and expensive dental procedures.

Key words: internal diseases, physical examination, dental manifestations of internal diseases.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Gazdanova A.A., Plieva A.S., Solovieva S.A., Ponomarenko T.M. Examination of the oral cavity as an important diagnostic tool of a primary care physician.

Therapy. 2023; 9(2): 106–116.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.106-116>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Здоровье полости рта — один из показателей общего здоровья и качества жизни человека. Стоматологические и общие заболевания организма нередко сочетаются и отягощают течение друг друга. Изменения слизистой оболочки полости рта, пародонта и зубов могут быть проявлением системного соматического заболевания, следствием побочного действия лекарственных препаратов или же обусловлены ухудшением качества гигиены полости рта ввиду тяжелого состояния пациента [1–3]. Воспалительные заболевания полости рта могут осложнять течение сопутствующих соматических заболеваний, способствуя поддержанию хронического системного воспалительного фона [4, 5]. Такие стоматологические проявления, как галитоз (неприятный запах изо рта), пародонтит, выпадение зубов (полная или частичная адентия), могут выступать причиной не только физического и психологического дискомфорта, но и свидетельствовать о наличии ряда серьезных патологий [6].

Статья посвящена актуальности такого физикального метода исследования, как осмотр, в выявлении патологических изменений полости рта у пациентов с различными соматическими заболеваниями. Последовательный подход и соблюдение ряда правил при исследовании полости рта позволит более эффективно использовать диагностические возможности этого метода.

Цель обзора — повысить осведомленность врачей лечебных специальностей, в первую очередь терапевтов, врачей общей практики и стоматологов, о выявляемых с помощью осмотра изменениях губ, полости рта и зубов, которые могут сопутствовать соматическим заболеваниям. Нами были изучены материалы зарубежных и отечественных исследований, касающихся различных изменений стоматологического статуса пациентов с соматическими патологиями. При этом в рассмотрение брались данные литературы преимущественно за последние 5–7 лет.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ОСМОТРА ПОЛОСТИ РТА

Как известно, осмотр необходимо проводить при хорошем освещении с применением шпателя. Процедуру начинают с осмотра губ, оценки состояния слизистой оболочки, наличия сухости, шелушения, заед в углах рта, пятен, симметричности углов рта. В процессе обследования необходимо оценить запах полости рта, состояние зубов, слизистой оболочки десен, языка, мягкого и твердого нёба, зева, глотки, слюнных желез.

У пациента осматривают слизистую щечной поверхности справа и слева, слизистую и десну верхней и нижней челюсти. При этом определяют цвет слизистой оболочки. При осмотре зубов

обращают внимание на наличие кариозных зубов, зубного камня (грязно-желтый налет у шейки зуба), количество отсутствующих зубов. При исследовании миндалин оценивают их размер, цвет, рыхлость, наличие гнойных пробок — пробки Дитриха (желтоватые или желтовато-гнойные точки на поверхности миндалин с неприятным, иногда зловонным, запахом), налетов. При осмотре языка учитываются его размеры, окраска и наличие налета, влажность или сухость, состояние сосочков [7].

ИЗМЕНЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА И ЗУБОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В данном случае первоочередное внимание врача должны привлечь изменения окраски слизистых оболочек, такие как гиперемия и цианоз. Такие изменения при болезнях органов дыхания распространяются на слизистую полости рта (зев, нёбные дужки, мягкое нёбо), губ и щек.

Цианоз служит проявлением гипоксии. Для длительной гипоксии, сопровождающей хронические заболевания легких, могут быть характерны глубокие трофические изменения полости рта: у соответствующих пациентов чаще наблюдают поражение пародонта, возможно образование язв.

Гиперемия обычно сопутствует воспалительным заболеваниям, протекающим с лихорадкой. Слизистая оболочка полости рта может приобретать зернистый вид вследствие воспаления мелких лимфатических фолликулов. Также воспалительные заболевания органов дыхания зачастую сопровождаются инфекционными поражениями слизистой оболочки полости рта, такими как герпетический стоматит, гнойничковые стоматиты, язвенно-некротический гингивит и стоматит Венсана, лейкоплакия [8].

Данные одного из метаанализов показали значительную связь между патологией легких и пародонта. В частности, при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астме и пневмонии отмечалось ухудшение состояния пародонта [9, 10]. У пациентов с астмой может наблюдаться язвенное поражение полости рта, у них чаще, чем в популяции в целом, встречаются «географический язык», «волосатый язык» и изменения прикуса, снижение средней скорости слюноотделения и сухость во рту, отмечается большая выраженность кариеса и кровоточивости зубов [11, 12].

Изменения полости рта могут возникать и в ответ на ту или иную терапию заболеваний дыхательной системы. Так, отдельного внимания при физикальном обследовании заслуживают пациенты, использующих ингаляционные глюкокортикостероиды (ГКС), особенно на постоянной

основе. Эти препараты откладываются на слизистой оболочке глотки и полости рта, что способствует развитию кандидоза, который проявляется ксеростомией, приводит к затруднению глотания и речи. Снижение слюноотделения, в свою очередь, способствует развитию кариеса вследствие нарушения физиологического механизма очистки поверхности зубов [13]. Напомним, что частым осложнением антибиотикотерапии также становится орофарингеальный кандидоз (рис. 1).

Рис. 1. Кандидоз полости рта



У пациентов с аллергическим ринитом в ряде случаев при попадании в организм перекрестно-реагирующих антигенов, содержащихся в некоторых продуктах, в первые минуты или через 1–2 ч может развиваться *оральный аллергический синдром*. В этом случае отмечаются отечность, покальвание, зуд и жжение в области языка, десен, нёба, губ, а также эритематозные элементы в периоральной области, на шее. Нередко наблюдаются усиление заложенности носа, насморк, чихание, явления конъюнктивита, при этом возможно их сочетание с бронхообструктивным синдромом и системными реакциями [14].

ЗАБОЛЕВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Результаты ряда исследований убедительно свидетельствуют о связи стоматологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Ранние вмешательства, направленные на единые патогенетиче-

ские механизмы этих заболеваний, могут сыграть важную роль в предотвращении заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых событий в будущем [15, 16].

При патологии сердечно-сосудистой системы, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН), во время осмотра выявляются полнокровие, цианоз слизистой оболочки полости рта, петехиальные кровоизлияния, отек слизистых десен, щек и языка, набухшие десневые сосочки, сухость и стянутость губ, шелушение, мацерация углов рта, с образованием трещин, очаги ограниченного воспаления слизистых оболочек (мягкого нёба, нёбных дужек, миндалин), а также налеты на языке [17]. У части пациентов с гипертонической болезнью на языке, щеках, мягком нёбе периодически могут появляться одиночные пузыри с кровянистым содержимым, определяемые как пузырно-сосудистый синдром [18]. Часто поражение слизистой оболочки полости рта у больных с артериальной гипертензией сочетается с красным плоским лишаем и сахарным диабетом и носит эрозивно-язвенный характер (синдром Потекаева–Гриншпана) [19]. При инфекционном эндокардите могут выявляться небольшие кровоизлияния в слизистую оболочку полости рта, особенно мягкого и твердого нёба.

ПАТОЛОГИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – заболевание, для которого характерно атипичное (в пришеечной зоне) развитие кариеса (рис. 2). Результаты исследований подтвердили более высокую распространенность эрозии зубов и кариеса у пациентов с рефлюксом по сравнению со здоровыми людьми. Больные с эрозией зубов имеют более высокую распространенность рефлюкса, чем контрольная группа.

Рис. 2. Поражение зубов у пациента с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью



Патофизиологические механизмы таких изменений включают изменения в физиологии слюны и микрофлоры полости рта [20, 21].

Ранняя диагностика ГЭРБ крайне актуальна, так как воздействие кислого (при гастроэзофагеальном рефлюксе) и щелочного (при дуоденогастральном рефлюксе) рефлюктата приводит не только к быстрому разрушению зубов, но и к развитию предракового заболевания (пищевода Баррета), раку пищевода и внепищеводным проявлениям болезни, таким как кашель, приступы удушья, осиплость голоса. Галитоз и привкус во рту при ГЭРБ обусловлены патологией замыкательных (клапанных) структур верхнего отдела пищеварительного тракта и могут стать причиной развития психоэмоционального дискомфорта у пациентов [22].

При осмотре полости рта у больных с заболеваниями желудка нередко выявляются кариес и пародонтоз, гипертрофия сосочков языка, бледность и отечность слизистой оболочки полости рта, катаральный гингивит, петехии, усиление сосудистого рисунка слизистой оболочки. С.В. Косюга с соавт. в результате обследования пациентов с заболеваниями слизистой оболочки полости рта выявили, что *H. pylori* способствует увеличению степени тяжести таких заболеваний. Иногда при болезнях желудка могут наблюдаться гипертрофия грибовидных и нитевидных сосочков, десквамативный глоссит, лейкоплакия [23]. При хроническом гастрите на языке часто обнаруживается налет беловато-желтоватого цвета. При распаде злокачественной опухоли желудка появляется зловонный запах изо рта. При сниженной кислотности желудка язык обложен, сосочки сглажены, наблюдаются сухость губ, ангулярный хейлит. Атрофический гастрит, рак желудка нередко сопровождаются сглаживанием сосочков языка, который в таких случаях становится как бы лакированным [24, 25].

ПАТОЛОГИЯ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

У больных с патологией печени могут отмечаться желтушное окрашивание слизистой рта, сосудистые расстройства и геморрагические проявления, наиболее выраженные в области мягкого нёба. Также возможны десквамация эпителия различных частей слизистой полости рта (красной каймы губ, языка), сглаживание сосочков языка, разрастание отдельных участков эпителия языка, появление борозд на спинке языка [26].

Показано, что у пациентов с различными заболеваниями печени чаще обнаруживают заболевания пародонта. При этом такие изменения слизистой полости рта, как сухость во рту, кровоточивость десен, глоссит, стоматит кандидоз могут выступать следствием соответствующей медикаментозной терапии [27–29].

В качестве одного из внепеченочных признаков гепатита С в настоящее время рассматривается красный плоский лишай полости рта. Он проявляется нарушением трофических процессов в слизистой, возникновением на слизистой полости рта элементов в виде узелков, папул, бляшек, эрозий, пузырей [30]. К другим оральным проявлениям гепатита С можно отнести лейкоплакию, кандидоз, кровоточивость десен, желтуху, хейлит, ксеростомию [31–33].

При хроническом холецистите и панкреатите в полости рта имеет место высокая интенсивность кариеса зубов с атипичной локализацией кариозного процесса. Также в случае холецистита пациентов часто беспокоят гингивит и катаральный стоматит, отмечаются складчатость и увеличение размеров языка (рис. 3), а при панкреатите – гиперсаливация, сухость губ, ангулярный хейлит [34].

Рис. 3. Складчатый, обложенный, с отпечатками зубов язык у пациента с хроническим холециститом



При хронических воспалительных заболеваниях кишечника (*болезни Крона, неспецифическом язвенном колите*) жалобы больных часто включают неприятный запах изо рта, металлический привкус во рту. При осмотре обнаруживаются различные формы хронических стоматитов, кандидоз, геморрагические высыпания, афты, десквамативный глоссит, ангулярный хейлит. Слизистая оболочка языка покрыта белым налетом, имеет по краям отпечатки зубов. Вышеуказанные изменения являются в своей основе отражением системного воспалительного процесса, нарушения процессов полостного и мембранного пищеварения, мальабсорбции с развитием дефицита витаминов, микроэлементов и других нутриентов, а также могут быть побочным действием назначаемых лекарственных средств [35, 36].

ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК

У пациентов с заболеваниями почек стоматологические проявления зависят от характера патоло-

гического процесса и степени почечной дисфункции. При осмотре таких больных могут выявляться сухость, отечность и анемичность слизистой полости рта, кровоточивость десен. Для пациентов с хронической почечной недостаточностью характерен запах мочевины в выдыхаемом воздухе. Наряду с этим часто наблюдаются гиперестезия эмали, кариес, гингивит, пародонтит, пародонтоз. Количество выделяемой слюны уменьшается, что способствует образованию налета и ухудшению гигиенического состояния полости рта [37, 38].

РЕВМАТИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Характерные изменения слизистой оболочки полости рта и зубов при патологиях опорно-двигательного аппарата возникают довольно часто: обычно они относятся к ранним признакам заболевания или служат показателем его активности. Среди ревматических заболеваний с потенциальными оральными проявлениями можно назвать ревматоидный артрит, воспалительные миопатии, системный склероз (системную склеродермию), системную красную волчанку (СКВ), рецидивирующий полихондрит и болезнь Шегрена [39, 40]. При системном склерозе, СКВ, болезни Шегрена, саркоидозе имеет место аутоиммунное поражение слюнных желез с развитием хронического паренхиматозного сиалоаденита (чаще паротита) и ксеростомии — сухости слизистой полости рта вследствие нарушения продукции слюны и изменения ее физико-химических свойств. Также клинические проявления *болезни Шегрена* в полости рта включают рецидивирующий паротит, сухость губ, ангулярный хейлит и множественный кариес. Отметим, что прогрессирующий множественный кариес приводит к частичной или полной адентии у больных с выраженной и поздней стадией заболевания. Нормального скопления слюны у основания уздечки языка в клинически выраженных случаях не наблюдается [41, 42].

При системном склерозе в научной литературе описаны такие симптомы, как сужение ротовой щели вследствие атрофии и склероза кожи в области рта («кисетообразный рот», «рыбий рот»), ксеростомия, телеангиэктазии [43, 44].

Один из симптомов саркоидоза — поражение слюнных желез и развитие сухости полости рта (ксеростомии) [45]. Поражение полости рта может быть изолированным или выступать частью генерализованного заболевания: клинически оно выражается в форме безболезненной четко очерченной коричневатой-красной или фиолетовой припухлости, папул или подслизистых узелков, которые могут изъязвляться, а также в виде красного разрастания десен [46].

При СКВ у трети больных, наряду с кожными изменениями, часто отмечаются поражения сли-

зистых оболочек полости рта и носоглотки: хейлит, безболезненные эрозии (язвы, афты), ксеростомия [47, 48]. Рецидивирующие язвы полости рта, афтозные язвы слизистой оболочки полости рта, слизистой оболочки губ, задней стенки глотки, мягкого нёба, языка характерны также для болезни Бехчета [49] и гранулематоза с полиангиитом (устаревшее название — гранулематоз Вегенера), узелкового полиартериита и других заболеваний [50]. У больных с узелковым полиартериитом, помимо этого, описаны инфаркты языка, кожи и/или периферических тканей (носа, мочки ушей и др.) [39, 51].

Для ревматоидного артрита типичны гипосаливация, ксеростомия, нарушение функции височно-нижнечелюстного сустава, поражения слизистой оболочки полости рта, заболевания пародонта [52].

Ревматическая полимиалгия и гигантоклеточный артериит (болезнь Такаясу) чаще всего дебютируют в пожилом возрасте. Больные могут отмечать жалобы на дисфункцию челюсти, языка, болезненность жевательных мышц [53]. При гигантоклеточном артериите в литературе описаны и такие симптомы, как некроз кожи головы и языка, зубная боль [54].

ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сахарный диабет рассматривается как фактор риска развития, прогрессирования и тяжести течения периодонтита и гингивита. При осмотре пациента с этим заболеванием можно выявить кандидоз полости рта, рак и предрак полости рта (актинический хейлит, лейкоплакия) [55]. После сердечно-сосудистых заболеваний, заболеваний периферических сосудов, ретинопатии, нейропатии и нефропатии агрессивный пародонтит является шестым серьезным осложнением диабета. У пациентов с постоянно неконтролируемой гипергликемией системные воспалительные или иммунные реакции могут вызывать заболевания пародонта и кариес зубов, что приводит к прогрессирующему сердечно-сосудистому риску [56, 57].

При акромегалии и гипотиреозе часто наблюдается увеличенный в размере язык с отпечатками зубов на ее боковой поверхности [58]. При гипотиреозе также можно отметить бледную окраску языка. У больных с хронической надпочечниковой недостаточностью (болезнью Аддисона) осмотр позволяет выявить наряду с пигментацией кожи участки синевато-коричневого цвета на слизистой оболочке щек, десен, твердого нёба и красной кайме губ (рис. 4, 5) [59]. Нарушение метаболизма кальция при гипопаратиреозе вызывает появление кольцевидных или точечных дефектов зубной эмали.

ПАТОЛОГИЯ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ

При осмотре полости рта у больных с железodefицитной анемией можно увидеть покраснение языка,

Рис. 4. Пигментация губ (серовато-синие пятна) у пациента с болезнью Аддисона



Рис. 5. Коричневая пигментация губ у пациента с болезнью Аддисона



сглаженность сосочков («лакированный» язык), заеды в углах рта (ангулярный хейлит), бледность слизистой полости рта. Для *V₁₂-дефицитной анемии* характерен гладкий малиновый (Гунтеровский) язык. При *гемолитической анемии* помимо желтушного окрашивания кожи отмечается желтушность слизистых оболочек, в том числе в полости рта. Для болезни Минковского—Шофара типичны изменение формы и расположения зубов, высокое нёбо [6].

Геморрагические диатезы — группа гетерогенных заболеваний, которые характеризуются врожденной или приобретенной склонностью к кровоточивости, возникающей как самопроизвольно, так и в результате незначительных травм. Экстракция зубов также сопровождается длительным, трудно останавливаемым кровотечением. При этой патологии имеет место высокая распространенность кариеса, наблюдаются гингивиты, сухость и атрофия нитевидных сосочков языка, петехии, гематомы в мягких тканях слизистой оболочки, телеангиэктазии на языке, красной кайме губ, слизистой полости рта [60, 61].

Лимфопролиферативные заболевания очень часто дебютируют с развития некротической ангины, появления некротических поражений (афт) слизистой полости рта. При ее осмотре можно отметить гиперплазию, кровоточивость, багрово-синюшные уплотнения десен (лейкемиды), морфологическим субстратом которых являются опухолевые клетки крови, а также эритродермии, стоматиты, периодонтиты и ксеростомию [62].

Осмотр полости рта у пациентов с *полицитемией* (болезнью Вакеза) дает возможность выявить характерный симптом Купермана — изменение цвета мягкого нёба при сохранении обычной окраски твердого нёба. Язык и губы при этом синева-то-красного цвета [63]. Кроме того, в случае этой патологии нередко развивается геморрагический синдром. Например, при истинной полицитемии описаны случаи трудно останавливаемого кровотечения после экстракции зуба [64].

Итак, изменения слизистой оболочки полости рта, зубов, десен могут свидетельствовать об инфекционных, онкологических заболеваниях, интоксикациях, быть следствием лекарственной терапии. Адекватная и как можно ранняя оценка таких проявлений позволит правильно выстроить диагностический маршрут пациента, своевременно выявить основное заболевание и назначить этиопатогенетическую терапию. В ряде случаев целесообразно назначение симптоматической терапии в виде средств местного действия, таких как стоматофит, фитодент, настойка листьев шалфея и др., с целью купирования явлений воспаления, болезненных ощущений и облегчения дискомфорта у пациентов.

Добавим, что с учетом высокой частоты возникновения стоматологических нарушений при широком круге системных хронических заболеваний некоторые фармакологические средства местного действия можно использовать для заблаговременного снижения риска развития таких нарушений, а если они уже появились, — для уменьшения их интенсивности. К числу таких средств относятся пробиотики *Streptococcus salivarius M18* и *Streptococcus salivarius K12* — полезные бактерии, представители нормобиоты полости рта.

S. salivarius M18 (входит в состав средства ДентоБЛИС) обладает местным защитным действием благодаря способности продуцировать бактериоцин-подобные ингибирующие вещества саливарицины 9, А, М, МРS. Они способны угнетать рост различных условно-патогенных микроорганизмов, вовлеченных в развитие инфекций полости рта, таких как *S. mutans* (одного из главных «виновников» развития кариеса), *Actinomyces spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Aggregatibacter spp.* и др. [65, 66]. Помимо этого, *S. salivarius M18* вырабатывает фермент декстраназу, способствующий разрушению зубного налета, и фермент уреазу, который помогает уменьшить/нормализовать значения местного рН [65, 67–69]. Целый ряд клинических исследований показал эффективность и хорошую переносимость *S. salivarius M18* в снижении риска развития кариеса [65, 69–72], комплексной терапии пародонтита [73], устранении галитоза [74].

Широкий спектр полезных свойств и внушительная доказательная база характерна и для *S. salivarius K12* (входит в состав средства БактоБЛИС) – наиболее изученного штамма данного вида стрептококков. Вырабатываемые им саливарицины А и В обладают выраженным прямым антагонизмом в отношении бактериальных возбудителей инфекций полости рта и горла (грамположительных кокков) за счет угнетения синтеза клеточной стенки бактерий, а также нарушают адгезию/прикрепление грибов рода *Candida* к слизистым оболочкам, препятствуя избыточной колонизации полости рта этими грибами [65, 66, 75]. К настоящему времени накоплены значительные экспериментальные и практические данные, подтверждающие положительный эффект *S. salivarius K12* в предупреждении и комплексной коррекции стоматита [65, 76], кандидоза полости рта [75, 77, 78], а также галитоза [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, осмотр полости рта и зубочелюстного аппарата может служить ценным диагностическим инструментом врача первичного звена. Приведенные в работе данные направлены на повышение осведомленности терапевтов, врачей общей практики, педиатров, стоматологов и других специалистов в вопросе стоматологических проявлений заболеваний внутренних органов. Нормализация биоценоза полости рта может играть благоприятную роль в профилактике и уменьшении негативных изменений полости рта и зубов (стоматит, пародонтит, кандидоз, кариес и др.), нередко сопутствующих пульмонологическим, гастроинтестинальным, гепатобилиарным, эндокринным, нефрологическим, ревматологическим и гематологическим заболеваниям.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Knorst J.K., Sfreddo C.S., de F Meira G. et al. Socioeconomic status and oral health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2021; 49(2): 95–102. <https://dx.doi.org/10.1111/cdoe.12616>.
2. Thomas C., Minty M., Vinel A. et al. Oral microbiota: A major player in the diagnosis of systemic diseases. *Diagnostics (Basel).* 2021; 11(8): 1376. <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics11081376>.
3. Pejčić A. Drug-induced oral reactions. *Emerging trends in oral health sciences and dentistry.* Ed. by Viridi M. London: InTechOpen. 2015; pp. 567–69. <https://dx.doi.org/10.5772/59261>. ISBN: 978-953-51-2024-7.
4. Van Dyke T.E., Kholy K.E., Ishaï A. et al. Inflammation of the periodontium associates with risk of future cardiovascular events. *J Periodontol.* 2021; 92(3): 348–58. <https://dx.doi.org/10.1002/JPER.19-0441>.
5. Сергеев Ю.А., Иванюта С.О., Аксенов А.И. Здоровье полости рта и соматическое здоровье: связи между пародонтитом, атеросклерозом и диабетом. *Международный журнал прикладных наук и технологий Integral.* 2019; 4–1: 7. [Sergeev Y.A., Ivaniuta S.O., Aksekov A.I. Health and somatic health: Links between periodontitis, atherosclerosis and diabetes. *International Journal of Applied Sciences and Technologies «Integral».* 2019; 4–1: 7 [In Russ.]]. EDN: TCFZRD.
6. Кукес В.Г., Маринин В.Ф., Реуцкий И.А., Сивков С.И. Врачебные методы диагностики (осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация). Учебное пособие для вузов. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2006; 720 с. [Kukes V.G., Marinin V.F., Reutsky I.A., Sivkov S.I. Medical diagnostic methods (examination, palpation, percussion, auscultation). Textbook for universities. Moscow: GEOTAR-Media. 2006; 720 pp. [In Russ.]]. ISBN: 5-9704-0262-1.
7. Наумова В.Н., Туркина С.В., Маслак Е.Е. Взаимосвязь стоматологических и соматических заболеваний: обзор литературы. *Волгоградский научно-практический вестник.* 2016; (2): 25–27. [Naumova V.N., Turkina S.V., Maslak E.E. Association between oral and general diseases: Review of the literature. *Volgogradskiy nauchno-prakticheskiy vestnik = Volgograd Scientific and Practical Bulletin.* 2016; (2): 25–27 [In Russ.]]. EDN: WYBZWP.
8. Трухан Д.И., Багисшева Н.В., Лебедев О.И. с соавт. Изменение органа зрения, слизистых оболочек и кожи при заболеваниях органов дыхания. *Consilium Medicum.* 2019; 21(3):52–55. [Trukhan D.I., Bagisheva N.V., Lebedev O.I. et al. Changes in the organ of view, mucous sheets and skin in respiratory diseases. *Consilium Medicum.* 2019; 21(3):52–55 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2019.3.190209>. EDN: PRZKFM.
9. Wu Z., Xiao C., Chen F. et al. Pulmonary disease and periodontal health: A meta-analysis. *Sleep Breath.* 2022; 26(4): 1857–68. <https://dx.doi.org/10.1007/s11325-022-02577-3>.
10. Kelly N., Winning L., Irwin C. et al. Periodontal status and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations: A systematic review. *BMC Oral Health.* 2021; 21(1): 425. <https://dx.doi.org/10.1186/s12903-021-01757-z>.
11. De Rossi S.S., Ciarrocca K.M., Alawi F. Oral ulcerations in a patient with severe asthma. *J Am Dent Assoc.* 2010; 141(1): 47–51. <https://dx.doi.org/10.14219/jada.archive.2010.0020>.
12. Fathima R., Shenoy R., Jodalli P.S. et al. Evaluation of salivary parameters and oral health status among asthmatic and nonasthmatic adult patients visiting a tertiary care hospital. *Cureus.* 2019; 11(10): e5957. <https://dx.doi.org/10.7759/cureus.5957>.
13. Macikowska K., Paruzel-Płiskowska A., Curlej-Wądrzyk A. et al. The condition of the oral cavity in patients receiving chronic steroid therapy – Practical remarks. *Pol Merkur Lekarski.* 2021; 49(293): 382–84.
14. Gomez-Casado C., Sanchez-Solares J., Izquierdo E. et al. Oral mucosa as a potential site for diagnosis and treatment of allergic and autoimmune diseases. *Foods.* 2021; 10(5): 970. <https://dx.doi.org/10.3390/foods10050970>.
15. Yu Y.H., Chasman D.I., Buring J.E. et al. Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2015; 42(1): 21–28. <https://dx.doi.org/10.1111/jcpe.12335>.
16. Larvin H., Kang J., Aggarwal V.R. et al. Risk of incident cardiovascular disease in people with periodontal disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Dent Res.* 2021; 7(1): 109–22. <https://dx.doi.org/10.1002/cre2.336>.
17. Газданова А.А., Пономаренко Т.М., Соловьева С.А. с соавт. Стоматологические проявления соматических заболеваний. *Профилактическая медицина.* 2022; 25(1): 104–110. [Gazdanova A.A., Ponomarenko T.M., Solovieva S.A. et al. Dental manifestations of somatic diseases. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine.* 2022; 25(1): 104–110 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.17116/profmed202225011104>. EDN: QLRFEK.

Дентоблис

пробиотик, созданный для защиты от кариеса

Бактоблис

«респираторный» пробиотик для защиты ЛОР-органов



**1 РАЗ В СУТКИ
ПЕРЕД СНОМ**



**ДЛЯ ДЕТЕЙ
И ВЗРОСЛЫХ**

Входящие в состав компоненты способствуют:

- снижению риска развития кариеса;
- уменьшению воспалительных заболеваний десен (пародонтит, гингивит);
- уменьшению количества зубного налета;
- профилактике галитоза.



dentobliis.ru



Входящие в состав компоненты способствуют:

- снижению частоты и длительности острых воспалительных процессов в рото- и носоглотке;
- укреплению местного иммунитета во время пребывания в организованных коллективах;
- снижению риска развития кандидоза ротовой полости;
- уменьшению использования антибиотиков и антисептиков;
- снижению частоты обострений хронических инфекций ЛОР-органов.



bactobliis.ru



Streptococcus salivarius M18

Streptococcus salivarius K12

СВИДЕТЕЛЬСТВО О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ: AM 01.01.01.003.R.000001.01.23 от 18.07.2020

СВИДЕТЕЛЬСТВО О ГОСУДАРСТВЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ: AM 01.01.01.003.R.000408.06.22 от 16.08.2022
AM 01.01.01.003.R.000410.08.22 от 16.08.2022



P-ФАРМ
Инновационные
технологии
здоровья

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: «Medico domus d.o.o.» 18116 Nis, Svetog Cara Konstantina 82-86, Serbia/ ООО «Медико домус» 18116 Нис, Светог Кара Константина 82-86, Республика Сербия по заказу «Bluestone Pharma» Rathausstr.14, CH-6340 Baar, Switzerland/ «Блюстоун Фарма» Rathausstrasse 14, CH-6340 Baar, Швейцария

ИМПОРТЕР: Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»), Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1
ПОЛУЧАТЕЛЬ ИЛИ ОРГАНИЗАЦИЯ, УПОЛНОМОЧЕННАЯ ПРИНИМАТЬ ПРЕТЕНЗИИ: официальный представитель производителя в России: Акционерное общество «Р-Фарм» (АО «Р-Фарм»), Россия, 123154, г. Москва, ул. Берзарина, д. 19, корп. 1, E-mail: safety@pharm.ru
Телефон: +7 (495) 956-79-37, факс: +7 (495) 956-79-38.

@BACTOBLIS



БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

НА ТРАКТОРАХ PENTAWAY

18. Глебова Л.И., Терехов Г.А., Фирфаров К.В. Пузырно-сосудистый синдром в практике врача стоматолога и терапевта. *Стоматолог-практик*. 2015; (1): 66–67. [Glebova L.I., Terekhov G.A., Firfarov K.V. Vesicovascular syndrome in the practice of a dentist and therapist. *Stomatolog-praktik = Dentist-practitioner*. 2015; (1): 66–67 (In Russ.).]
19. Молочкова Ю.В., Молочков В.А., Изварина Д.С. Синдром Гриншпана–Потекаева. *Клиническая дерматология и венерология*. 2017; 16(6): 50–53. [Molochkova Yu.V., Molochkov V.A., Izvarina D.S. Grynspan–Potekaev syndrome. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Clinical Dermatology and Venereology*. 2017; 16(6): 50–53 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.17116/klinderma201716650-53>. EDN: YMNLBF.
20. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Calvo Henriquez C. et al. Laryngopharyngeal reflux, gastroesophageal reflux and dental disorders: A systematic review. *PLoS One*. 2020; 15(8): e0237581. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0237581>.
21. Yanushevich O.O., Maev I.V., Krikheli N.I. et al. Prevalence and risk of dental erosion in patients with gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Dent J (Basel)*. 2022; 10(7): 126. <https://dx.doi.org/10.3390/dj10070126>.
22. Tungare S., Zafar N., Paranjpe A.G. Halitosis. 2022 Aug 22. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
23. Косуя С.Ю., Варванина С.Э. Особенности проявления *Helicobacter pylori* на слизистой оболочке полости рта. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; (1–1): 1376. [Kosyuga S.Y., Varvanina S.E. Features of the manifestation of *Helicobacter pylori* on the oral mucosa. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya*. 2015; (1–1): 1376 (In Russ.).] EDN: VIEXWL
24. Оскольский Г.И., Непомнящих Л.М., Юркевич А.В. с соавт. Взаимосвязь патологических проявлений в слизистой оболочке полости рта (СОПР) и заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010; (3): 130–133. [Oskolsky G.I., Nepomnyaschikh L.M., Yurkevich A.V. et al. Interaction of pathological manifestations in the oral mucosa and gastrointestinal tract diseases. *Dal'nevostochniy meditsinskiy zhurnal = Far Eastern Medical Journal*. 2010; (3): 130–133 (In Russ.).] EDN: NPFYQX.
25. Кравченко В.А., Юркевич А.В., Ушницкий И.Д. с соавт. Клинико-морфологические исследования реакций слизистой оболочки рта у пациентов с патологией пищеварительной системы. *Медицинский алфавит*. 2019; 1(5): 58–62. [Kravchenko V.A., Yurkevich A.V., Ushnitski I.D. et al. Clinical and morphological studies of reactions of oral mucosa patients with digestive system disorders. *Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet*. 2019; 1(5):58–62 (In Russ.).] [https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-5\(380\)-58-62](https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-5(380)-58-62). EDN: NXCCY.
26. Цепов Л.М., Цепова Е.Л. Поражение слизистой оболочки рта и языка у лиц с патологией желудочно-кишечного тракта. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2011; 10(1): 76–78. [Tsepov L.M., Tsepova E.L. The defeat of the mucous membrane of the mouth and tongue in persons with pathology of the gastrointestinal tract. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii = Bulletin of the Smolensk State Medical Academy*. 2011; 10(1): 76–78 (In Russ.).] EDN: OJDOWR.
27. Гажва С.И., Касумов Н.С. Стоматологический статус пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени. *Научное обозрение. Медицинские науки*. 2016; (4): 18–21. [Gazhva S.I., Kasumov N.S. The dental status of patients with chronic diffuse liver diseases. *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki = Scientific review. Medical sciences*. 2016; (4): 18–21 (In Russ)]. EDN: WLXIKZ.
28. Yumiko N., Takeshi T. Red complex periodontal pathogens are risk factors for liver cirrhosis. *Biomed Rep*. 2019; 11(5): 199–206. <https://dx.doi.org/10.3892/br.2019.1245>.
29. Furuta M., Ekuni D., Yamamoto T. et al. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. *Acta Odontol Scand*. 2010; 68(1): 27–33. <https://dx.doi.org/10.3109/00016350903291913>.
30. Morita T., Yamazaki Y., Fujiharu C. et al. Serum γ -Glutamyltransferase level is associated with periodontal disease independent of drinking habits in Japanese adults. *Medical Science Monitor*. 2014; 20: 2109–16. <https://dx.doi.org/10.12659/MSM.891204>.
31. Lu S.Y., Lin L.H., Lu S.N. et al. Increased oral lichen planus in a chronic hepatitis patient associated with elevated transaminase levels before and after interferon/ribavirin therapy. *J Dent Sci*. 2009; 4(4): 191–97. [https://dx.doi.org/10.1016/S1991-7902\(09\)60026-X](https://dx.doi.org/10.1016/S1991-7902(09)60026-X).
32. Grossmann Sde.M., Teixeira R., de Aguiar M.C. et al. Oral mucosal conditions in chronic hepatitis C Brazilian patients: a cross-sectional study. *J Public Health Dent*. 2009; 69(3): 168–75. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1752-7325.2009.00119.x>.
33. Han P., Sun D., Yang J. Interaction between periodontitis and liver diseases (Review). *Biomedical Reports*. 2016; 5(3): 267–76. <https://dx.doi.org/10.3892/br.2016.718>.
34. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических больных и их возможные решения. *Медицинский совет*. 2016; (19): 134–137. [Trukhan L.Yu., Trukhan D.I. Stomatological patients and their possible solutions. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016; (19): 134–137 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2019-14-22-31>. EDN: XHUWKR.
35. Lauritano D., Boccalari E., Di Stasio D. et al. Prevalence of oral lesions and correlation with intestinal symptoms of inflammatory bowel disease: A systematic review. *Diagnostics (Basel)*. 2019; 9(3): 77. <https://dx.doi.org/10.3390/diagnostics9030077>.
36. Thomas C., Dimmock M., Gilletta de Saint-Joseph C. et al. How oral specialists can help diagnose and manage extra-digestive inflammatory bowel disease complications. *Case Rep Gastroenterol*. 2021; 15(1): 276–81. <https://dx.doi.org/10.1159/000513156>.
37. Rashpa R.S., Mahajan V.K., Kumar P. et al. Mucocutaneous manifestations in patients with chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Indian Dermatol Online J*. 2018; 9(1): 20–26. https://dx.doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_160_17.
38. Tajalli F., Mirahmadi S.M., Mozafarpour S. et al. Mucocutaneous manifestations of patients with chronic kidney disease under hemodialysis: A cross-sectional study of 49 patients. *Dermatol Ther*. 2021; 34(4): e15015. <https://dx.doi.org/10.1111/dth.15015>.
39. Abrao A.L., Santana C.M., Bezerra A.C. et al. What rheumatologists should know about orofacial manifestations of autoimmune rheumatic diseases. *Rev Bras Reumatol Engl Ed*. 2016; 56(5): 441–50 (In English, Portuguese). <https://dx.doi.org/10.1016/j.rbre.2016.02.006>.
40. Napenas J.J., Brennan M.T., Elad S. Oral manifestations of systemic diseases. *Dermatol Clin*. 2020; 38(4): 495–505. <https://dx.doi.org/10.1016/j.det.2020.05.010>.
41. Vivino F.B. Sjogren's syndrome: Clinical aspects. *Clinical Immunology*. 2017; 182: 48–54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2017.04.005>.
42. Торгашина А.В. Дифференциальная диагностика болезни Шегрена. *Терапия*. 2022; 8(2): 96–102. [Torgashina A.V. Differential diagnosis of Sjogren's disease. *Terapiya*. 2022; 8(2): 96–102 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.2.96-102>. EDN: JKEQYR.

43. Benz K., Baulig C., Knippschild S. et al. Prevalence of oral and maxillofacial disorders in patients with systemic sclerosis – A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(10): 5238. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18105238>.
44. Alhendi F.J., Werth V.P., Sollecito T.P., Stoopler E.T. Systemic sclerosis: Update for oral health care providers. *Spec Care Dentist*. 2020; 40(5): 418–30. <https://dx.doi.org/10.1111/scd.12492>.
45. Elmahi H., Mernissi F.Z. Sarcoidosis with oral involvement. *Pan Afr Med J*. 2018; 30: 241. <https://dx.doi.org/10.11604/pamj.2018.30.241.12010>.
46. Bagchi S., Shah N., Sheikh M.A., Chatterjee R.P. Oral sarcoidosis aiding in diagnosis of underlying systemic disease. *BMJ Case Rep*. 2019; 12(11): e232093. <https://dx.doi.org/10.1136/bcr-2019-232093>.
47. Benli M., Batool F., Stutz C. et al. Orofacial manifestations and dental management of systemic lupus erythematosus: A review. *Oral Dis*. 2021; 27(2): 151–67. <https://dx.doi.org/10.1111/odi.13271>.
48. Thomas D.C., Kohli D., Chen N. et al. Orofacial manifestations of rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus: A narrative review. *Quintessence Int*. 2021; 52(5): 454–66. <https://dx.doi.org/10.3290/j.qi.b1043985>.
49. Mays J.W., Sarmadi M., Moutsopoulos N.M. Oral manifestations of systemic autoimmune and inflammatory diseases: diagnosis and clinical management. *J Evid Based Dent Pract*. 2012; 12(3 Suppl): 265–82. [https://dx.doi.org/10.1016/S1532-3382\(12\)70051-9](https://dx.doi.org/10.1016/S1532-3382(12)70051-9).
50. Legeret C., Furlano R. Oral ulcers in children – A clinical narrative overview. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1): 144. <https://dx.doi.org/10.1186/s13052-021-01097-2>.
51. Ratcliff J.L. Oral pathogens affect gut inflammation and systemic diseases. *J Adv Res Dent Oral Health*. 2017; 6(1): 555679. <https://dx.doi.org/10.19080/adoh.2017.06.555679>.
52. Колчанова Н.Э., Сахарук Н.А., Тихоновская И.В. Оценка стоматологического статуса и наличия очагов одонтогенной инфекции у пациентов с дерматологической патологией (псориаз, экзема, склеродермия). *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2012; 11(3): 100–104. [Kolchanova N.Eh., Sakharuk N.A., Tikhonovskaya I.V. Assessment of the dental status of patients with rheumatoid arthritis. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2012; 11(3): 100–104 [In Russ.]]. EDN: PCYQKR.
53. Nwadiibia U., Larson E., Fanciullo J. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: A review article. *S D Med*. 2016; 69(3): 121–23.
54. Hellmann D.B. Temporal arteritis: A cough, toothache, and tongue infarction. *JAMA*. 2002; 287(22): 2996–3000. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.287.22.2996>.
55. Parakh M.K., Kasi A., Ayyappan V., Subramani P. Knowledge and awareness of oral manifestations of diabetes mellitus and oral health assessment among diabetes mellitus patients—a cross sectional study. *Curr Diabetes Rev*. 2020; 16(2): 156–64. <https://dx.doi.org/10.2174/1573399815666190502112603>.
56. Han S.J., Son Y.J., Kim B.H. Association between diabetes mellitus and oral health status in patients with cardiovascular diseases: A nationwide population-based study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(9): 4889. <https://dx.doi.org/10.3390/ijerph18094889>.
57. Minty M., Canceil T., Serino M. et al. Oral microbiota-induced periodontitis: A new risk factor of metabolic diseases. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019; 20(4): 449–59. <https://dx.doi.org/10.1007/s11154-019-09526-8>.
58. Wilson S.A., Stern L.A., Bruehlman R.D. Hypothyroidism: Diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2021; 103(10): 605–13.
59. Hirota Y., Matsushita T. Hyperpigmentation as a clue to Addison disease. *Cleve Clin J Med*. 2022; 89(9): 498–99. <https://dx.doi.org/10.3949/ccjm.89a.21082>.
60. Луцкая И.К. Проявления на слизистой оболочке полости рта заболеваний внутренних органов и СПИДа. *Международные обзоры: клиническая практика и здоровье*. 2013; (6): 32–53. [Lutskaya I.K. Manifestations of diseases of internal organs and AIDS on the oral mucosa. *Mezhdunarodnyye obzory: klinicheskaya praktika i zdorov'ye = International Reviews: Clinical Practice and Health*. 2013; (6): 32–53 [In Russ.]]. EDN: SAFRSB.
61. Franchini M., Rossetti G., Tagliaferri A. et al. Dental procedures in adult patients with hereditary bleeding disorders: 10 years experience in three Italian Hemophilia Centers. *Haemophilia*. 2005; 11(5): 504–9. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2516.2005.01132.x>.
62. Zappasodi P., Forno C., Corso A., Lazzarino M. Mucocutaneous paraneoplastic syndromes in hematologic malignancies. *Int J Dermatol*. 2006; 45(1): 14–22. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-4632.2005.02668.x>.
63. Абдулкадыров К.М., Шуваев В.А., Мартынкевич И.С., Шихбабаева Д.И. Современные представления о диагностике и лечении истинной полицитемии. *Вестник гематологии*. 2015; 11(1): 4–46. [Abdulkadyrov K.M., Shuvaev V.A., Martynkevich I.S., Shikhbabaeva D.I. Modern concepts of diagnosis and treatment of polycythemia. *Vestnik gematologii = Herald of hematology*. 2015; 11(1): 4–46 [In Russ.]]. EDN: TYWELT.
64. Nagy G., Gyulavari O. Postextraction verzes polycythaemia veras betegeken. *Fogorv Sz*. 1971; 64(12): 450–53. [Postextraction hemorrhage in patients with polycythemia vera. *Fogorv Sz*. 1971; 64(12): 450–53 [In Hungarian]].
65. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Consilium Medicum*. 2022; 24(5): 348–56. [Changes in the organs and tissues of the oral cavity in the new coronavirus infection (COVID-19): A review. *Consilium Medicum*. 2022; 24(5): 348–56 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.26442/20751753.2022.5.201755>. EDN: LQFTQX.
66. Андреева И.В., Стецюк О.У. Новый пробиотический штамм *Streptococcus salivarius* K12 в клинической практике. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 21(2): 92–99. [Andreeva I.V., Stetsiouk O.U. New probiotic strain *Streptococcus salivarius* K12 in clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2019; 21(2): 92–99 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.92-99>. EDN: FTRIMC.
67. Кисельникова Л.П., Царев В.Н., Тома Э.И., Подпорин М.С. Клинико-микробиологическая характеристика микробиоценоза полости рта детей и возможности его коррекции с применением пробиотиков на основе слюварных стрептококков. *Клиническая стоматология*. 2021; 24(4): 24–29. [Kiselnikova L.P., Tsarev V.N., Toma E.I., Podporin M.S. Microbiocenosis of the oral cavity of children: Clinical and microbiological characteristics and correction with probiotics based on salivary Streptococci. *Klinicheskaya stomatologiya = Clinical Dentistry*. 2021; 24(4): 24–29 [In Russ.]]. https://dx.doi.org/10.37988/1811-153X_2021_4_24. EDN: YDRZWO.
68. Hale J.D.F., Jain R., Wescombe P.A. et al. Safety assessment of *Streptococcus salivarius* M18 a probiotic for oral health. *Benef Microbes*. 2022; 13(1): 47–60. <https://dx.doi.org/10.3920/BM2021.0107>.
69. Di Pierro F., Zanvit A., Nobili P. et al. Cariogram outcome after 90 days of oral treatment with *Streptococcus salivarius* M18 in children at high risk for dental caries: Results of a randomized, controlled study. *Clin Cosmet Investig Dent*. 2015; 7: 107–13. <https://dx.doi.org/10.2147/CCIDE.S93066>.

70. Burton J.P., Drummond B.K., Chilcott C.N. et al. Influence of the probiotic *Streptococcus salivarius* strain M18 on indices of dental health in children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Med Microbiol.* 2013; 62(Pt 6): 875–84. <https://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.056663-0>.
71. Bardellini E., Amadori F., Gobbi E. et al. Does *Streptococcus salivarius* strain M18 assumption make black stains disappear in children? *Oral Health Prev Dent.* 2020; 18(1): 161–64. <https://dx.doi.org/10.3290/j.ohpd.a43359>.
72. Gobbi E., De Francesco M.A., Piccinelli G. et al. In vitro inhibitory effect of two commercial probiotics on chromogenic actinomycetes. *Eur Arch Paediatr Dent.* 2020; 21(6): 673–77. <https://dx.doi.org/10.1007/s40368-020-00512-2>
73. Кравец О.Н., Дерябина Л.В. Клиническая оценка эффективности применения пробиотика на основе *Streptococcus salivarius* M18 при лечении хронического генерализованного пародонтита легкой степени тяжести. *Проблемы медицинской микологии.* 2021; 23(2): 96. [Kravets O.N., Deryabina L.V. Clinical evaluation of the effectiveness of probiotics based on *Streptococcus salivarius* M18 in treatment of periodontal diseases. *Problems of medical mycology.* 2021; 23(2): 96 (In Russ.)]. EDN: ORDYRU.
74. Benic G.Z., Farella M., Morgan X.C. et al. Oral probiotics reduce halitosis in patients wearing orthodontic braces: A randomized, triple-blind, placebo-controlled trial. *J Breath Res.* 2019; 13(3): 036010. <https://dx.doi.org/10.1088/1752-7163/ab1c81>.
75. Ishijima S.A., Hayama K., Burton J.P. et al. Effect of *Streptococcus salivarius* K12 on the in vitro growth of *Candida albicans* and its protective effect in an oral candidiasis model. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78(7): 2190–99. <https://dx.doi.org/10.1128/AEM.07055-11>.
76. Караков К.Г., Власова Т.Н., Оганян А.В. с соавт. Критерии выбора метода коррекции дисбактериоза органов полости рта. *Проблемы стоматологии.* 2020; 16(2): 17–21 [Karakov K.G., Vlasova T.N., Oganyan A.V. et al. Criteria for choosing the method of correction of disbacteriosis of authorities oral cavity. *Problemy stomatologii = Issues of Dentistry.* 2020; 16(2): 17–21 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18481/2077-7566-20-16-2-17-21>.
77. Wescombe P.A., Hale J.D., Heng N.C., Tagg J.R. Developing oral probiotics from *Streptococcus salivarius*. *Future Microbiol.* 2012; 7(12): 1355–71. <https://dx.doi.org/10.2217/fmb.12.113>.
78. Mokhtar M., Rismayuddin N.A.R., Mat Yassim A.S. et al. *Streptococcus salivarius* K12 inhibits *Candida albicans* aggregation, biofilm formation and dimorphism. *Biofouling.* 2021; 37(7): 767–76. <https://dx.doi.org/10.1080/08927014.2021.1967334>.
79. He L., Yang H., Chen Z., Ouyang X. The effect of *Streptococcus salivarius* K12 on halitosis: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Probiotics Antimicrob Proteins.* 2020; 12(4): 1321–29. <https://dx.doi.org/10.1007/s12602-020-09646-7>.

Поступила/Received: 09.10.2022

Принята в печать/Accepted: 09.03.2023

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

Альбина Амырхановна Газданова, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 4. E-mail: al.gazdanova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7099-4547>

Анжела Сергеевна Плиева, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней №4 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России. Адрес: 362001, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9250-7284>

Светлана Александровна Соловьева, к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 4. E-mail: s.solovieva@outlook.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2013-3455>

Татьяна Михайловна Пономаренко, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет). Адрес: 119435, г. Москва, ул. Россолимо д. 11, стр. 4. E-mail: sgdnc@list.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6733-9493>

ABOUT THE AUTHORS:

Albina A. Gazdanova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of clinical pharmacology and propaedeutics of internal diseases, I.I. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Address: 119435, Moscow, 11/4 Rossolimo Str. E-mail: al.gazdanova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7099-4547>

Anzhela S. Plieva, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of internal diseases No. 4, North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 362001, Vladikavkaz, 39 Barbashova Str. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9250-7284>

Svetlana A. Solovieva, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of clinical pharmacology and propaedeutics of internal diseases, I.I. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Address: 119435, Moscow, 11/4 Rossolimo Str. E-mail: s.solovieva@outlook.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2013-3455>

Tatyana M. Ponomarenko, assistant at the Department of clinical pharmacology and propaedeutics of internal diseases, I.I. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Address: 119435, Moscow, 11/4 Rossolimo Str. E-mail: sgdnc@list.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-6733-9493>



ФГБУ ДПО «Центральная государственная
медицинская академия» Управления делами
Президента Российской Федерации

Научно-практическая конференция

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ И ДИАБЕТОЛОГИИ

Центрального
федерального округа.
Весенняя сессия

Москва

**21
АПРЕЛЯ
2023**

**Вознесенский пер., 7,
отель «Кортъярд Марриотт Сити-Центр»**
Участие очное + онлайн-трансляция на сайте

<http://endoconference.ru>

©С.В. Николаева, 2023

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ COVID-19 – СНИЖЕНИЕ ВЫРАБОТКИ КЛЮЧЕВЫХ ФАКТОРОВ ГИПЕРВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА

С.В. НИКОЛАЕВА

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, г. Москва



Аннотация. Новая коронавирусная инфекция привела к высокой заболеваемости и смертности во всем мире. Существует несколько геновариантов вируса SARS-CoV-2, в том числе дельта (B.1.617.2) и омикрон (B.1.1.529). Вариант дельта связан с более тяжелым течением инфекции, тогда как омикрон привел к значительному увеличению общего числа инфицированных лиц. Симптомы поражения верхних дыхательных путей и лихорадка остаются наиболее распространенными симптомами COVID-19, но возможно развитие и внелегочных его осложнений, затрагивающих сердечно-сосудистую, центральную нервную системы, желудочно-кишечный тракт. Упреждающее лечение еще до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний (пневмонии, ОРДС, сепсиса) является основной задачей в борьбе с COVID-19. Перспективным направлением патогенетической терапии можно считать назначение препаратов, способных снижать выработку ключевых факторов гипервоспалительного ответа при COVID-19, в частности цитокинов интерлейкина 6 и интерлейкина 8.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, COVID-19, течение новой коронавирусной инфекции, лечение COVID-19.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: С.В. Николаева. Патогенетическая терапия при COVID-19 - снижение выработки ключевых факторов гипервоспалительного ответа.

Терапия. 2023; 9(2): 118–125.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.118-125>

PATHOGENETIC THERAPY IN CASE OF COVID-19: DECREASING OF KEY HYPER INFLAMMATORY RESPONSE FACTORS PRODUCTION

NIKOLAEVA S.V.

Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow

Abstract. Novel coronavirus infection has led to high morbidity and mortality throughout the whole world. There are several genovariants of the SARS-CoV-2 virus, including Delta (B.1.617.2) and Omicron (B.1.1.529). Delta variant is associated with more severe course of infection, while Omicron resulted in a significant increase in the total number of infected individuals. Upper respiratory tract damage symptoms and fever remain the most common symptoms of COVID-19, but extrapulmonary complications affecting the cardiovascular, central nervous system, and gastrointestinal tract may also develop. Proactive treatment before the full symptom complex of life-threatening conditions (pneumonia, ARDS, sepsis) develops is a major challenge in COVID-19 control. Prescribing of medicines that can reduce the production of key factors of the hyperinflammatory response in COVID-19, in particular cytokines interleukin 6 and interleukin 8, could be considered to be a promising direction in pathogenetic therapy of the disease.

Key words: acute respiratory infections, COVID-19, clinical course of a novel coronavirus infection, treatment of COVID-19.

The author declares no conflict of interests.

For citation: Nikolaeva S.V. Pathogenetic therapy in case of COVID-19: decreasing of key hyper inflammatory response factors production

Therapy. 2023; 9(2): 118–125.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.10.118-125>

ВВЕДЕНИЕ

С момента первого случая новой коронавирусной инфекции (COVID-19) человечество стало свидетелем нескольких волн глобальной пандемии, вызванных появлением новых генетических вариантов коронавируса SARS-CoV-2. Первая значимая мутация вируса была выявлена в декабре 2020 г. – геновариант B.1.1.7 (альфа, британский); в апреле 2021 г. исследователи обнаружили геновариант B.1.617.1/B.1.617.2 (дельта/каппа, индийский), а в ноябре того же года стало известно о новом геноварианте B.1.1.529 (омикрон) [1, 2].

В самых ранних работах по изучению новой коронавирусной инфекции, датированных 2020 г., показано, что наиболее распространенными ее начальными симптомами у пациентов выступают лихорадка, кашель, одышка, пневмония, слабость. Так, по данным метаанализа 8 исследований, проведенных в Китае и включивших в общей сложности 46 248 пациентов с COVID-19, лихорадка регистрировалась у 91% (95% доверительный интервал (ДИ): 86–97), кашель – у 67% (95% ДИ: 59–76), слабость – у 51% (95% ДИ: 34–68), одышка – у 30% (95% ДИ: 21–40) пациентов [3]. Выявлено, что в начале заболевания также могут встречаться боль в горле, ринорея, заложенность носа, мышечные боли, головная боль, рвота и диарея. Возможны также потеря запаха и/или вкуса, причем, начиная с марта 2020 г., эти симптомы являлись одними из наиболее патогномоничных у молодых людей с подтвержденной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 [4].

В работе Rodriguez-Morales A.J. et al. [5] было проанализировано 19 оригинальных статей и 39 отдельных отчетов о 2874 случаях заболевания с января по февраль 2020 г., большинство из которых были зарегистрированы в Китае. Согласно результатам этой работы, первыми тремя признаками COVID-19, вызванного уханьским штаммом коронавируса, были лихорадка (88,7%), кашель (57,6%) и одышка (45,6%). Средний возраст пациентов составил 59 лет (от 15 до 89 лет), при этом среди детей до 15 лет случаев заболевания не было [6].

Первоначальные исследования продемонстрировали высокую частоту госпитализации и смертности у пациентов с COVID-19, но благодаря современным методам лечения и вакцинации риски госпитализации, искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и смертности снизились. Если в начале пандемии общий уровень смертности среди поступивших в стационар больных достигал 20%, а среди поступивших в отделение интенсивной терапии – 40%, то по мере накопления фактических данных о болезни показатели выживаемости в ОРИТ повысились с 58 до 80% [7–24].

ГЕНОВАРИАНТЫ SARS-COV-2: КОНТАГИОЗНОСТЬ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

В декабре 2020 г. в Великобритании был выявлен новый геновариант возбудителя COVID-19 – VUI 202012/01. Исследования его свойств активно продолжались, однако о более тяжелом течении или более высокой летальности при инфекции, связанной с этим геновариантом коронавируса, не сообщалось [25]. Пришедший ему на смену дельта-геновариант SARS-CoV-2 вызывал более тяжелое течение болезни, которое проявлялось более высокими показателями госпитализации (в 2,26 раза выше по сравнению с альфа-геновариантом), более высокой вероятностью потребности в кислороде, необходимости госпитализации в отделение интенсивной терапии и показателями смертности [26–30].

Несмотря на огромные усилия ученых, исследователей и практикующих врачей, появление нового геноварианта SARS-CoV-2 – омикрона – вновь стало серьезным испытанием для всего мира. Он был обнаружен 24 сентября 2021 г. в Южной Африке и, как оказалось, имел более высокий процент мутаций, чем любой из предыдущих штаммов коронавируса [31]. Этот новый геновариант SARS-CoV-2 (B.1.1.529) претерпел 32 мутации шиповидного белка, вследствие чего обладает уникальными эпидемиологическими и биологическими свойствами, в том числе большей контагиозностью, чем другие варианты коронавируса. Омикрон распространяется быстрее исходного вируса и, согласно данным European Center for Disease Prevention and Control, более заразен, чем дельта-вариант [32]. Ранее опубликованные данные из Южной Африки в ноябре 2021 г. позволили рассчитать эффективное репродуктивное число (Re) омикрона как находящееся в пределах 1,5–3, однако последующий анализ данных показал, что Re для омикрона составляет всего 0,75 [33]; это свидетельствует о том, что омикрон обладает большей инфекционностью и высоким потенциалом вызывать повторное заражение по сравнению со своими предшественниками [33, 34]. Варианты дельта и омикрон несут в своем геноме мутации, повышающие контагиозность вируса, мутации, повышающие сродство S-белка вируса к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа (АПФ 2) и понижающие узнаваемость вирусных антигенов постинфекционными и поствакцинальными антителами. Вариант омикрон, несущий множественные замены в S-белке коронавируса, половина из которых расположена в рецептор-связывающем домене, обладает наивысшей контагиозностью среди всех вариантов SARS-CoV-2.

Предварительные сведения из Южной Африки указывали на то, что омикрон вызывает менее

тяжелое течение болезни, чем исходные варианты SARS-CoV-2, хотя количество заболевших с этим штаммом быстро растет. Клинические симптомы, связанные с омикроном, включают сухой кашель, першение в горле, ломоту в теле, утомляемость, насморк, лихорадку [35, 36]. Согласно публикуемым данным, никаких специфических симптомов, связанных с этим вариантом коронавируса, зарегистрировано не было; кроме того, некоторые пациенты вообще не имели каких-либо клинических симптомов или же проявления заболевания у них были незначительными [37, 38]. Лица, инфицированные омикроном либо вообще не жаловались на изменение вкуса и запаха (симптомы, связанные с нейротропизмом и характерные для ранее циркулирующих вариантов коронавируса), либо эта симптоматика была менее выраженной [39–43], что объясняется меньшей зависимостью омикрона от TMPRSS2-экспрессирующих клеток [44]. Возраст заболевших геновариантом омикрон среди первоначально зарегистрированных в конце 2021 г. был моложе, чем при предыдущих геновариантах коронавируса, и составлял 20–49 лет [41]. При этом заболеваемость среди женщин была выше, чем среди мужчин. Риск госпитализации (в том числе в отделения интенсивной терапии) при COVID-19, вызванном омикроном, был ниже, кроме того, меньшему количеству пациентов требовались оксигенотерапия и ИВЛ, а продолжительность пребывания в стационаре сократилась по сравнению с предыдущими волнами в 2 раза (с 7–8 до 3–4 дней) [45]. При этом уровень смертности от заболевания снижался в отличие от показателей, наблюдавшихся во время первой волны COVID-19 [41, 46]. Данные литературы также свидетельствуют о том, что каждые 3 из 10 инфицированных омикроном были полностью вакцинированы, что указывает на способность этого геноварианта SARS-CoV-2 уклоняться от поствакцинального иммунитета [445]. Поскольку болезнь, вызванная омикроном, протекает относительно легко, только около 1–2% пациентов с нуждались в госпитализации. Тяжелое течение инфекции, вызванной геновариантом омикрон, у вакцинированных пациентов не развивалось [46, 47].

ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19

Вирус SARS-CoV-2 чаще всего распространяется аэрогенно, поэтому в дебюте инфекции отмечается поражение дыхательных путей (области носа, носоглотки или ротоглотки), которые служат «входными воротами» инфекции [48]. Однако по мере изучения инфекции COVID-19, помимо респираторных симптомов, были выявлены и различные внелегочные эффекты, ассоциированные с действием вируса SARS-CoV-2.

Кардиологические нарушения при COVID-19 проявляются нарушениями сердечного ритма, сердечной недостаточностью, миокардитом [49–51], которые встречаются у каждого пятого пациента, поступившего в отделение интенсивной терапии с COVID-19. Нарушения ритма включают атриовентрикулярную блокаду, брадикардию или тахикардию, левожелудочковую недостаточность (23% пациентов) [52], а также правожелудочковую недостаточность, которая наблюдается с частотой 20–31% случаев и нередко связана с повреждением легких и/или острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС). Отметим, что поражение сердца может регистрироваться даже у пациентов с минимальными симптомами или при бессимптомном течении COVID-19 [50, 53]. В 48% случаев развивается дилатационная кардиомиопатия, что может свидетельствовать о развитии миокардита [54]. Подтверждением этому служит следующий факт: до 61,5% обследованных пациентов, причиной смерти которых стала пневмония, имели наличие вируса в самом сердце, что говорит о прямом повреждающем действии SARS-CoV-2 на миокард [55, 56].

Различные психоневрологические нарушения могут развиваться как у пациентов в острой фазе COVID-19, так и у реконвалесцентов. Головная боль и головокружения беспокоят примерно 40% больных [57–60]. Изменения запаха и вкуса примерно у трети пациентов выступают первым симптомом новой коронавирусной инфекции, в течение же всей болезни эти проблемы испытывают до 85% больных, причем почти у половины из них регистрируется полная потеря вкусовой и/или обонятельной функции [58, 61, 62]. В 11,8% случаев обонятельная дисфункция опережает остальные симптомы [63].

COVID-19 может быть сопряжен с развитием и более серьезных неврологических осложнений — судорог, энцефалопатии или ишемии головного мозга [64, 65]. Изменения психического статуса из-за энцефалопатии чаще развиваются у тяжелобольных пациентов, при этом у 75% из них наблюдается психоактивная форма делирия [65, 66]. Ишемия головного мозга вследствие инсульта регистрируется у 6% тяжелобольных пациентов и может проявляться в виде окклюзии мелких или крупных сосудов [67]. Церебральный венозный тромбоз встречается редко, но он также может быть связан с высоким уровнем смертности при COVID-19 [68]. Около 75% пациентов с COVID-19, выписанных из стационара, в течение последующих 6 мес подвержены риску развития как минимум одного психоневрологического симптома, связанного с инфекцией: наиболее распространенные среди таких симптомов — расстройства сна, тревога, депрессия [69].

Достаточно часто у больных COVID-19 регистрируются признаки поражения желудочно-кишечного тракта, причем гастроинтестинальная симптоматика с развитием диареи у трети пациентов может опережать респираторные проявления инфекции. Метаанализ исследований с участием более чем 4000 пациентов показал, что в 48% случаев в пробах стула методом ПЦР был выявлен SARS-CoV-2, причем 70% этих проб остались положительными даже после того, как полимеразная цепная реакция (ПЦР) отделяемого мазка из носоглотки не выявила наличие коронавируса [70]. При эндоскопических исследованиях у пациентов с тяжелыми желудочно-кишечными симптомами РНК SARS-CoV-2 была найдена в пищеводе, желудке, двенадцатиперстной кишке и прямой кишке [71]. При патологоанатомическом вскрытии в процессе изучения аутопсийного материала на наличие SARS-CoV-2 методом ПЦР РНК вируса обнаруживалась в кишечнике через 100 дней после перенесенного заболевания [55].

Наряду с этим при COVID-19 могут возникнуть острое повреждение печени, холецистит, панкреатит, непроходимость кишечника [72, 73]. Возможно и развитие дерматологических проявлений инфекции, которые встречаются у 0,4–20% пациентов в виде похожих на эритему или крапивницу поражений кожи, расположенных на туловище или реже на конечностях [74–76].

Поскольку спектр клинических проявлений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией весьма широк и варьирует от бессимптомного течения до тяжелых форм заболевания, для оптимизации клинической диагностики, выявления атипичных форм инфекции и назначения адекватного лечения академиком РАН А.В. Гореловым с соавт. была предложена классификация клинических форм COVID-19, которая включает острую респираторную инфекцию (поражение только верхних отделов дыхательных путей); пневмонию (без острой дыхательной недостаточности/с острой дыхательной недостаточностью); аносмию/паросмию/какосмию; церебральную форму (менингит, менингоэнцефалит); гастроинтестинальную форму, в том числе гепатит; малосимптомную/бессимптомную форму; сочетанные формы. Сепсис, септический (инфекционно-токсический) шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, тромбозы и тромбоэмболии при этом предлагается рассматривать в качестве осложнений основного заболевания [73].

ТЕРАПИЯ COVID-19: МИШЕНЬ – РЕАКЦИЯ ГИПЕРВОСПАЛЕНИЯ

Важную защитную роль в организме в ответ на внедрение вируса играет секреция цитокинов. Индуцированная вирусом гиперпродукция цито-

кинов определяет уровень заболеваемости и смертности при таких инфекциях, как грипп типа А подтипов H1N1, H5N1 и H7N9 [77]. Установлено, что и в случае COVID-19 центральным патогенетическим механизмом выступает высвобождение многочисленных цитокинов с разнонаправленными эффектами. В ряде исследований описана гиперактивация иммунного ответа («цитокиновый шторм») за счет аномально высоких уровней различных цитокинов и хемокинов у больных COVID-19, приводящая к ухудшению прогноза заболевания [78–82]. Так, высокий уровень интерлейкина 6 (ИЛ-6) сыворотки крови у взрослых сопряжен с тяжелым течением коронавирусной инфекции, развитием острой дыхательной недостаточности [83]. Поэтому основной задачей при ведении пациента с коронавирусной инфекцией является упреждающее назначение лечения до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний (пневмонии, ОРДС, сепсиса). Учитывая основную особенность COVID-19 – неконтролируемую активацию иммунной системы, которая может определять тяжесть течения, исход и долгосрочные последствия перенесенной болезни, становится очевидным необходимость применения препаратов, способных управлять реакцией гипервоспаления.

Разрешенный для медицинского применения в 2022 г. лекарственный препарат Атериксен (официальное МНН: 1-[2-(1-Метилимидазол-4-ил)-этил]пергидроазин-2,6-дион) обладает выраженным противовоспалительным действием, обусловленным его влиянием на уровень ключевых медиаторов воспаления. В ряде исследований подтверждена способность препарата *in vitro* и *in vivo* снижать выработку ключевых факторов гипервоспалительного ответа при COVID-19 – цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8, а также хемокинов CXCL10, CXCL9 и CXCL11 [84]. Отдельный интерес представляют результаты многоцентрового адаптивного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования III фазы, целью которого было изучение эффективности и безопасности препарата Атериксен (таблетки 100 мг) в отношении достижения клинического улучшения симптомов у взрослых госпитализированных пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19 [85]. В него были включены 116 пациентов, которых путем рандомизации распределили в 2 группы: 57 человек вошли в группу препарата Атериксен и 59 – в группу плацебо. Анализ эффективности к 10-му дню продемонстрировал клиническое улучшение у 43 (75,4%) пациентов в группе исследуемого препарата и только у 34 (57,6%) пациентов в группе плацебо, при этом отмеченные различия были статистически значимыми. Значение SpO₂ ≥95% в основной группе исследования достигалось почти на одни сутки быстрее, чем в группе плацебо. Аналогичным образом у пациен-

тов, получавших Атериксен, по сравнению с больными, применявшими плацебо, быстрее происходило снижение повышенной температуры тела — уже к вечеру вторых суток терапии. Уменьшение показателей по шкале NEWS до ≤ 2 баллов к 6-му дню терапии наблюдалось у 89,5% пациентов из группы препарата Атериксен и у 74,6% пациентов из группы плацебо.

Полученные в указанном исследовании данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности Атериксена при лечении новой коронавирусной инфекции, а также о его статистически значимом превосходстве над плацебо, что позволяет рассматривать этот препарат как перспективное средство патогенетической терапии COVID-19 у пациентов стационарного звена.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

COVID-19 привел к миллионам случаев заражения и смертей во всем мире. Заболевание в

основном распространяется воздушно-капельным и аэрозольным путем. За время пандемии появилось несколько геновариантов SARS-CoV-2, в том числе дельта (B.1.617.2 родословная) и омикрон (B.1.1.529 родословная). У большинства пациентов наблюдается легкое течение инфекции с симптомами поражения верхних дыхательных путей, лихорадкой и изменением вкуса/запаха, однако у некоторых больных может развиться тяжелая форма заболевания с дыхательной недостаточностью и повреждением конечных органов. Помимо дыхательной системы, SARS-CoV-2 способен поражать сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему, ЖКТ, кожу. Упреждающее лечение еще до развития полного симптомокомплекса жизнеугрожающих состояний (пневмонии, ОРДС, сепсиса) является основной терапевтической задачей в борьбе с COVID-19.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021; 256 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 2021; 256 pp. (In Russ.). ISBN: 978-5-7508-1849-5.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022; 340 с. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2021: State report. Moscow: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing. 2022; 340 pp. (In Russ.). ISBN: 978-5-7508-1910-2.
3. Yang J., Zheng Y., Gou X. et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020; 94: 91–95. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
4. Gautier J.F., Ravussin Y. A new symptom of COVID-19: Loss of taste and smell. *Obesity (Silver Spring)*. 2020; 28(5): 848. <https://dx.doi.org/10.1002/oby.22809>.
5. Rodriguez-Morales A.J., Cardona-Ospina J.A., Gutierrez-Ocampo E. et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 34: 101623. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>.
6. Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1199–207. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
7. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA.* 2020; 324(8): 782–93. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
8. Epidemiology Working Group for NCIP Epidemic Response, Chinese Center for Disease Control and Prevention. [The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2020; 41(2): 145–51 (In Chinese)]. <https://dx.doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>.
9. Gottlieb M., Sansom S., Frankenberger C. et al. Clinical course and factors associated with hospitalization and critical illness among COVID-19 patients in Chicago, Illinois. *Acad Emerg Med.* 2020; 27(10): 963–73. <https://dx.doi.org/10.1111/acem.14104>.
10. 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. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
11. Richardson S., Hirsch J.S., Narasimhan M. et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020; 323(20): 2052–2059. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
12. Ziehr D.R., Alladina J., Petri C.R. et al. Respiratory pathophysiology of mechanically ventilated patients with COVID-19: a cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201(12): 1560–64. <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.202004-1163LE>.
13. Auld S.C., Caridi-Scheible M., Blum J.M. et al. ICU and ventilator mortality among critically ill adults with coronavirus disease 2019. *Crit Care Med.* 2020; 48(9): e799–e804. <https://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004457>.
14. Levin A.T., Hanage W.P., Owusu-Boaitey N. et al. Assessing the age specificity of infection fatality rates for COVID-19: Systematic review, meta-analysis, and public policy implications. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35(12): 1123–38. <https://dx.doi.org/10.1007/s10654-020-00698-1>.
15. Harrison S.L., Fazio-Eynullayeva E., Lane D.A. et al. Comorbidities associated with mortality in 31,461 adults with COVID-19 in the United States: A federated electronic medical record analysis. *PLoS Med.* 2020; 17(9): e1003321. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003321>.
16. Cates J., Lucero-Obusan C., Dahl R.M. et al. Risk for in-hospital complications associated with COVID-19 and influenza – Veterans health administration, United States, October 1, 2018–May 31, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(42): 1528–34. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6942e3>.
17. Xie Y., Bowe B., Maddukuri G., Al-Aly Z. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study. *BMJ.* 2020; 371: m4677. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m4677>.

18. Lentz S., Roginski M.A., Montrief T. et al. Initial emergency department mechanical ventilation strategies for COVID-19 hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Am J Emerg Med.* 2020; 38(10): 2194–202. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.082>.
19. Verma A.A., Hora T., Jung H.Y. et al. Characteristics and outcomes of hospital admissions for COVID-19 and influenza in the Toronto area. *CMAJ.* 2021; 193(12): E410–E418. <https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.202795>.
20. Dennis J.M., McGovern A.P., Vollmer S.J., Mateen B.A. Improving survival of critical care patients with coronavirus disease 2019 in England: A National Cohort Study, March to June 2020. *Crit Care Med.* 2021; 49(2): 209–14. <https://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004747>.
21. Petrilli C.M., Jones S.A., Yang J. et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: Prospective cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1966. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1966>.
22. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K. et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020; 584(7821): 430–36. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
23. Cunningham J.W., Vaduganathan M., Claggett B.L. et al. Clinical outcomes in young US adults hospitalized with COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2020; 181(3): 379–81. <https://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5313>. Online ahead of print.
24. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary estimates of the prevalence of selected underlying health conditions among patients with coronavirus disease 2019 – United States, February 12 – March 28, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69(13): 382–86. <https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6913e2>.
25. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 10 от 08.02.2021. Минздрав России. Доступ: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/ВРЕМЕННЫЕ_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf [дата обращения – 01.12.2022]. [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19)». Version 10 of 02/08/2021. Ministry of Healthcare of Russia. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/054/588/original/ВРЕМЕННЫЕ_МР_COVID-19_%28v.10%29-08.02.2021_%281%29.pdf [date of access – 01.12.2022] [In Russ.]].
26. Dyer O. Covid-19: Delta infections threaten herd immunity vaccine strategy. *BMJ.* 2021; 374: n1933. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1933>.
27. Ong S.W.X., Chiew C.J., Ang L.W. et al. Clinical and virological features of SARS-CoV-2 variants of concern: A retrospective cohort study comparing B.1.1.7 (Alpha), B.1.315 (Beta), and B.1.617.2 (Delta). *Clin Infect Dis.* 2022; 75(1): e1128–e1136. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciab721>.
28. Liu Y., Rocklöv J. The reproductive number of the Delta variant of SARS-CoV-2 is far higher compared to the ancestral SARS-CoV-2 virus. *J Travel Med.* 2021; 28(7): taab124. <https://dx.doi.org/10.1093/jtm/taab124>.
29. Sheikh A., McMenamin J., Taylor B., Robertson C.; Public Health Scotland and the EAVE II Collaborators. SARS-CoV-2 Delta VOC in Scotland: Demographics, risk of hospital admission, and vaccine effectiveness. *Lancet.* 2021; 397(10293): 2461–62. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01358-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01358-1).
30. Twohig K.A., Nyberg T., Zaidi A. et al.; COVID-19 Genomics UK (COG-UK) consortium. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(1): 35–42. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00475-8](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00475-8).
31. World Health Organization (WHO): What you need to know about the new Omicron COVID-19 variant. URL: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid19/news/news/2021/12/what-you-need-to-know-about-the-new-omicron-covid-19-variant> [date of access – 09.12.2021].
32. Centers for Disease Control and Prevention. SARS-CoV-2 Variant classifications and definitions. 2021. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/variants/variant-info.html> [date of access – 01.12.2022].
33. Abbott S., Hellewell J., Thompson R.N. et al. Estimating the time-varying reproduction number of SARS-CoV-2 using national and subnational case counts. *Wellcome Open Res.* 2020; 5: 112. <https://dx.doi.org/10.12688/wellcomeopenres.16006.2>.
34. World Health Organization. Update on Omicron 2021. URL: <https://www.who.int/news/item/28-11-2021-update-on-omicron> [date of access – 06.12.2021].
35. Saxena S.K., Kumar S., Ansari S. et al. Characterization of the novel SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) variant of concern and its global perspective. *J Med Virol.* 2022; 94(4): 1738–44. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.27524>.
36. Mannar D., Saville J.W., Zhu X. et al. SARS-CoV-2 Omicron variant: Antibody evasion and cryo-EM structure of spike protein-ACE2 complex. *Science.* 2022; 375(6582): 760–64. <https://dx.doi.org/10.1126/science.abn7760>.
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Epidemiological update: Omicron Variant of Concern (VOC). 11 December 2021. URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-omicron-variant-concern-voc-data-11-december-2021> [date of access – 21.01.2022].
38. Kumar S., Thambiraja T.S., Karuppanan K., Subramaniam G. Omicron and Delta variant of SARS-CoV-2: A comparative computational study of spike protein. *J Med Virol.* 2022; 94(4): 1641–49. <https://dx.doi.org/10.1002/jmv.27526>.
39. Song W.J., Hui C.K.M., Hull J.H. et al. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: Role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med.* 2021; 9(5): 533–44. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00125-9](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00125-9).
40. Brandal L.T., MacDonald E., Veneti L. et al. Outbreak caused by the SARS-CoV-2 Omicron variant in Norway, November to December 2021. *Euro Surveill.* 2021; 26(50): 2101147. <https://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.50.2101147>.
41. UK Health Security Agency (UKHSA). SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 31. 10 December 2021. URL: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1040076/Technical_Briefing_31.pdf [date of access – 01.12.2022].
42. Ihekwe T.S., Fasunla A.J., Orimadegun A.E. Systematic review and meta-analysis of smell and taste disorders in COVID-19. *OTO Open.* 2020; 4(3): 2473974X20957975. <https://dx.doi.org/10.1177/2473974X20957975>.
43. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181(2): 271–80.e8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
44. Dong M., Zhang J., Ma X. et al. ACE2, TMPRSS2 distribution and extrapulmonary organ injury in patients with COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020; 131: 110678. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110678>.
45. Maslo C., Friedland R., Toubkin M. et al. Characteristics and outcomes of hospitalized patients in South Africa during the COVID-19 Omicron wave compared with previous waves. *JAMA.* 2022; 327(6): 583–84. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.24868>.

46. Burki T.K. Omicron variant and booster COVID-19 vaccines. *Lancet Respir Med.* 2022; 10(2): e17. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00559-2](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00559-2).
47. Collie S., Champion J., Moultrie H. et al. Effectiveness of BNT162b2 vaccine against Omicron Variant in South Africa. *N Engl J Med.* 2022; 386(5): 494–96. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2119270>.
48. Пшеничная Н.Ю., Лизинфельд И.А., Журавлев Г.Ю. с соавт. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 1. *Инфекционные болезни.* 2020; 18(3): 7–14. [Pshenichnaya N.Yu., Lizinfeld I.A., Zhuravlev G.Yu. et al. Epidemic process of COVID-19 in the Russian Federation: interim results. 1th report. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases.* 2020; 18(3): 7–14 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.20953/1729-9225-2020-3-7-14>. EDN: JSGGSH.
49. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 811–18. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1017>.
50. Long B., Brady W.J., Koyfman A., Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020; 38(7): 1504–7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.04.048>.
51. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: A review. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(7): 831–40. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1286>.
52. Ranard L.S., Fried J.A., Abdalla M. et al. Approach to acute cardiovascular complications in COVID-19 infection. *Circ Heart Fail.* 2020; 13(7): e007220. <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007220>.
53. Rajpal S., Tong M.S., Borchers J. et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol.* 2021; 6(1): 116–18. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4916>.
54. Sagar S., Liu P.P., Cooper L.T. Jr. Myocarditis. *Lancet.* 2012; 379(9817): 738–47. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60648-X](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60648-X).
55. Петриков С.С., Годков М.А., Каниболоцкий А.А. с соавт. Результаты ПЦР-тестирования на наличие SARS-CoV-2 материала из различных органов пациентов, умерших в постковидный период от причин, непосредственно не связанных с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2022; 20(1): 5–15. [Petrikov S.S., Godkov M.A., Kanibolotsky A.A. et al. Results of RT-PCR test for the presence of SARS-CoV-2 in multiple organs of post-COVID patients who died from causes other than COVID-19. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases.* 2022; 20(1): 5–15 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.20953/1729-9225-2022-1-5-15>. EDN: QJZYBN.
56. Lindner D., Fitzek A., Breuninger H. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases. *JAMA Cardiol.* 2020; 5(11): 1281–85. <https://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3551>.
57. Liotta E.M., Batra A., Clark J.R. et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2020; 7(11): 2221–30. <https://dx.doi.org/10.1002/acn3.51210>.
58. Beltran-Corbellini A., Chico-Garcia J.L., Martinez-Poles J. et al. Acute-onset smell and taste disorders in the context of COVID-19: A pilot multicentre polymerase chain reaction based case-control study. *Eur J Neurol.* 2020; 27(9): 1738–41. <https://dx.doi.org/10.1111/ene.14273>.
59. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siaty D.R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(8): 2251–61. <https://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
60. Ousseiran Z.H., Fares Y., Chamoun W.T. Neurological manifestations of COVID-19: A systematic review and detailed comprehension. *Int J Neurosci.* 2021; 1–16. <https://dx.doi.org/10.1080/00207454.2021.1973000>. Online ahead of print.
61. Abdelmaksoud A.A., Ghweil A.A., Hassan M.H. et al. Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: Possible role of zinc. *Biol Trace Elem Res.* 2021; 199(11): 4101–8. <https://dx.doi.org/10.1007/s12011-020-02546-5>.
62. Tong J.Y., Wong A., Zhu D. et al. The prevalence of olfactory and gustatory dysfunction in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 163(1): 3–11. <https://dx.doi.org/10.1177/0194599820926473>.
63. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siaty D.R. et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): A multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 277(8): 2251–61. <https://dx.doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1>.
64. Leven Y., Bosel J. Neurological manifestations of COVID-19 – An approach to categories of pathology. *Neurol Res Pract.* 2021; 3(1): 39. <https://dx.doi.org/10.1186/s42466-021-00138-9>.
65. Frontera J.A., Sabadia S., Lalchan R. et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City. *Neurology.* 2021; 96(4): e575–e586. <https://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000010979>.
66. Hosseini A.A., Shetty A.K., Sprigg N. et al. Delirium as a presenting feature in COVID-19: Neuroinvasive infection or autoimmune encephalopathy? *Brain Behav Immun.* 2020; 88: 68–70. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.012>.
67. Mao L., Wang M., Chen S. et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective case series study. *medRxiv.* 2020. <https://dx.doi.org/10.1101/2020.02.22.20026500>. Preprint.
68. Tu T.M., Goh C., Tan Y.K. et al. Cerebral venous thrombosis in patients with COVID-19 infection: a case series and systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020; 29(12): 105379. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105379>.
69. Shechter A., Diaz F., Moise N. et al. Psychological distress, coping behaviors, and preferences for support among New York healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *Gen Hosp Psychiatry.* 2020; 66: 1–8. <https://dx.doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2020.06.007>.
70. Cheung K.S., Hung I.F.N., Chan P.P.Y. et al. Gastrointestinal manifestations of SARS-CoV-2 infection and virus load in fecal samples from a Hong Kong cohort: Systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2020; 159(1): 81–95. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.065>.
71. Lin L., Jiang X., Zhang Z. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut.* 2020; 69(6): 997–1001. <https://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>.
72. Kaafarani H.M.A., El Moheb M., Hwabejire J.O. et al. Gastrointestinal complications in critically ill patients with COVID-19. *Ann Surg.* 2020; 272(2): e61–e62. <https://dx.doi.org/10.1097/SLA.0000000000004004>.
73. Горелов А.В., Плоскирева А.А., Понежева Ж.Б. с соавт. COVID-19 – многоликий Янус. К вопросу о классификации новой коронавирусной инфекции. *Инфекционные болезни.* 2021; 19(4): 103–111. [Gorelov A.V., Ploskireva A.A., Ponezheva Zh.B. et al. COVID-19 as many-faced Janus. On the classification of a new coronavirus infection. *Infektsionnyye bolezni = Infectious Diseases.* 2021; 19(4): 103–111 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.20953/1729-9225-2021-4-103-111>. EDN: GECOHT.
74. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: A first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(5): e212–e213. <https://dx.doi.org/10.1111/jdv.16387>.
75. Das A., Singh V. Erythematous-edematous type of chilblain-like lesions and COVID-19: An Indian perspective. *Dermatol Ther.* 2020; 33(6): e13912. <https://dx.doi.org/10.1111/dth.13912>.

76. Gottlieb M., Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am J Emerg Med.* 2020; 38(9): 1715–21. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2020.06.011>.
77. Chan M.C., Cheung C.Y., Chui W.H. et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A (H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respir Res.* 2005; 6(1): 135. <https://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-6-135>.
78. Перегоедова В.Н., Богомолова И.К., Бабкин А.А., Терешков П.П. Содержание некоторых цитокинов и хемокинов сыворотки крови при коронавирусной инфекции у детей. *Вопросы практической педиатрии.* 2022; 17(2): 16–22. [Peregoedova V.N., Bogomolova I.K., Babkin A.A., Tereshkov P.P. Levels of some serum cytokines and chemokines in children with coronavirus infection. *Voprosy prakticheskoy pediatrii = Issues of Practical Pediatrics.* 2022; 17(2): 16–22 (In Russ.)). <https://dx.doi.org/10.20953/1817-7646-2022-2-16-22>. EDN: VKLPGO.
79. Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M. et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2020; 54: 62–75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001>.
80. Han H., Ma Q., Li C. et al. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2020; 9(1): 1123–30. <https://dx.doi.org/10.1080/22221751.2020.1770129>.
81. Chi Y., Ge Y., Wu B. et al. Serum cytokine and chemokine profile in relation to the severity of coronavirus disease 2019 in China. *J Infect Dis.* 2020; 222(5): 746–54. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa363>.
82. Ragab D., Salah Eldin H., Taieimah M. et al. The COVID-19 cytokine storm; What we know so far. *Front Immunol.* 2020; 11: 1446. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01446>.
83. Ulhaq Z.S., Soraya G.V. Interleukin-6 as a potential biomarker of COVID-19 progression. *Med Mal Infect.* 2020; 50(4): 382–83. <https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.002>.
84. Стукова М.А., Рыдловская А.В., Проскурина О.В. соавт. Фармакодинамическая активность нового соединения XC221G1 *in vitro* и *in vivo* моделях вирусного воспаления респираторного тракта. *Microbiology Independent Research Journal.* 2022; 9(1): 56–70. [Stukova M.A., Rydlovskaya A.V., Proskurina O.V. et al. In vitro and in vivo pharmacodynamic activity of the new compound XC221G1 in models of the viral inflammation of the respiratory tract. *Microbiology Independent Research Journal (MIR Journal).* 2022; 9(1): 56–70 (In Russ.)). <https://dx.doi.org/10.18527/2500-2236-2022-9-1-56-70>.
85. Горелов А.В., Калюжин О.В., Багаева М.И. Новые возможности упреждающей противовоспалительной терапии пациентов со среднетяжелой и тяжелой формой COVID-19. *Терапевтический архив.* 2022; 94(7): 872–875. [Gorelov A.V., Kalyuzhin O.V., Bagaeva M.I. New opportunities for preventive anti-inflammatory therapy in the management of patients with moderate and severe COVID-19. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive.* 2022; 94(7): 872–875 (In Russ.)). <https://dx.doi.org/10.26442/00403660.2022.07.201729>. EDN: VJHZPJ.

Поступила/Received: 17.05.2022

Принята в печать/Accepted: 16.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Светлана Викторовна Николаева, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а. E-mail: nikolaeva008@list.ru

ABOUT THE AUTHOR:

Svetlana V. Nikolaeva, MD., leading researcher at the clinical Department of infectious pathology, Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor. Address: 111123, Moscow, 3a Novogireevskaya Str. E-mail: nikolaeva008@list.ru

©А.О. Головатюк, А.И. Кочетков, Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, М.Г. Полуэктов, 2023

ИНСОМНИЯ КАК КОМОРБИДНОЕ РАССТРОЙСТВО

А.О. ГОЛОВАТЮК¹, А.И. КОЧЕТКОВ², Т.М. ОСТРОУМОВА¹, О.Д. ОСТРОУМОВА², М.Г. ПОЛУЭКТОВ¹¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Аннотация. Инсомния – одно из самых распространенных расстройств сна во всем мире. Ее наличие может выступать фактором риска развития хронических заболеваний или сопровождать соматические и психические болезни, приводя к более тяжелому их течению. Наиболее часто инсомния в качестве коморбидного состояния встречается при артериальной гипертензии, сахарном диабете, артрите и депрессии. Кроме того, зачастую нарушение сна становится следствием побочных эффектов препаратов, назначаемых для лечения основного заболевания. Поэтому при возникновении инсомнии на фоне других нарушений здоровья необходим рациональный подход к терапии основного заболевания с учетом наличия нарушений сна. Наиболее эффективным методом лечения инсомнии признана когнитивно-поведенческая терапия, которую можно использовать как в рамках монотерапии, так и в комбинации с назначением снотворных препаратов, что увеличивает приверженность к лечению. В ряде исследований было убедительно продемонстрировано, что коррекция инсомнии во многих случаях приводит к облегчению течения коморбидных заболеваний.

Ключевые слова: сон, острая инсомния, хроническая инсомния, коморбидность, когнитивно-поведенческая терапия, полипрагмазия, снотворные средства.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.О. Головатюк, А.И. Кочетков, Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова, М.Г. Полуэктов. Инсомния как коморбидное расстройство.

Терапия. 2023; 9(2): 126–133.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.126-133>

INSOMNIA AS A COMORBID DISORDER

GOLOVATYUK A.O.¹, KOCHETKOV A.^{1,2}, OSTROUMOVA T.M.¹, OSTROUMOVA O.D.², POLUEKTOV M.G.¹¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University)²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. Insomnia is one of the most prevalent sleep disorders worldwide. Its presence could serve as a risk factor for the development of chronic diseases or accompany somatic and mental illnesses, leading their course to be more severe. Most often, insomnia as a comorbid condition occurs in arterial hypertension, diabetes mellitus, arthritis, and depression. Moreover, sleep disturbance is often the result of side effects of drugs prescribed to treat the underlying disease. Therefore, if insomnia occurs against the background of other health disorders, a rational approach to the treatment of the underlying disease is necessary, taking into account the presence of sleep disorders. The most effective method of treating insomnia is cognitive behavioral therapy, which can be used both as monotherapy and in combination with the prescription of sleeping pills, which increases adherence to treatment. A number of studies have convincingly demonstrated that the correction of insomnia in many cases leads to an alleviation of the course of comorbid diseases.

Key words: sleep, acute insomnia, chronic insomnia, comorbidity, cognitive behavioral therapy, polypharmacy, sleeping pills.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Golovatyuk A.O., Kochetkov A.I., Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Poluektov M.G. Insomnia as a comorbid disorder.

Therapy. 2023; 9(2): 126–133.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.126-133>

ВВЕДЕНИЕ

Сон — одно из наиболее сложно организованных состояний живого организма. Это состояние является значимым фактором нормального функционирования, поэтому при различных расстройствах сна можно наблюдать изменения не только поведения человека, но и важных физиологических функций, обеспечивающих его жизнедеятельность. Самым распространенным из расстройств сна выступает инсомния, которая оказывает влияние как на психическое здоровье, так и физическое благополучие человека.

Инсомния как расстройство характеризуется присутствием одного или нескольких симптомов, нарушающих ночной сон. Среди них выделяют затруднение засыпания, частые ночные пробуждения с трудностями инициации сна и ранние утренние пробуждения. Эти симптомы должны возникать не менее 3 раз в неделю при условии, что одновременно соблюдаются все необходимые условия для нормального сна (время, отведенное для сна, тихая и затемненная комната, лишенная отвлекающих факторов). Также к необходимым критериям постановки диагноза инсомнии относятся «дневные» жалобы — неудовлетворенность сном и наличие негативных последствий недостаточного сна (сниженный уровень внимания, памяти, обеспокоенность своим сном и т.д.). В соответствии с Международной классификацией расстройств сна 3-го пересмотра (МКРС-3) инсомнию принято разделять на 3 формы: острую, хроническую и неуточненную. Границей между острой и хронической инсомнией служит временной промежуток в 3 мес [1].

Инсомния является следствием нарушения работы системы, обеспечивающей цикл «сон—бодрствование». Переключение между этими фазами описывает модель «качелей», предложенная К. Сейпером в 2001 г. [2]. Согласно ей, в центральной нервной системе (ЦНС) можно выделить две популяции нейронов, одна из которых отвечает за поддержание бодрствования, другая — за поддержание сна. К первой системе относят глутаматергические нейроны ядра моста и парабрахияльных ядер, гистаминергические нейроны туберомамиллярных ядер, холинергические нейроны среднего мозга и педункулопонтинных ядер, моноаминергические и орексинергические нейроны задних ядер гипоталамуса, а также структуры восходя-

щей активирующей ретикулярной формации. В свою очередь, одной из основных систем, обеспечивающих сон, выступает ГАМКергическая система вентролатеральных преоптических ядер (вентролатеральная преоптическая область, ВЛПО) [3]. Для объяснения развития стойких нарушений сна при инсомнии высказывается предположение о наличии дисбаланса в работе этих систем [4]. Иными словами, согласно теории Сейпера, сторона качелей, отвечающая за поддержание бодрствования, превосходит по «весу» противоположную сторону.

Выделяют острую и хроническую формы инсомнии. Острая (кратковременная) инсомния развивается в результате определенного стрессогенного воздействия, вследствие чего увеличивается общий уровень активации ЦНС. Продолжительность этой формы инсомнии не превышает 3 мес. Диагноз хронической инсомнии, соответственно, устанавливается при длительности заболевания более этого срока. Схематическое изображение механизмов возникновения и хронизации инсомнии представлено на рисунке 1.

ИНСОМНИЯ И СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Распространенность инсомнии среди людей старше 50 лет варьирует в пределах от 9 до 17% в зависимости от выборки. Одной из основных ее характеристик является снижение продолжительности сна — как субъективно ощущаемой пациентом, так и подтверждающейся объективными методами. Также с помощью ночной полисомнографии было продемонстрировано, что у пациентов, страдающих инсомнией, отмечаются более высокий индекс активаций в ночное время, сниженная эффективность сна (показатель, отражающий отношение времени сна к времени, проведенному в постели), а снижение общего времени сна при этом достигается за счет уменьшения глубокого медленноволнового сна и фазы быстрого сна (ФБС) [5]. Сокращение времени сна может приводить к соматическим и психическим заболеваниям. Например, было показано, что у людей, испытывающих недостаток ночного сна (менее 5 ч за ночь) на 26% повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Риск развития инсомнии увеличивается, если у человека есть хронические заболевания. При наличии только одного заболевания указанный риск повы-

Рис. 1. Патофизиологические механизмы развития инсомнии



шается в 1,41, двух – в 2,55, трех – в 3,22, четырех – в 7,62 раза. Если взять соматические формы патологии, то, согласно данным исследования по проблемам старения в Европе (COURAGE), наиболее часто жалобы на расстройства сна инсомнического характера встречаются у пациентов с артериальной гипертензией (30,3% респондентов), сахарным диабетом (7,8%) и артритом (14,2%) [7].

Сахарный диабет 2-го типа

Одно из серьезных последствий длительно текущей инсомнии – повышение риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД 2). В исследовании Vgontzats A. et al. была проведена оценка риска развития этого заболевания при симптомах инсомнии. Авторы показали, что у пациентов с наличием инсомнии наблюдается повышение риска развития диабета (относительный риск 2,95) в сравнении с теми, кто не предъявляет жалоб на расстройство сна и у кого привычная продолжительность сна составляет >6 ч [8]. Обсуждается, что одним из ведущих механизмов развития СД 2 на фоне хронической инсомнии выступает снижение чувствительности к инсулину периферических тканей, развивающееся при ограничении сна [9]. В то же время, основываясь на данных метаанализа, включившего 71 исследование, было показано, что распространенность бессонницы и ее симптомов у людей с СД 2 типа составляет 39%; это в 4 раза выше, чем в общей популяции. Распространенность инсомнии была еще выше с увеличением возраста (44%) или при наличии сопутствующих заболеваний (60%) [39]. Как было продемонстрировано в исследовании COURAGE, ожирение сопровождается инсомнией у 14,4% респондентов [7]. В связи с этим уместно вспомнить, что распространенность ожирения в России составляет 27,5% среди мужчин и 31,4% среди женщин (у взрослых) [10]. Наличие тесной взаимосвязи между ожирением и инсомнией объясняют снижением уровня грелина (гормона, отвечающего за чувство голода) и повышением уровня лептина (гормона, отмечающего за чувство сытости) на фоне снижения количества и качества сна.

Артериальная гипертензия

Другое соматическое заболевание, нередко сопровождающееся жалобами на инсомнию, – артериальная гипертензия (АГ). Как было продемонстрировано в исследовании Suka M. et al., наличие инсомнии повышает риск развития этого заболевания в ближайшие 4 года почти в 2 раза. При этом немаловажен характер симптомов у пациента: при наличии жалоб на затруднение инициации сна риск развития АГ повышался в 1,96 раза, при жалобах на частые ночные пробуждения – в 1,88 раз [11]. Примечательно то, что связи между ранними ночными пробуждениями и повышением риска развития этого состояния выявлено не было.

Важно отметить, что хроническая инсомния не только служит фактором риска развития АГ, но и

утяжеляет ее течение. Clark A. et al. продемонстрировали, что пациенты с инсомнией и начальной АГ чаще нуждаются в медикаментозном лечении (в том числе диуретиками, бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов), чем пациенты, не имеющие жалоб на нарушение сна (сравнение проводилось в однородных по другим факторам риска группах) [12]. В исследовании Ramos A. et al., где также оценивалась зависимость тяжести АГ от выраженности инсомнии, было обнаружено, что чем сильнее симптомы последней, тем тяжелее протекает АГ; это обстоятельство, наряду с прочим, вызывает необходимость расширения медикаментозной поддержки. Также было продемонстрировано, что для пациентов с инсомнией характерно нарушение суточного профиля артериального давления (АД) по нон-диппер-типу, когда АД в ночное время снижается в недостаточной степени (менее чем на 10% от дневного уровня) [13].

Определить патофизиологические механизмы развития АГ при инсомнии окончательно пока не удалось. Считается, что главную роль при этом играет увеличение активности симпатической части вегетативной нервной системы, следствием чего становится нарушение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, а это, в свою очередь, вызывает постепенное нарастание АД и развитие толерантности к его высоким значениям [14]. Немаловажным фактором также является нарушение иммунных механизмов. Burgos I. et al. показали, что при инсомнии в плазме крови повышается уровень интерлейкина 6 (провоспалительного цитокина), что впоследствии ведет к реакции системного воспаления и более интенсивному нарастанию атеросклеротических бляшек на эндотелии сосудов [14].

Ревматоидный артрит

Часто инсомния встречается и при ревматоидном артрите (РА) – аутоиммунном заболевании, которое проявляется симметричным полиартритом с деформацией суставов и вызывает раннюю утрату трудоспособности. По данным Louie G. et al., именно инсомния является наиболее частым коморбидным состоянием при РА (32,1% в группе с РА и 13,9% в контрольной группе) [15]. При этом проявления инсомнии во многом связаны, скорее, не с активностью аутоиммунного процесса, а со степенью выраженности болевого синдрома. Также Bjurstrom M. et al. акцентируют внимание на взаимосвязи между выработкой провоспалительных цитокинов и качеством сна. При повышении эффективности сна и снижении выраженности жалоб у пациентов с РА отмечалось уменьшение уровня фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина 6 (маркеров, отражающих степень активности аутоиммунного процесса) [16]. В другом исследовании было продемонстрировано, что при снижении активности аутоиммунного процесса (независимо от выраженности болевого синдрома) субъективная эффективность

сна у пациентов с РА повышалась [17]. Правда, несмотря на субъективное улучшение качества сна, при проведении полисомнографического исследования у этих пациентов не удалось обнаружить значительного изменения структуры и продолжительности сна.

Депрессия

Еще одним заболеванием, часто сопутствующим инсомнии, является депрессия. Показано, что инсомния выступает провоцирующим фактором развития депрессии в будущем, а наличие этого расстройства сна у пациентов с депрессией приводит к более тяжелому течению психического заболевания [18]. Ведущей патогенетической моделью, объясняющей коморбидность депрессии и инсомнии, служит «воспалительная теория». Установлено, что при инсомнии на фоне активации симпатического отдела нервной системы и стимуляции β -адренорецепторов повышается экспрессия ядерного фактора-каппа В, что приводит к увеличению продукции фактора некроза опухоли-альфа и интерлейкина-6, которые, в свою очередь, также могут спровоцировать депрессию [19]. При этом у пациентов с депрессией, но без инсомнии также наблюдается повышение содержания провоспалительных маркеров, свидетельствующее об обобщенном влиянии воспаления и депрессии [20].

Фактор полипрагматии

Как отдельный аспект проблемы коморбидности инсомнии с различными заболеваниями рассматривается полипрагматия — явление, при котором пациенту одновременно назначается 5 препаратов и более. Обнаружено, что у людей, принимающих 5 и более фармакологических средств одновременно, инсомния встречается достоверно чаще (42% против 5,7% у пациентов без полипрагматии) [21].

Немаловажным фактором является и то, какие именно препараты используются для коррекции основной патологии. Так, антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗ3) могут вызывать симптомы инсомнии в среднем у 17% людей, принимающих их на постоянной основе [22]. На фоне приема флуоксетина побочный эффект в виде инсомнии наблюдается у 27% людей, флувоксамина — у 31%; реже всего такое нежелательное явление отмечается при применении циталопрама [23]. Добавим, что при использовании флувоксамина нередко наблюдается и сонливость — в 29% случаев [23].

Среди селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) инсомния наиболее часто встречается при приеме венлафаксина или дулоксетина — у 24% получающих препарат [24]. Некоторые антидепрессанты, напротив, обеспечивают дополнительный снотворный эффект за счет блокады центральных H_1 -рецепторов: это тразодон, миансерин, мirtазапин и агомелатин [25]. На фоне их применения нередко возникает противоположный инсомнии симптом — избыточная дневная сонливость.

Так, при лечении мirtазапином в низких дозировках (<30 мг/сут) этот побочный эффект встречался в 54% случаев против 18% в группе плацебо [24]. При приеме тразодона инсомния наблюдалась менее чем в 2% случаев, а вот сонливость — в 46% [25]. В связи с наличием таких свойств эти препараты используют в том числе для лечения хронической инсомнии, хотя их эффективность при этом расстройстве сна пока еще окончательно не определена [25]. Наиболее часто побочное действие в виде сонливости встречается у мirtазапина и флувоксамина [23].

Свойствами блокаторов центральных H_1 -рецепторов со снотворным действием обладают этаноламин, дифенилгидрамин и доксиламин. Механизм их действия заключается в снижении активности мозговой гистаминергической системы [3].

Согласно результатам метаанализа 2022 г., при применении доксиламина у пациентов с инсомнией размер эффекта по сравнению с плацебо составил 0,47 (доверительный интервал: 0,006–0,89), а вероятность развития побочных эффектов — 0,61 (для сравнения: у Z-препарата зопиклона аналогичные показатели равнялись 0,58 и 0,81). Убедительность доказательств лечебных эффектов доксиламина в этом исследовании была оценена как средняя [26].

Одним из препаратов доксиламина, доступных в России, является Донормил (ООО «Свикс Хэлскеа»). Он назначается на срок 2–5 дней при наличии жалоб на нарушенный ночной сон. Донормил обладает благоприятным профилем безопасности, вплоть до возможности назначения женщинам на любом сроке беременности [27].

Лекарственными средствами, которые часто назначаются при хронических болевых синдромах при полиартрите, но нарушающими ночной сон, могут оказаться нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Механизм их действия, напомним, заключается в блокаде циклооксигеназы 1-го и 2-го типа (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), что влечет за собой снижение синтеза простагландинов, отвечающих за процесс воспаления. Вместе с тем простагландины участвуют и в регуляции цикла «сон–бодрствование»: например, уровень простагландина D2 возрастает по мере бодрствования, что способствует инициации сна [28]. Механизм воздействия на сон НПВП может заключаться в их влиянии на синтез простагландинов, снижении секреции мелатонина и изменении температуры тела [29]. В исследованиях с применением полисомнографии было продемонстрировано, что при применении ибупрофена или ацетилсалициловой кислоты увеличивается время бодрствования в постели, снижается представленность 2-й и 3-й стадий медленного сна, увеличивается латенция сна [30].

Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями часто назначаются препараты из группы β -адреноблокаторов. Среди их нежелательных эффектов также встречается инсомния [31], причем немаловажным фактором ее развития в данном случае высту-

пают физико-химические свойства препаратов. Чаще нарушение сна вызывают β -адреноблокаторы, обладающие высокой липофильностью, а также сопутствующим блокирующим воздействием на 5-HT_{2a} -рецепторы. В этом плане наиболее выраженным инсомническим побочным действием обладают метопролол, лабеталол и пропранолол, в то время как при приеме бисопролола, небиволола и атенолола риск возникновения инсомнии оказался ниже [32].

Негативное влияние на сон может оказывать и ингибитор АПФ каптоприл – на фоне его использования описаны редкие случаи возникновения инсомнии [33]. При этом такое нежелательное явление во многом связывают со способностью ингибиторов АПФ вызывать сухой кашель [32].

КЛЮЧЕВЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ИНСОМНИИ

При выборе тактики лечения инсомнии у пациентов с различными коморбидными состояниями следует учитывать не только эффективность различных методов терапии в отношении этого заболевания, но и их влияние на сопутствующую патологию. Более чем в 10% случаев острая инсомния переходит в хроническую форму. Для предотвращения хронизации в период действия стрессового фактора обсуждается возможность назначения лекарственных препаратов со снотворным действием (бензодиазепиновых и небензодиазепиновых ГАМКергических препаратов, блокаторов центральных H_1 -рецепторов) короткими курсами.

Предпочтительным методом лечения хронической инсомнии служит когнитивно-поведенческая терапия (КПТ-И) [34]. Показано, что улучшение сна на фоне применения этого метода у пациентов с АГ сопровождается снижением уровней как диастолического (до 14 мм рт.ст.), так и систолического АД (до 11 мм рт.ст.) [35]. КПТ-И оказывается эффективной методикой и при лечении инсомнии, коморбидной с депрессией. При длительном (на протяжении 3 лет) наблюдении соответствующих пациентов улучшение сна при применении КПТ-И было более стойким, чем при назначении антидепрессантов [36], тем более что применение антидепрессивных средств в качестве снотворных пока недостаточно убедительно обосновано. У пожи-

лых людей с депрессией и нарушением сна на фоне КПТ-И отмечалось как снижение тяжести инсомнии, так и симптомов психического заболевания [37]. Также при лечении инсомнии на фоне депрессии рекомендуется ограничить применение бензодиазепиновых и небензодиазепиновых агонистов ГАМК_A-рецепторного комплекса (в том числе Z-препаратов) ввиду того, что они могут ухудшать течение основного заболевания [26].

Другая группа средств, используемых для лечения инсомнии при коморбидных состояниях, представлена препаратами, содержащими мелатонин. При приеме мелатонина отмечается достоверное уменьшение латенции сна и увеличение его качества относительно плацебо. Несмотря на то, что по сравнению с другими снотворными препараты мелатонина обладают меньшим влиянием на показатели сна, значение этих средств не следует недооценивать, поскольку они играют важную роль в регуляции циркадианных (околосуточных) ритмов, а механизм их действия принципиально отличается от эффектов гипнотиков [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсомния представляет собой часто встречающееся при любой форме патологии нарушение сна. Наличие этого расстройства отягощает течение сопутствующего заболевания, а успешное устранение часто сопровождается облегчением его течения. Поэтому важно, чтобы в арсенале врача имелся простой скрининговый инструмент (опросник), позволяющий с высокой вероятностью предположить наличие инсомнии у данного пациента (табл.). При лечении острой хронической инсомнии, наряду с нефармакологическими (гигиена сна) методами применяют лекарственные, основанные на концепции взаимодействия активирующих и синхронизирующих систем мозга при участии внутренних часов. При выборе тактики лечения острой инсомнии следует учитывать особенности коморбидного заболевания.

Для лечения острой инсомнии в период действия стрессового фактора возможно назначение лекарственных препаратов со снотворным эффектом. Быстрое купирование симптомов инсомнии дает возможность уточнить причины нарушения сна и подо-

Таблица. Краткий опросник скрининга инсомнии

Пациенту предлагается обвести один вариант ответа на каждый вопрос			
№	Вопрос	Ответ	
1	Каким количеством ночей за последнюю неделю Вы недовольны?	0–2	3–7
2	Это недовольство обусловлено трудностями засыпания, частыми ночными или преждевременными утренними пробуждениями?	Нет	Да
Всего:			

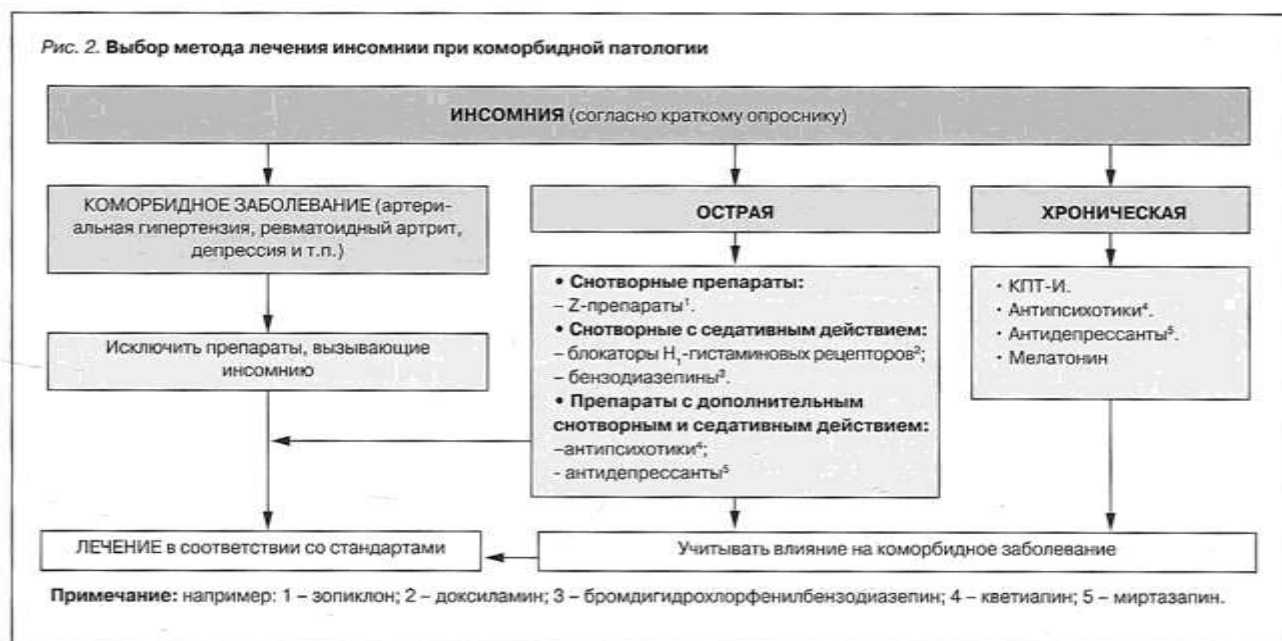
Принцип подсчета: за выбор первого варианта ответа на каждый вопрос начисляется 0 баллов, второго – 1 балл.

Интерпретация результатов: 2 балла – высокая вероятность наличия инсомнии.

брать этиопатогенетическое лечение, а также внести коррективы в терапию коморбидного заболевания. При этом обсуждается вопрос назначения агонистов ГАМК_A-рецепторов с выраженным снотворным действием бензодиазепиновой и небензодиазепиновой структуры (зопиклон, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин), различных антипсихотиков (алимемазин, кветиапин). Одним из препаратов выбора для кра-

тковременного использования при острой инсомнии является блокатор центральных гистаминовых H₁-рецепторов доксиламин (Донормил).

Ниже предложен алгоритм маршрутизации больных с острой и хронической инсомнией, который поможет специалисту не упустить важный симптом — инсомнию, которая в свою очередь может влиять на течение основного заболевания (рис. 2).



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
2. Saper C., Chou T., Scammell T. The sleep switch: Hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci.* 2001; 24(12): 726–31. [https://dx.doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)02002-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0166-2236(00)02002-6).
3. Takahashi K., Lin J., Sakai K. Characterization and mapping of sleep-waking specific neurons in the basal forebrain and preoptic hypothalamus in mice. *Neuroscience.* 2009; 161(1): 269–92. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.02.075>
4. Kay D., Buysse D. Hyperarousal and beyond: New insights to the pathophysiology of insomnia disorder through functional neuroimaging studies. *Brain Sci.* 2017; 7(3): 23. <https://dx.doi.org/10.3390/brainsci7030023>.
5. Someren S. Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences. *Physiol Rev.* 2021; 101(3): 995–1046. <https://dx.doi.org/10.1152/physrev.00046.2019>.
6. Tao F., Cao Z., Jiang Y. et al. Associations of sleep duration and quality with incident cardiovascular disease, cancer, and mortality: a prospective cohort study of 407,500 UK biobank participants. *Sleep Med.* 2021; 81: 401–9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2021.03.015>.
7. Leonardi M., Chatterji S., Koskinen S., Ayuso-Mateos J. et al. Determinants of health and disability in ageing population: The COURAGE in Europe Project [collaborative research on ageing in Europe]. *Clin Psychol Psychother.* 2014; 21(3): 193–98. <https://dx.doi.org/10.1002/cpp.1856>.
8. Vgontzas A., Liao D., Pejovic S. et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes: A population-based study. *Diabetes Care.* 2009; 32(11): 1980–85. <https://dx.doi.org/10.2337/dc09-0284>.
9. Buxton O., Pavlova M., Reid E. et al. Sleep restriction for 1 week reduces insulin sensitivity in healthy men. *Diabetes.* 2010; 59(9): 2126–33. <https://dx.doi.org/10.2337/db09-0699>.
10. Global Obesity Observatory. URL: <https://data.worldobesity.org/#RU|36|A|F> (date of access – 01.03.2023).
11. Suka M., Yoshida K., Sugimori H. Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health.* 2003; 45(6): 344–50. <https://dx.doi.org/10.1539/joh.45.344>
12. Clark A., Salo P., Lange T. et al. Onset of impaired sleep and cardiovascular disease risk factors: a longitudinal study. *Sleep.* 2016; 39(9): 1709–18. <https://dx.doi.org/10.5665/sleep.6098>
13. Ramos A., Weng J., Wallace D. et al. Sleep patterns and hypertension using actigraphy in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Chest.* 2018; 153(1): 87–93. <https://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2017.09.028>
14. Backhaus J., Junghanns K., Hohagen F. Sleep disturbances are correlated with decreased morning awakening salivary cortisol. *Psychoneuroendocrinology.* 2004; 29(9): 1184–91. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.01.010>
15. Louie G., Tektonidou M., Caban-Martinez A., Ward M. Sleep disturbances in adults with arthritis: prevalence, mediators, and subgroups at greatest risk. Data from the 2007 National Health Interview Survey. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63(2): 247–60. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.20362>.

16. Bjurstrom M., Olmstead R., Irwin M. Reciprocal relationship between sleep macrostructure and evening and morning cellular inflammation in rheumatoid arthritis. *Psychosom Med.* 2017; 79(1): 24–33. <https://dx.doi.org/10.1097/PSY.0000000000000363>.
17. Karatas G., Bal A., Yuceege M. et al. The evaluation of sleep quality and response to anti-tumor necrosis factor therapy in rheumatoid arthritis patients. *Clin Rheumatol.* 2017; 36(1): 45–50. <https://dx.doi.org/10.1007/s10067-016-3387-6>.
18. Jausseint I., Bouyer J., Ancelin M. et al. Insomnia and daytime sleepiness are risk factors for depressive symptoms in the elderly. *Sleep.* 2011; 34(8): 1103–10. <https://dx.doi.org/10.5665/SLEEP.1170>.
19. Irwin M., Wang M., Ribeiro D. et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry.* 2008; 64(6): 538–40. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.004>.
20. Slavich G., Irwin M. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull.* 2014; 140(3): 774–815. <https://dx.doi.org/10.1037/a0035302>.
21. Kucukdagli P. Polypharmacy and related factors in geriatric outpatients. *Eur J Geriatr Gerontol.* 2019; 1(2): 56. <https://dx.doi.org/10.4274/ejgg.galenos.2019.144>.
22. Остроумова О.Д., Исаев Р.И., Переверзев А.П. Лекарственно-индуцированная инсомния у пациентов пожилого и старческого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2019; 119(8): 142–152. [Ostroumova O.D., Isaev R.I., Pereverzev A.P. Drug-induced insomnia in old and very old patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019; 119(8): 142–152 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/jnevro2019119081142>. EDN: WGDSRX.
23. Doghranj K., Jangro W. Adverse effects of psychotropic medications on sleep. *Psychiatr Clin North Am.* 2016; 39(3): 487–502. <https://dx.doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.009>
24. Gastel A. Drug-induced insomnia and excessive sleepiness. *Sleep Med Clin.* 2018; 13(2): 147–59. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.02.001>.
25. Datta S., Maclean R. Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep-wake behavior: Reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007; 31(5): 775–824. <https://dx.doi.org/10.1016/j.neubiorev.2007.02.004>.
26. De Crescenzo F., D'Alo G., Ostinelli E. et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *Lancet.* 2022; 400(10347): 170–84. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00878-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00878-9).
27. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Донормил. РУ: ЛП-№(001263)-(РГ-РУ). Доступ: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b48d91b-0410-4896-8e58-6aa06961cf92 [дата обращения – 01.03.2023]. [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Instructions for medical use of the drug Donormil. Registration certificate: ЛП-№(001263)-(РГ-РУ). URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9b48d91b-0410-4896-8e58-6aa06961cf92 (date of access – 01.03.2023) (In Russ.)].
28. Murphy P., Badia P., Myers B. et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect normal sleep patterns in humans. *Physiol Behav.* 1994; 55(6): 1063–66. [https://dx.doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90388-3](https://dx.doi.org/10.1016/0031-9384(94)90388-3).
29. Gengo F. Effects of ibuprofen on sleep quality as measured using polysomnography and subjective measures in healthy adults. *Clin Ther.* 2006; 28(11): 1820–26. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2006.11.018>.
30. Pagel J., Helfter P. Drug induced nightmares—an etiology based review. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18(1): 59–67. <https://dx.doi.org/10.1002/hup.465>.
31. Schweitzer P., Randazzo A. Drugs that disturb sleep and wakefulness. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine.* 6th edition. Philadelphia: Elsevier. 2017; pp. 480–98. <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-24288-2.00045-3>.
32. Gundersen T., Wiklund I., Swedberg K. et al. Effects of 12 weeks of ramipril treatment on the quality of life in patients with moderate congestive heart failure: results of a placebo-controlled trial. *Ramipril Study Group. Cardiovasc Drugs Ther.* 1995; 9(4): 589–94. <https://dx.doi.org/10.1007/BF00878091>.
33. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017; 26(6): 675–700. <https://dx.doi.org/10.1111/jsr.12594>.
34. Moreno B., Contreras R., Martinez S. et al. [Effects of a cognitive-behavioral intervention on blood pressure of hypertensive elderly subjects]. *Revista medica de Chile.* 2006; 134(4): 433–40. <https://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872006000400005>.
35. Blom K., Jernelov S., Ruck C. Three-year follow-up comparing cognitive behavioral therapy for depression to cognitive behavioral therapy for insomnia, for patients with both diagnoses. *Sleep.* 2017; 40(8): 1–14. <https://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsx108>.
36. Sadler P., McLaren S., Klein B. Cognitive behavior therapy for older adults with insomnia and depression: A randomized controlled trial in community mental health services. *Sleep.* 2018; 41(8): 1–41. <https://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsy104>.
37. Herring W., Connor K., Ivgy-May N. et al. Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized controlled clinical trials. *Biol Psychiatry.* 2016; 79(2): 136–48. <https://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.10.003>.
38. Ferracioli-Oda E., Qawasmi A., Bloch M. Meta-analysis: Melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PLoS One.* 2013; 8(5): e63773. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0063773>.
39. Koopman D.M., Beulens J.W., Dijkstra T. et al. Prevalence of insomnia (symptoms) in T2D and association with metabolic parameters and glycemic control: meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(3): 614–43. <https://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgz065>.

Поступила/Received: 16.06.2022

Принята в печать/Accepted: 16.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Андрей Олегович Головатюк, врач-невролог отделения медицины сна Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4, 5. E-mail: a.golovatyuk@phphys.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-3479>

Алексей Иванович Кочетков, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13. E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Татьяна Максимовна Остроумова, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский

Университет). Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1. E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Ольга Дмитриевна Остроумова, д.м.н., профессор, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии им. академика М.С. Вовси ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Михаил Гурьевич Полуэктов, к.м.н., доцент, зав. отделением медицины сна Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119021, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 4. E-mail: polouekt@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey O. Golovatyuk, neurologist at the Department of sleep medicine of the University Clinical Hospital No. 3, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119021, Moscow, 11/4, bld. 4, 5 Rossolimo Str. E-mail: a.golovatyuk@nphys.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6304-3479>

Alexey I. Kochetkov, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of therapy and polymorbid pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125284, Moscow, 12/13 Polikarpova Str. E-mail: ak_info@list.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Tatyana M. Ostroumova, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of nervous diseases and neurosurgery, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119021, Moscow, 11/1 Rossolimo Str. E-mail: t.ostroumova3@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Olga D. Ostroumova, MD, professor, professor of the Department of clinical pharmacology and propaedeutics of internal diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University), head of the Department of therapy and polymorbid pathology named after academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 119021, Moscow, 11/4 Rossolimo Str. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Mikhail G. Poluektov, PhD in Medical Sciences, associate professor, head of the Department of sleep medicine of the University Clinical Hospital No. 3, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Sechenov University). Address: 119021, Moscow, 11/4, bld. 4, 5 Rossolimo Str. E-mail: polouekt@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6215-0918>



ДОНОРМИЛ® при расстройствах сна

Оказывает снотворное и седативное действие

- Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна¹
- Может применяться у беременных женщин на протяжении всего периода беременности¹
- В зарегистрированных дозах не отмечается синдрома отмены препарата и лекарственной зависимости^{2*}



1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Донормил®. РУ. ЛП-№(001263)-(РГ-РУ). 2. Я.И. Левин. // Доксиламин (Донормил) в лечении инсомнии. Регулярные выпуски «РМЖ». 2006. №9. 704. Данные многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования с 3 параллельными группами пациентов, проведенного для сравнения эффективности и переносимости доксиламина сукцината (15 мг), золпидема тартрата (10 мг) и плацебо при лечении инсомнии. В исследовании приняли участие 338 пациентов в возрасте от 18 до 73 лет. * Возможное злоупотребление блокаторами H1 гистаминовых рецепторов первого поколения, включая доксиламин, может приводить к физической и психологической зависимости, о которой сообщалось на фоне преднамеренного приема более высоких доз препарата, чем рекомендованные. ООО «Свикс Хэлскеа», 123001, г. Москва, Трехпрудный пер. д. 4. стр.1. Тел: +7(495)9815354. medinfo.russia@swixbiopharma.com PM-RU-2023-04-1525. Дата согласования: 04.2023. Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников.

Реклама

©Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева, 2023

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Е.А. СТРЕБКОВА, Л.И. АЛЕКСЕЕВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва



Аннотация. Скелетно-мышечные заболевания представляют собой одну из главных медико-социальных проблем в современном здравоохранении и являются самой частой причиной хронической боли. Остеоартрит (ОА) и патологии околосуставных мягких тканей – яркие представители данной группы заболеваний. Основные цели их лечения включают уменьшение боли, улучшение функционального состояния и предотвращение развития деформации сустава, улучшение качества жизни пациентов, а также минимизацию побочных эффектов фармакотерапии. Локальная терапия с применением гиалуроновой кислоты рассматривается как перспективное направление в терапевтических интервенциях при этих заболеваниях. В многочисленных мета-анализах показано, что гиалуроновая кислота хорошо переносится и обладает полным терапевтическим эффектом (снижение боли, улучшение функции сустава) по сравнению с плацебо и другими средствами. В настоящее время появляются новые данные об использовании гиалуроновой кислоты при патологиях околосуставных тканей, что говорит о необходимости более углубленного изучения этого метода терапии. В представленном обзоре обсуждаются современные аспекты локального применения гиалуроновой кислоты при остеоартрите и патологиях околосуставных мягких тканей.

Ключевые слова: остеоартрит, скелетно-мышечные заболевания, патология околосуставных мягких тканей, гиалуроновая кислота, снижение боли.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Е.А. Стребкова, Л.И. Алексеева. Современные аспекты применения локальной гиалуроновой кислоты при скелетно-мышечных заболеваниях.

Терапия. 2023; 9(2): 134–141.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.134-141>

MODERN ASPECTS OF THE USE OF LOCAL HYALURONIC ACID IN MUSCULOSKELETAL DISEASES

E.A. STREBKOVA, L.I. ALEKSEEVA

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Abstract. Musculoskeletal pathology is one of the main medical and social problems in modern healthcare and are the most common cause of chronic pain. Osteoarthritis (OA) and periarticular soft tissues pathologies are prominent examples of this group of diseases. The main goals of their treatment include reducing pain, improving the functional condition and preventing the development of joint deformity, improving the quality of life of patients, as well as minimizing the side effects of pharmacotherapy. Local therapy with the use of hyaluronic acid is considered to be a promising direction in therapeutic interventions for these diseases. Numerous meta-analyses have shown that hyaluronic acid is well tolerated and has a full therapeutic effect (pain reduction, improved joint function) comparatively with placebo and other remedies. Currently, new data are appearing on the use of hyaluronic acid in case of periarticular tissues pathologies, which indicates the need for a more in-depth study of this method of therapy. Current review discusses modern aspects of the local application of hyaluronic acid in osteoarthritis and periarticular soft

tissues pathologies.

Key words: osteoarthritis, musculoskeletal diseases, periarticular soft tissue pathology, hyaluronic acid, pain reduction.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: E.A. Strebkova, L.I. Alekseeva. Modern aspects of the use of local hyaluronic acid in musculoskeletal diseases.

Therapy. 2023; 9(2): 134–141.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.134-141>

ВВЕДЕНИЕ

Скелетно-мышечные заболевания представляют собой одну из главных медико-социальных проблем в современном здравоохранении. В перечне этих нозологий особую роль играют остеоартрит (ОА) и патологии околосуставных мягких тканей разной локализации, которые характеризуются высокой распространенностью в популяции [1].

ОСТЕОАРТРИТ

ОА – самое распространенное заболевание опорно-двигательного аппарата, приводящее к снижению трудоспособности и занимающее лидирующие позиции по частоте инвалидизации [2]. В 2019 г. были представлены эпидемиологические и социально-демографические характеристики ОА в рамках «глобального исследования бремени болезней» (Global Burden of Disease Study, GBD), в котором участвуют ученые из более чем 50 стран. По данным GBD 2019 г., заболеваемость ОА в мире достигает 7%, болезнь верифицирована у более чем 500 млн человек. За почти 30-летний период (с 1990 по 2019 г.) количество пациентов с ОА выросло на 48%. В проекте GBD-2019 ОА занимает 15-е место в рейтинге прожитых лет с инвалидностью, а у 2% респондентов он являлся причиной получения инвалидности [3].

Неутешительные статистические данные по ОА имеют место и в России. Так, по результатам крупного эпидемиологического исследования с участием более 76 тыс. человек, распространенность заболевания в нашей стране составила 13%, что превышает показатели официальной статистики Минздрава более чем в 5 раз [4].

Основа патогенеза ОА заключается во взаимодействии различных механических и биологических факторов, нарушающих существующее в норме равновесие между процессами деградации и синтеза всех компонентов матрикса суставного хряща. При этом к отличительным особенностям пациентов с ОА относится высокий коморбидный фон, что диктует необходимость персонифицированной тактики ведения больных и выбора наиболее безопасных методов лечения этой патологии [5].

Основные цели терапии ОА – уменьшение боли, улучшение функции суставов, предотвращение

прогрессирования функциональной недостаточности, улучшение качества жизни, сокращение нежелательных явлений от фармакотерапии. Согласно современным рекомендациям зарубежных обществ по изучению ОА, а также российских экспертов в этой области, лечение этого заболевания включает использование нефармакологических методов, фармакотерапии (парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов, симптоматических средств замедленного действия) и локальную терапию с применением внутрисуставных форм лекарственных препаратов [6, 7]. Внутрисуставное введение лекарственных средств при этом имеет ряд преимуществ по сравнению с применением пероральных и парентеральных форм препаратов: биодоступность, снижение системного воздействия, уменьшение побочных эффектов, возможность использования у мультиморбидных пациентов [8].

В последние годы обществами по изучению ОА разработаны различные рекомендации по ведению больных, включающие внутрисуставное применение препаратов гиалуроновой кислоты (табл. 1).

Таблица. Российские и международные рекомендации по внутрисуставному применению гиалуроновой кислоты при остеоартрите [6, 7, 9–11]

Профессиональное сообщество	Рекомендации по внутрисуставному введению гиалуроновой кислоты
Европейское общество по изучению клинических и экономических аспектов ОА и остеопороза (ESCEO), 2019	Рекомендуется при неэффективности НПВП
Европейская противоревматическая лига (EULAR), 2013	Рекомендуется при остеоартрите коленных суставов
Международное общество по изучению остеоартрита (OARSI)	Условно рекомендуется при остеоартрите коленных суставов
Ассоциация ревматологов Китая (CRA)	Рекомендуется при остеоартрите коленных суставов
Ассоциация Ревматологов России (APP)	Рекомендуется при неэффективности немедикаментозных методов и применения НПВП

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

Так, Европейское общество по изучению клинических и экономических аспектов ОА и остеопороза (ESCEO) разработало пошаговый алгоритм терапии ОА, в котором рекомендует использовать внутрисуставные препараты гиалуроновой кислоты (уровень доказательности 1B) у пациентов с сохраняющимися симптомами ОА [6]. Европейская противоревматическая лига (EULAR) рекомендует такие препараты для лечения ОА на основании их эффективности в отношении уменьшения боли и улучшения функции сустава (уровень доказательности 1B) [9]. Международное общество по изучению ОА (OARSI) условно рекомендует внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты для пациентов с ОА коленных суставов в связи с более длительным ее лечебным эффектом по сравнению с глюкокортикоидами и благоприятным профилем безопасности. В «Заявлении о надлежащей клинической практике» OARSI отмечается, что внутрисуставное применение гиалуроновой кислоты может оказывать симптоматическое влияние на боль в течение более чем 12 нед [10]. Китайские эксперты в области ревматологии (Ассоциация ревматологов Китая, CRA) рекомендуют использование внутрисуставной гиалуроновой кислоты при ОА коленных суставов (уровень доказательности 2C) [11]. В нашей стране Ассоциация ревматологов России (АРР) рекомендует внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты в случае неэффективности предшествующей немедикаментозной терапии и применения нестероидных противовоспалительных препаратов [7].

Кроме того, Приказом Минздрава России от 27.10.2022 № 706н утвержден новый стандарт медицинской помощи взрослым при гонартрозе. В Приложении к этому Приказу в раздел 2.5 «Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации» включены препараты гиалуроновой кислоты (код медицинской услуги А16.04.051) [12].

Таким образом, большинство экспертов рекомендует использование ГУК в лечении ОА, исходя из принципов персонифицированной медицины.

СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОКОЛОСУСТАВНЫХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Скелетно-мышечные заболевания околоуставных мягких тканей включают поражения плечевого (синдром сдавления ротаторов плеча, адгезивный капсулит), локтевого (эпикондилиты), коленного суставов (тендинопатия надколенника, сухожилий четырехглавой мышцы бедра и др.), области стоп (тендинопатия пяточного сухожилия) и др. [13].

Боль в плече — частая жалоба пациентов всех возрастов в повседневной клинической практике, от которой страдает примерно треть людей в тече-

ние жизни. Одной из самых частых причин такой боли служит синдром сдавления ротаторов плеча (ССРП), характеризующийся сдавлением вращательной манжеты плеча в субакромиальном пространстве. Для этого заболевания типична боль, локализованная в переднелатеральной акромиальной области, которая также может иррадиировать в латеральную среднюю часть плечевой кости. Клиническими особенностями ССРП являются ночной характер болей в области плечевого сустава, боль при подъеме руки на 70–120° («болевая дуга») при форсированных движениях над головой и в положении лежа на пораженной стороне, а также существенное снижение качества жизни пациентов [14, 15].

Адгезивный капсулит представляет собой тяжелое поражение плечевого сустава, сопровождающееся развитием фиброза капсулы, болью и потерей активных и пассивных движений в суставе. Адгезивный капсулит классифицируется как первичный или идиопатический, если возникает спонтанно, при отсутствии специфических причин, и как вторичный при наличии провоцирующего фактора (например, травмы). Известно, что адгезивный капсулит — частый «спутник» сахарного диабета (СД): при этом заболевании его частота колеблется от 10 до 20% [16]. Адгезивный капсулит диагностируется на основании анамнеза и физического осмотра и часто рассматривается как «диагноз исключения». Перед постановкой такого диагноза необходимо исключить другие причины боли и нарушения функции в плечевом суставе, включая септический артрит, неправильное положение ортопедических конструкций, нарушение сращения перелома, патологию вращательной манжеты плеча, импиджмент синдром и дорсопатию шейного отдела позвоночника. К ведущим клиническим признакам адгезивного капсулита относятся боль области плечевого сустава, постепенное ограничение активных и пассивных движений в суставе (в первую очередь внешняя ротация). Инструментальные исследования не являются необходимыми для диагностики адгезивного плечевого капсулита, но могут быть использованы в целях исключения других причин болей в области плечевого сустава [17].

Латеральный эпикондилит, также называемый «теннисный локоть», выступает наиболее распространенной причиной боли и дисфункции локтевого сустава, в основном возникающей в результате повторяющихся захватов или разгибаний запястья. Этиология этого заболевания точно не установлена. Основные его клинические проявления включают боль или жжение в области латерального надмыщелка плечевой кости, иррадиирующие вниз по предплечью, а иногда распространяющиеся проксимально к плечу. Боль в

области локтевого сустава при латеральном эпикондилите обычно усугубляется при разгибании запястья с сопротивлением, например, при хватании предметов или скручивании полотенца [18].

В целом патология мягких тканей опорно-двигательного аппарата остается одной из наиболее частых причин обращения к врачу первичного звена [19].

Лечение заболеваний околосуставных мягких тканей строится на использовании широкого спектра терапевтических подходов: среди них прием НПВП, локальная терапия, физиотерапевтические мероприятия и хирургические пособия. Достаточно широко применяются методы локальной терапии с применением периартикулярных инъекций глюкокортикоидов в связи с быстрым анальгетическим эффектом и низкой стоимостью. Однако хорошо известно, что при данном методе лечения возможны дестабилизация сопутствующих заболеваний, а также развитие местных дистрофических реакций, что ограничивает его применение [20].

В настоящее время в связи с отсутствием четких клинических рекомендаций по ведению больных с патологиями сухожильно-связочного аппарата ведется поиск безопасных методов лечения этих часто встречающихся состояний. В частности, растет интерес к использованию при патологии мягких тканей гиалуроновой кислоты, учитывая ее различные физиологические функции и свойства [21]. Ряд клинических испытаний продемонстрировал преимущества инъекций гиалуроновой кислоты в лечении различных околосуставных патологий [22], и применение этого метода рассматривается сегодня как одно из перспективных направлений терапевтического алгоритма скелетно-мышечных заболеваний.

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА: СВОЙСТВА И ЭФФЕКТЫ

В 1997 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрило применение гиалуроновой кислоты в качестве консервативной методики лечения ОА, а в 2000 г. Американская коллегия ревматологов (ACR) впервые представила ее в рекомендациях по ведению пациентов с ОА коленного сустава [23].

Гиалуроновая кислота представляет собой несulfатированное гликозаминогликановое небелковое соединение с отчетливыми физико-химическими свойствами повторяющихся звеньев β -1,4-D-глюкуроновой кислоты и β -1,3-N-ацетилглюкозамина [24]. Основная функция этого вещества состоит в улучшении лубрикантных свойств суставных поверхностей, что способствует поглощению вибрации, уменьшению трения и

протекции сустава. Известно, что гиалуроновая кислота выполняет не только локальную функцию, но еще и действует как сигнальная молекула. Взаимодействуя с различными рецепторами клеточной поверхности, она способна регулировать пролиферацию клеток и миграцию хондроцитов, которые воздействуют на внеклеточный матрикс, что, в свою очередь, не только создает условия для синтеза эндогенного гиалуроната, но и уменьшает разрушение хряща [25].

Противовоспалительная активность гиалуроновой кислоты является еще одним ее важным свойством. Она реализуется в результате связывания гиалуроновой кислоты с рецепторами CD 44 на поверхности хондроцитов и проявляется снижением секреции провоспалительного цитокина интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), благодаря чему уменьшается выработка катаболических ферментов (металлопротеиназ) [26]. Гиалуроновая кислота способна подавлять синтез и других провоспалительных медиаторов (фактора некроза опухоли-альфа, ИЛ-17, оксида азота) посредством связывания с толл-подобными рецепторами TLR 2 и 4 [27]. Кроме того, она выступает важным компонентом внеклеточного матрикса суставного хряща, что имеет большое значение для поддержания целостности биомеханики хряща [28]. Таким образом, с учетом многогранности механизма действия гиалуроновой кислоты ее введение при ОА вполне обоснованно (табл. 2).

Таблица 2. Механизмы действия и эффекты гиалуроновой кислоты [24]

ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТЫ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Поддержание вязкоупругих свойств. 2. Восстановление реологических свойств. 3. Лубрикантные свойства
БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И ЭФФЕКТЫ
<ol style="list-style-type: none"> 1. Антиоксидантный эффект. 2. Противовоспалительный эффект. 3. Снижение синтеза катаболических ферментов (ММП-1, ММП-3 и ММП-13). 4. Уменьшение секреции и активности ИЛ-1β и других провоспалительных медиаторов. 5. Ингибция синтеза PG E2 и брадикинина. 6. Уменьшение гипертрофии синовиальной оболочки и увеличение количества синовиальных фибробластоподобных клеток. 7. Регуляция пролиферации фибробластов. 8. Торможение миграции и агрегации лейкоцитов и макрофагов. 9. Улучшение функции суставов, подвижности и уменьшение скованности. 10. Анальгетический эффект за счет связывания гиалуроновой кислоты с рецепторами на свободных нервных окончаниях

Примечание: ММП – металлопротеиназы; ИЛ-1 β – интерлейкин 1 β ; PG E2 – простагландин E2.

Гиалуроновая кислота, предназначенная для внутрисуставного введения, может иметь различную молекулярную массу: низкую – от 500 до 1600 кДа, среднюю – от 1600 до 3000 кДа, и высокую – свыше 3500 кДа (при этом 3500 кДа – предел бактериального синтеза гиалуроновой кислоты).

На сегодняшний день выявлено несколько механизмов воздействия гиалуроновой кислоты на околосуставные ткани (сухожильно-связочный аппарат). Она оказывает влияние как на место повреждения сухожилия, так и на синовиальную оболочку, уменьшая периферический воспалительный ответ и способствуя репаративным изменениям вследствие вовлечения в процесс восстановления эпителиальных и эндотелиальных клеток. Гиалуроновая кислота может оказывать болезнь-модифицирующий эффект, приводя к повышенной регенерации теноцитов, восстановлению соотношения коллагена типа I/типа III и снижению апоптоза. Также в клинических испытаниях показано ее положительное влияние на вязкоэластичность сухожилий. Введение препаратов 1% гиалуроновой кислоты более эффективно при поражении околосуставных мягких тканей и тендинопатиях, чем другие методы локальной терапии (например, применение глюкокортикоидов), за счет предотвращения спаечного процесса и ее противовоспалительного действия [29, 30].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ СКЕЛЕТНО-МЫШЕЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ОКОЛОСУСТАВНЫХ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Совсем недавно (2023) опубликованный метаанализ клинических исследований по изучению эффективности локальной терапии при патологии мягких тканей продемонстрировал эффективность периартикулярного введения гиалуроновой кислоты. Общая выборка включала 1629 пациентов, их средний возраст составил $48,5 \pm 9,9$ лет. В метаанализ вошли 19 рандомизированных клинических исследований, 11 из которых оценивали эффективность гиалуроновой кислоты у пациентов с патологией мягких тканей плеча (ССРП, тендинопатией и неполными разрывами вращательной манжеты плеча). По результатам метаанализа, применение гиалуроновой кислоты способствовало как быстрому снижению интенсивности болевого синдрома, так и сохранению анальгетического эффекта в долгосрочной перспективе от 6 до 12 нед при сравнении с другими методами терапевтического воздействия, такими как PRP-терапия (1 испытание), введение глюкокортикоидов (3 испытания), плацебо (7 испытаний) [31].

Субакромиальное введение 1% гиалуроновой кислоты пациентам с поражением мышц ротатора

плеча способствует уменьшению боли и улучшению функции сустава. В двойном слепом рандомизированном исследовании Blaine T. et al. показали эффективность ее применения у пациентов с болью в плече. В исследование было включено 660 пациентов с постоянной болью в плечевом суставе, разрывом манжеты ротатора и/или адгезивным капсулитом, у которых стандартная терапия оказалась неэффективной; в общей сложности все 26 нед наблюдения прошли 456 участников. Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я – 5-недельный курс терапии гиалуроновой кислотой; 2-я – 3-недельный курс гиалуроновой кислоты, а далее – 2-недельный курс внутрисуставных инъекций физиологического раствора или 5-и недельный курс внутрисуставных инъекций физиологического раствора. Анализ результатов показал эффективность терапии и уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) через 26 нед в обеих группах. Значимых различий между эффектами от 3 и 5 инъекций гиалуроновой кислоты выявлено не было [32].

В работе Russo A. et al. также была продемонстрирована эффективность локального применения гиалуроновой кислоты в комбинации с другими методами лечения у пациентов с адгезивным капсулитом плечевого сустава. В исследовании участвовало 52 человека с идиопатическим адгезивным капсулитом в возрасте от 36 до 52 лет, которым проводилась комплексная медикаментозная терапия: местные инъекции анестетика (ропивакаина), субакромиальные инъекции гиалуроновой кислоты средней молекулярной массы № 3 и реабилитационные мероприятия. Уменьшение болей и медленное и постепенное восстановление движений наблюдалось у всех пациентов с первых сеансов лечения. Почти полное исчезновение симптомов и восстановление объема движений были достигнуты в среднем через 5–7 нед после 15–20 сеансов комбинированного лечения. В целом у 96,1% участников исследования наблюдалось достижение полного клинического эффекта [33].

В исследовании Task P. et al. была установлена эффективность гиалуроновой кислоты у пациентов с ССРП. В нем приняли участие 72 (средний возраст 66 лет) человека с указанной патологией, которым выполнялись 3 последовательные субакромиальные инъекции гиалуроновой кислоты. Больных наблюдали в течение 5 лет. Согласно полученным результатам, 77% пациентам не требовалось дополнительное лечение – у них значительно снизились показатели боли и улучшилось качество жизни по опроснику SF-36. При этом лишь 11% участников не достигли значимого клинического эффекта и нуждались в других лечебных мероприятиях [34].

Frizziero A. et al. в проспективном исследовании сравнили влияние субакромиальных инъек-

ций низкомолекулярной гиалуроновой кислоты с физиотерапевтическими методами лечения (ударно-волновая терапия) у пациентов с некальцифицирующей тендинопатией надостной мышцы. Применение 1% гиалуроновой кислоты 1 раз/нед в течение 21 дня сопровождалось значимым снижением уровня боли в области плеча с сохранением клинического эффекта в течение 3 мес [35].

Petrella R. et al. оценили эффективность гиалуроновой кислоты при латеральном эпикондилите. Исследователи сравнили результаты терапии у пациентов, получавших инъекции этого препарата, с контрольной группой, которым вводились инъекции 1,2 мл солевого раствора (плацебо). Авторы выявили статистически значимое уменьшение боли в пораженном локтевом суставе по ВАШ в покое и после физической нагрузки в группе терапии гиалуроновой кислотой [36].

В другом проспективном рандомизированном исследовании авторы (Tosun H.V. et al.) сопоставили эффективность комбинированной локальной терапии гиалуроновой кислотой и хондроитина сульфатом с локальными глюкокортикоидами. В результате лечения (одна локальная инъекция в каждой группе медикаментозной терапии) оба метода способствовали быстрому наступлению анальгетического действия, однако при долгосрочной оценке эффективности значимое снижение боли и улучшение функции локтевого сустава определялось только у пациентов, получавших гиалуроновую кислоту [37].

Таким образом, многочисленные клинические исследования подтвердили эффективность применения гиалуроновой кислоты при скелетно-мышечных заболеваниях. Отметим при этом, что особую роль в достижении значимого противоболевого эффекта и улучшения функции суставов при ОА и патологии околоуставных тканей играют препараты гиалуроновой кислоты молекулярной массы 1–1,6 МДа с содержанием 1% гиалуроната натрия.

Одним из новых представителей препаратов гиалуроновой кислоты, показавшим свою эффективность как при ОА, так и заболеваниях околоуставных мягких тканей, является Флексотрон Форте. Он представляет собой 1% гиалуронат натрия с молекулярным весом в районе 1,1 МДа, синтезируемый из японской субстанции (SHISEIDO). Основные показания к применению медицинского средства Флексотрон Форте включают остеоартрит, посттравматические и другие дегенеративные изменения синовиальных суставов; восстановление свойств синовиальной жидкости при ортопедической хирургии суставов, а также у лиц, имеющих повышенные нагрузки на поврежденные суставы. Режим введения этого препарата — одна инъекция в неделю в течение 3–4 нед. К преимуществам Флексотрона Форте можно отнести

не только улучшение реологических вязкоупругих свойств синовиальной жидкости, но и противовоспалительный эффект, который проявляется за счет ингибиции ИЛ-1-индуцируемого синтеза оксида азота и простагландина E2.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛОКАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Известно, что инъекции гиалуроновой кислоты относительно безопасны. Так, в метаанализе Miller L.E. et al. статистически значимой разницы в появлении нежелательных явлений у пациентов, получавших препараты гиалуроновой кислоты для лечения ОА коленных суставов, и у лиц контрольной группы обнаружено не было [38].

В небольшом числе случаев сообщалось о псевдосептических реакциях после инъекций гиалуроновой кислоты, чаще встречающихся при использовании кросс-линк препаратов и препаратов с наибольшей молекулярной массой [39].

Еще один метаанализ, посвященный аспектам безопасности терапии ОА коленного сустава, показал, что препараты гиалуроновой кислоты с высокой (>3,5 МДа) молекулярной массой почти в два раза чаще вызывают локальные побочные реакции (отношение шансов 1,91; 95% доверительный интервал: 1,04–3,49) по сравнению с продуктами средней и низкой молекулярной массы [40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Скелетно-мышечные заболевания представляют собой серьезную социально-медицинскую проблему. Одним из перспективных направлений в терапии ОА и патологии околоуставных мягких тканей служит применение локальной гиалуроновой кислоты. Этот метод терапии отличается безопасностью по сравнению с другими видами медикаментозной коррекции и доказанной эффективностью действия в отношении основной клинической симптоматики скелетно-мышечных заболеваний.

Гиалуроновая кислота может рассматриваться как перспективное средство для уменьшения симптомов и снижения прогрессирования ОА. Ее эффективность объясняется многими механизмами действия, включая лубрикантные свойства и противовоспалительные эффекты, которые позволяют воздействовать на улучшение функционального статуса, снижение уровня боли в суставе и повышение качества жизни пациентов. Терапия гиалуроновой кислотой рекомендована ведущими отечественными и зарубежными экспертами в области изучения ОА, а также представлена в российских клинических рекомендациях по ведению больных с ОА.

По сей день появляются новые данные об эффективном локальном применении гиалуроновой кислоты при тендинопатиях и патологиях околосуставных тканей. Использование 1% гиалуроната натрия, например медицинского средства Флексотрон Форте, не только эффективно влияет на боль и функцию в суставе, но также обладает репаративным и противовоспалительным действием на пораженные мягкие ткани.

Тем не менее многие аспекты метаболизма гиалуроновой кислоты все еще нуждаются в изучении. Это необходимо, чтобы понять различные биологические действия, которые она оказывает на воспалительный процесс, в том числе в зависимости от ее молекулярной массы. Понимание этих механизмов может открыть новые возможности применения гиалуроновой кислоты в терапии скелетно-мышечных заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. с соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016; 54(3): 247–265. [Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E. et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016; 54(3): 247–265 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>. EDN: WXHGDX.
2. Алексеева Л.И., Лила А.М. Базисная терапия остеоартрита: современный взгляд на применение препаратов глюкозамина и хондроитина. Современная ревматология. 2021; 15(2): 112–119. [Alekseeva L.I., Lila A.M. Osteoarthritis background therapy: Current view on the glucosamine and chondroitin therapy. Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal. 2021; 15(2): 112–119 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2021-2-112-119>. EDN: OALCZU.
3. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results. 2020. URL: <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool> (date of access – 02.11.2020).
4. Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018; 46(1): 32–39. [Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. Almanakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine. 2018; 46(1): 32–39 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>. EDN: YVSHGT.
5. Swain S., Sarmanova A., Coupland C. et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Arthritis Care Res. 2020; 72(7): 991–1000. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.24008>.
6. Bruyere O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019; 49(3): 337–50. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
7. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. академика РАН Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2019; 461 с. [Rheumatology. Russian clinical guidelines. Ed. by academician of RAS E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media. 2019; 461 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9704-4816-8.
8. Jones I.A., Togashi R., Wilson M.L. et al. Intra-articular treatment options for knee osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2019; 15(2): 77–90. <https://dx.doi.org/10.1038/s41584-018-0123-4>.
9. Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W. et al.; European League Against Rheumatism [EULAR]. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2013; 72(7): 1125–35. <https://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202745>.
10. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2019; 27(11): 1578–89. <https://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2019.06.011>.
11. Zhang Z., Huang C., Jiang Q. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China [2019 edition]. Ann Transl Med. 2020; 8(19): 1213. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-20-4665>.
12. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 27 октября 2022 г. № 706н «Об утверждении стандарта медицинской помощи взрослым при гонартрозе (диагностика, лечение и диспансерное наблюдение)». Доступ: <https://base.garant.ru/405840129/#help> [дата обращения – 01.03.2023]. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 27, 2022 No. 706n «On approval of the standard of medical care for adults with gonarthrosis (diagnosis, treatment and follow-up)». URL: <https://base.garant.ru/405840129/#help> (date of access – 01.03.2023) (In Russ.)].
13. Hubbard M.J., Hildebrand B.A., Battafarano M.M. et al. Common soft tissue musculoskeletal pain disorders. Prim Care. 2018; 45(2): 289–303. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2018.02.006>.
14. Dong W., Goost H., Lin X.B. et al. Treatments for shoulder impingement syndrome: a PRISMA systematic review and network meta-analysis. Medicine [Baltimore]. 2015; 94(10): e510. <https://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000000510>.
15. Garving C., Jakob S., Bauer I. et al. Impingement syndrome of the shoulder. Dtsch Arztebl Int. 2017; 114(45): 765–76. <https://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0765>.
16. Le H.V., Lee S.J., Nazarian A. et al. Adhesive capsulitis of the shoulder: Review of pathophysiology and current clinical treatments. Shoulder Elbow. 2017; 9(2): 75–84. <https://dx.doi.org/10.1177/1758573216676786>.
17. Neviaser A.S., Neviaser R.J. Adhesive capsulitis of the shoulder. J Am Acad Orthop Surg. 2011; 19(9): 536–42. <https://dx.doi.org/10.5435/00124635-201109000-00004>.
18. Ma K.L., Wang H.Q. Management of lateral epicondylitis: A narrative literature review. Pain Res Manag. 2020; 2020: 6965381. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/6965381>.
19. Rezasoltani Z., Esmaily H., Dadarkhah A. et al. Low molecular-weight hyaluronic acid versus physiotherapy for the treatment of supraspinatus tendinopathy: A randomized comparative clinical trial. J Am Acad Orthop Surg. 2021; 29(19): e979–e992. <https://dx.doi.org/10.5435/JAOS-D-20-01014>.
20. Titchener A.G., Booker S.J., Bhamber N.S. et al. Corticosteroid and platelet-rich plasma injection therapy in tennis elbow (lateral epicondylalgia): a survey of current U.K. specialist practice and a call for clinical guidelines. Br J Sports Med. 2015; 49(21): 1410–13. <https://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2013-092674>.
21. Trigkilidas D., Anand A. The effectiveness of hyaluronic acid intra-articular injections in managing osteoarthritic knee pain. Ann R Coll Surg Engl. 2013; 95(8): 545–51. <https://dx.doi.org/10.1308/rcsann.2013.95.8.545>.

22. Kim Y.S., Park J.Y., Lee C.S. et al. Does hyaluronate injection work in shoulder disease in early stage? A multicenter, randomized, single blind and open comparative clinical study. *J Shoulder Elbow Surg.* 2012; 21(6): 722-27. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jse.2011.11.009>.
23. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012; 64(4): 465-74. <https://dx.doi.org/10.1002/acr.21596>.
24. Gupta R.C., Lall R., Srivastava A. et al. Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Front Vet Sci.* 2019; 6: 192. <https://dx.doi.org/10.3389/fvets.2019.00192>.
25. Han Y., Huang H., Pan J. et al. Meta-analysis comparing platelet-rich plasma vs hyaluronic acid injection in patients with knee osteoarthritis. *Pain Med.* 2019; 20(7): 1418-29. <https://dx.doi.org/10.1093/pm/pnz011>.
26. Sasaki A., Sasaki K., Kontinen Y.T. et al. Hyaluronate inhibits the interleukin-1beta-induced expression of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 in human synovial cells. *Tohoku J Exp Med.* 2004; 204(2): 99-107. <https://dx.doi.org/10.1620/tjem.204.99>.
27. Campo G.M., Avenoso A., Nastasi G. et al. Hyaluronan reduces inflammation in experimental arthritis by modulating TLR-2 and TLR-4 cartilage expression. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1812(9): 1170-81. <https://dx.doi.org/10.1016/j.bbdis.2011.06.006>.
28. Cai Z., Cui Y., Wang J. et al. A narrative review of the progress in the treatment of knee osteoarthritis. *Ann Transl Med.* 2022; 10(6): 373. <https://dx.doi.org/10.21037/atm-22-818>.
29. Oliva F., Marsilio E., Asparago G. et al. The impact of hyaluronic acid on tendon physiology and its clinical application in tendinopathies. *Cells.* 2021; 10(11): 3081. <https://dx.doi.org/10.3390/cells10113081>.
30. Nakamura H., Gotoh M., Kanazawa T. et al. Effects of corticosteroids and hyaluronic acid on torn rotator cuff tendons in vitro and in rats. *J Orthop Res.* 2015; 33(10): 1523-30. <https://dx.doi.org/10.1002/jor.22921>.
31. Khan M., Shanmugaraj A., Prada C. et al. The role of hyaluronic acid for soft tissue indications: A systematic review and meta-analysis. *Sports Health.* 2023; 15(1): 86-96. <https://dx.doi.org/10.1177/19417381211073316>.
32. Blaine T., Moskowitz R., Udell J. et al. Treatment of persistent shoulder pain with sodium hyaluronate: A randomized, controlled trial. A multicenter study. *Bone Joint Surg Am.* 2008; 90(5): 970-99. <https://dx.doi.org/10.2106/JBJS.F.01116>.
33. Russo A., Arrighi A., Vignale L., Molfetta L. Conservative integrated treatment of adhesive capsulitis of the shoulder. *Joints.* 2014; 2(1): 15-19.
34. Tack P., Vanhaverbeke S., De Wilde L. et al. Hyaluronic acid as an alternative treatment option for degenerative rotator cuff tears. *Acta Orthop Belg.* 2022; 88(4): 691-98. <https://dx.doi.org/10.52628/88.4.10794>.
35. Frizziero A., Vittadini F., Barazzuol M. et al. Extracorporeal shockwaves therapy versus hyaluronic acid injection for the treatment of painful non-calcific rotator cuff tendinopathies: Preliminary results. *J Sports Med Phys Fit.* 2017; 57(9): 1162-68. <https://dx.doi.org/10.23736/S0022-4707.16.06408-2>.
36. Petrella R.J., Cogliano A., Decaria J. et al. Management of Tennis Elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol.* 2010; 2: 4. <https://dx.doi.org/10.1186/1758-2555-2-4>.
37. Tosun H.B., Gumustas S., Agir I. et al. Comparison of the effects of sodium hyaluronate-chondroitin sulphate and corticosteroid in the treatment of lateral epicondylitis: A prospective randomized trial. *J Orthop Sci.* 2015; 20(5): 837-43. <https://dx.doi.org/10.1007/s00776-015-0747-z>.
38. Miller L.E., Block J.E. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2013; 6: 57-63. <https://dx.doi.org/10.4137/CMAMD.S12743>.
39. Chen A.L., Desai P., Adler E.M., et al. Granulomatous inflammation after Hylan G-F 20 viscosupplementation of the knee: A report of six cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; 84(7): 1142-47.
40. Reichenbach S., Blank S., Rutjes A.W. et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2007; 57(8): 1410-18. <https://dx.doi.org/10.1002/art.23103>.

Поступила/Received: 23.09.2022

Принята в печать/Accepted: 23.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Екатерина Александровна Стребкова, к.м.н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов лаборатории остеоартрита ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. E-mail: dr.ekaterinastrebkova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Людмила Ивановна Алексеева, д.м.н., профессор, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Адрес: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

ABOUT THE AUTHORS:

Ekaterina A. Strebkova, PhD in Medical Sciences, researcher at the Department of metabolic diseases of bones and joints of the Laboratory of osteoarthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. E-mail: dr.ekaterinastrebkova@yandex.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Lyudmila I. Alekseeva, MD, professor, head of the Department of metabolic diseases of bones and joints of the Laboratory of osteoarthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Address: 115522, Moscow, 34A Kashirskoe Highway. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

©С.А. Бернс, 2023

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ КАК МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПРОБЛЕМА У ПАЦИЕНТОВ С РИНОСИНУСИТАМИ

С.А. БЕРНС

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, г. Москва



Аннотация. В статье обсуждаются эпидемиология и клинические особенности риносинуситов, кратко представлена их классификация, клинические и лабораторные критерии трансформации вирусного риносинусита в бактериальный, показаны особенности назначения и возможные осложнения системной антибиотикотерапии, очерчены преимущества применения топической антибактериальной терапии. В заключении статьи представлен клинический случай, посвященный ведению пациента с риносинуситом.

Ключевые слова: риносинусит, системная и топическая антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность.

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: С.А. Бернс. Антибактериальная терапия как междисциплинарная проблема у пациентов с риносинуситами.

Терапия. 2023; 9(2): 142–147.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.142-147>

ANTIBACTERIAL THERAPY AS AN INTERDISCIPLINARY PROBLEM IN PATIENTS WITH RHINOSINUSITIS

BERNS S.A.

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract. The article discusses the epidemiology and clinical features of rhinosinusitis, briefly presents their classification, clinical and laboratory criteria for the transformation of viral rhinosinusitis into bacterial, shows the features of the appointment and possible complications of systemic antibacterial therapy, along with the advantage of topical antibacterial therapy. The conclusion of the article presents a clinical case demonstrating a patient with rhinosinusitis.

Keywords: rhinosinusitis, systemic and topical antibacterial therapy, antibiotic resistance.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Berns S.A. Antibacterial therapy as an interdisciplinary problem in patients with rhinosinusitis.

Therapy. 2023; 9(2): 142–147.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.142-147>

ВВЕДЕНИЕ

Острый риносинусит (ОРС) по праву считается одним из наиболее распространенных ЛОР-заболеваний, и проблема качественной диагностики и лечения этой патологии не теряет своего значения в современной оториноларингологии [1]. В целом про-

блема ведения пациентов с ОРС как на амбулаторном, так и стационарном этапах наблюдения относится к актуальным вопросам медицины. С одной стороны, ОРС – один из компонентов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), с другой – для этих пациентов зачастую характерно длительное самолечение, несвоевременное обращение за медицинской

помощью, что сопровождается высоким риском развития осложнений и необоснованным применением системных антибактериальных препаратов (АБП).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ, ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РИНОСИНУСИТАМИ

Опираясь на результаты исследований за последние 5 лет, Международный консенсус по аллергии и ринологии (International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis ICAR-RS, 2021) представил новые правила диагностики риносинусита [2].

Согласно данным этого консенсуса, ежегодно ОРС встречается у 10% населения. По оценкам экспертов, в США 10–15% популяции страдают хроническим риносинуситом и примерно 2–4% имеют назальные полипы. У детей, не имеющих сопутствующих хронических заболеваний, частота хронических риносинуситов ниже и составляет 1–2%.

В России это заболевание ежегодно переносят около 10 млн человек. Однако реальное число больных значительно выше, поскольку многие пациенты не обращаются к врачу при легких катаральных формах ОРВИ. По мнению ряда авторов, в структуре заболеваний ЛОР-стационаров синусит составляет от 15 до 40% [3, 4].

Считается, что практически при любой ОРВИ в патологический процесс в той или иной степени вовлекается слизистая оболочка околоносовых пазух, поэтому в данном случае правомочно говорить именно о риносинусите. К вирусам, наиболее часто вызывающим ОРС у взрослых и детей, относятся риновирусы, вирусы гриппа и парагриппа, респираторно-синцитиальные, аденовирусы, коронавирусы, бокавирусы, метапневмовирусы и др. Спектр возбудителей бактериального ОРС остается относительно постоянным, чаще всего у пациентов идентифицируют *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* (суммарно 70–75%) [4].

Клиническая картина ОРС, безусловно, зависит от его формы. Так, симптомы ОРС (воспалительный процесс в полости носа и придаточных пазухах, продолжающийся меньше 4 нед) и *рецидивирующего ОРС* (от 4 эпизодов ОРС в год с отчетливыми бессимптомными периодами между ними) у взрослых характеризуются острым началом, появлением затруднения или полного отсутствия носового дыхания, боли и чувства давления, распирания в области лица, снижением, либо отсутствием обоняния.

Клинические проявления *хронического риносинусита* (воспалительный процесс в полости носа и придаточных пазухах, продолжающийся свыше 12 нед) отличаются от двух вышеперечисленных форм. В этом случае характерно появление двух или более из следующего перечня симптомов: ринорея или постназальный затек; затруднение или полное отсутствие носового дыхания; снижение или отсутствие обоняния; боль или чувство давления, распирания в проекции при-

даточных пазух носа с наличием одного объективного критерия (признаки гнойного отделяемого из околоносовых пазух или остиомеатального комплекса).

Важно также помнить, что на основании наличия полипов выделяют хронический риносинусит с полипами и без полипов.

Важным аспектом является переход вирусного ОРС в бактериальный. Не существует абсолютных критериев, позволяющих в обычной клинической практике со 100% точностью поставить диагноз бактериального ОРС. Дифференцировать вирусный и бактериальный риносинуситы зачастую сложно, в том числе потому, что они часто «накладываются» друг на друга. Суммируя данные последних международных согласительных документов по проблеме ОРС, в качестве основных критериев постановки диагноза «острый бактериальный синусит» можно выделить длительность заболевания более 10 дней или ухудшение состояния после пятого дня от начала ОРВИ. Клиническими признаками острого бактериального риносинусита могут быть гнойное отделяемое, односторонний болевой синдром в проекции придаточных пазух и ухудшение самочувствия. Маркером бактериальной инфекции служит повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ), дополнительным критерием – повышение уровня прокальцитонина. Использование этих маркеров позволяет избежать необоснованного назначения АБП [5, 6].

Принципы лечения определены в федеральных клинических рекомендациях Минздрава России по ведению пациентов с острым риносинуситом [4]. Существуют и другой согласительный документ, которым часто руководствуются ЛОР-врачи, – EPOS-2020 [6].

Антибактериальная терапия показана при средне-тяжелой и тяжелой форме ОРС, а также больным с тяжелой сопутствующей соматической патологией (сахарным диабетом и др.) и иммунокомпрометированным пациентам. При легкой форме ОРС назначение АБП рекомендуют только при рецидивирующей инфекции верхних дыхательных путей и клинической симптоматике ≥ 5 –7 дней [4].

Поскольку основная цель лечения острого бактериального синусита – эрадикация возбудителя, предпочтение среди АБП должно отдаваться тем препаратам, которые обладают быстрыми бактерицидными эффектами воздействия. При этом критериями эффективности лечения выступает в первую очередь динамика основных симптомов синусита (локальной боли или дискомфорта в проекции пораженного синуса, выделений из носа, температуры тела) и общего состояния пациента [6]. При отсутствии заметного клинического эффекта в течение трех дней, не дожидаясь окончания курса АБТ, следует заменить препарат.

В качестве средства стартовой эмпирической терапии бактериального синусита применяется амоксициллин внутрь в дозе 500–1000 мг 3 раза/сут. Его альтернативами являются амоксициллин с клавулановой кислотой внутрь 500/125 мг 3 раза/сут или 875/125 мг

2 раза/сут; цефуроксим 250–500 мг 2 раза/сут; цефиксим 400 мг 1 раз/сут; цефдиторен внутрь 400 мг 2 раза/сут [4].

Польза от назначения АБТ очевидна: это укорочение длительности симптомов, снижение риска бактерионосительства. Вместе с тем известны и определенные риски, сопутствующие приему АБП: желудочно-кишечные нежелательные явления, бактериальная резистентность, аллергия на противомикробные средства. В целом при ведении пациентов рекомендована выжидательная тактика в первые 7 дней (вследствие высокой вероятности вирусного генеза), отслеживание внезапного ухудшения симптомов, затяжного течения заболевания. К одному из серьезных недостатков системной антибактериальной терапии, как было сказано выше, относится антибиотикорезистентность, которая не развивается при использовании местной (топической) антибактериальной терапии [7–10].

Многие авторы подчеркивают определенные ограничения системной антибиотикотерапии для борьбы с инфекцией в верхних отделах дыхательных путей при ее неосложненном течении [7, 11]. Действительно, эффект системных АБП в отношении уровня назальных воспалительных маркеров является менее выраженным, чем в отношении воспалительных маркеров в легких. Кроме того, в условиях воспаления поступление лекарственных средств из кровяного русла в слизистую оболочку околоносовых пазух резко снижается, а при местном применении их концентрация в очаге воспаления в 100–120 раз выше [8].

Исходя из рекомендаций Минздрава России [4], АБП для местного применения могут назначаться как в комплексе с системными антибиотиками, так и в качестве монотерапии или же в комбинации с противовоспалительными препаратами и отхаркивающими муколитическими препаратами при лечении пациентов с легким течением ОРС, имеющих признаки бактериального воспаления, в частности выделения из носа гнойного характера. Клинический эффект от использования топических АБП должен оцениваться врачом через 3–4 дня от начала терапии; при отсутствии положительного эффекта следует рассмотреть вопрос о необходимости назначения АБП системного действия.

В России к применению при ОРС зарегистрированы следующие интраназальные спреи: фрамицетин – назальный антибактериальный спрей для применения у детей с рождения (оригинальный препарат Изофра, производство Франция); топический комбинированный препарат, содержащий дексаметазон + неомицин + полимиксин В + фенилэфрин и разрешенный к использованию у пациентов с 2,5 лет (оригинальный препарат Полидекса с фенилэфрином, производство Франция). Сочетание в назальном спрее Полидекса с фенилэфрином двух АБП – неомицина и полимиксина В – расширяет антибактериальный спектр его действия и обеспечивает мощный бактерицидный и

взаимоусиливающий эффект в отношении основных возбудителей ОРС. Неомицин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, вызывающих воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, полимиксин В проявляет наибольшую эффективность в отношении грамотрицательных бактерий.

Известно, что интраназальные глюкокортикостероиды (ГКС) при использовании в монотерапии способны улучшать течение легкого и среднетяжелого ОРС, а также могут быть полезными в качестве адьюванта к АБП при тяжелой форме заболевания. В составе назального спрея Полидекса с фенилэфрином ГКС представлен дексаметазоном в дегидрированной форме, которая практически нерастворима в воде, что повышает безопасность топического действия в месте введения препарата, исключает системное воздействие и передозировку, обеспечивает выраженный противовоспалительный, противоотечный, гипосенсибилизирующий эффект. Дополнительное противоотечное и вазоконстрикторное действие реализует и другой компонент препарата – фенилэфрин, являющийся мягким сосудосуживающим средством из группы альфа-адреномиметиков.

ПРИМЕНЕНИЕ ТОПИЧЕСКИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Высокая терапевтическая эффективность препарата Полидекса с фенилэфрином при остром и обострении хронического риносинусита была подтверждена в различных исследованиях как у взрослых, так и у пациентов детского возраста [12, 13].

Так, Овчинников А.Ю. с соавт. (2022) провели сравнительное наблюдательное исследование комплексного лечения затяжных риносинуситов у 60 взрослых пациентов после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции. На фоне сравнительного 7-дневного лечения назальным спреем Полидекса с фенилэфрином (по одному впрыскиванию в нос 3 раза/сут) и мометазона фууроатом (по 2 дозы 2 раза/сут) положительная динамика в самочувствии пациентов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) отмечалась в обеих группах, однако на фоне применения Полидекса с фенилэфрином она была более выраженной в отношении всех симптомов уже ко второму визиту ($p < 0,05$) – на третий день терапии. При этом у пациентов, которые получали мометазона фууроат, явное улучшение наблюдалось лишь к третьему визиту – на 7-й день терапии [14].

Гаращенко Т.И. с соавт. (2019) оценили терапевтическую активность препарата Полидекса с фенилэфрином при лечении 60 детей в возрасте от 2,5 до 18 лет с острым поствирусным риносинуситом. По результатам исследования были выявлены не только быстрое купирование симптоматики заболевания и выраженная нормализация микрофлоры

полости носа, но также объективное снижение проявлений воспаления на основании исследования мазков-отпечатков со слизистой оболочки полости носа [4, 15].

Специализированные оториноларингологические исследования также продемонстрировали, что спрей Полидекса с фенилэфрином эффективен в стандартной терапии ОРС, причем эффективность местной противовоспалительной терапии сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (12 сут). Было установлено, что препарат положительно влиял на двигательную активность мукоцилиарного транспорта как через 20 мин после введения, так и в отдаленные сроки наблюдения. Бактериологические исследования мазков со слизистой полости носа, выполнявшиеся до и после проводимого лечения, показали выраженную антимикробную активность Полидекса с фенилэфрином в отношении основных клинически значимых патогенов ОРС, которая проявлялась эрадикацией и снижением обсемененности биоматериала в большем проценте случаев по сравнению с группой контроля [1].

Интересное исследование, касающееся важных характеристик распределения лекарственного средства внутри носовой полости, что является значимым показателем для топических препаратов, было представлено Грибановой С.В. с соавт. (2022). Группой исследователей было проведено сравнительное изучение и анализ параметров распыления назальных монопрепаратов (спреев), содержащих фрамицетин: оригинального препарата Изофра (Laboratories Bouchara Recordati, Франция) и генерика Трамицент (ООО Гротекс, Санкт-Петербург). Для изучения распределения дозы препарата внутри носовой полости использовалась силиконовая модель носовой полости (Koken Co. Ltd., Токио, Япония). Динамические характеристики распыления и дисперсный состав частиц распыла спреев исследовались методом теневой фотографии. С использованием силиконовой имитационной модели носа было продемонстрировано, что спрей Изофра создает большее по площади распределение лекарственного вещества внутри полости носа по сравнению со спреем Трамицент, что свидетельствует о большей степени охвата оригинальным препаратом слизистой оболочки носа. Сравнение динамических характеристик распылов (длительности фаз распыла, угла и формы конуса) препаратов Изофра и Трамицент, определявшихся методом теневой фотографии, показало, что Изофра создает более равномерное распыление в виде мелкодисперсных частиц. В свою очередь, сравнительное изучение дисперсного состава позволило заключить, что основная масса дозы спрея Изофра распыляется каплями меньших размеров по сравнению со спреем Трамицент, что указывает на большую степень дисперсности оригинального препарата [16].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент И., 42 лет, обратился к врачу общей практики с жалобами на повышение температуры тела до $37,8^{\circ}\text{C}$, заложенность носа, ночной кашель, слизисто-гнойное отделяемое из носа, боль в проекции гайморовых пазух, которые беспокоили его в течение последних 8 дней. Около 9 мес назад пациент перенес вирусную инфекцию, вирус SARS-CoV-2 был подтвержден; лечился амбулаторно, осложнений не наблюдалось.

Данные объективного осмотра: общее состояние удовлетворительное, кожные покровы телесного цвета, чистые, повышенной влажности. При аускультации легких – везикулярное дыхание, хрипов нет, частота дыхательных движений – 16/мин, сатурация кислорода – 97%. Другие органы и системы без особенностей.

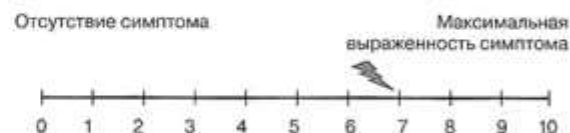
Локально: слизистая оболочка полости носа гиперемирована, нижние носовые раковины отечны, вязкое слизисто-гнойное отделяемое.

Лабораторные показатели: в клиническом анализе крови – острофазовые показатели в пределах референсных значений. Уровень СРБ 6,0 мг/л, прокальцитонина – 0,02 нг/мл.

На рентгенограмме придаточных пазух носа: незначительное пристеночное утолщение в верхнечелюстных пазухах.

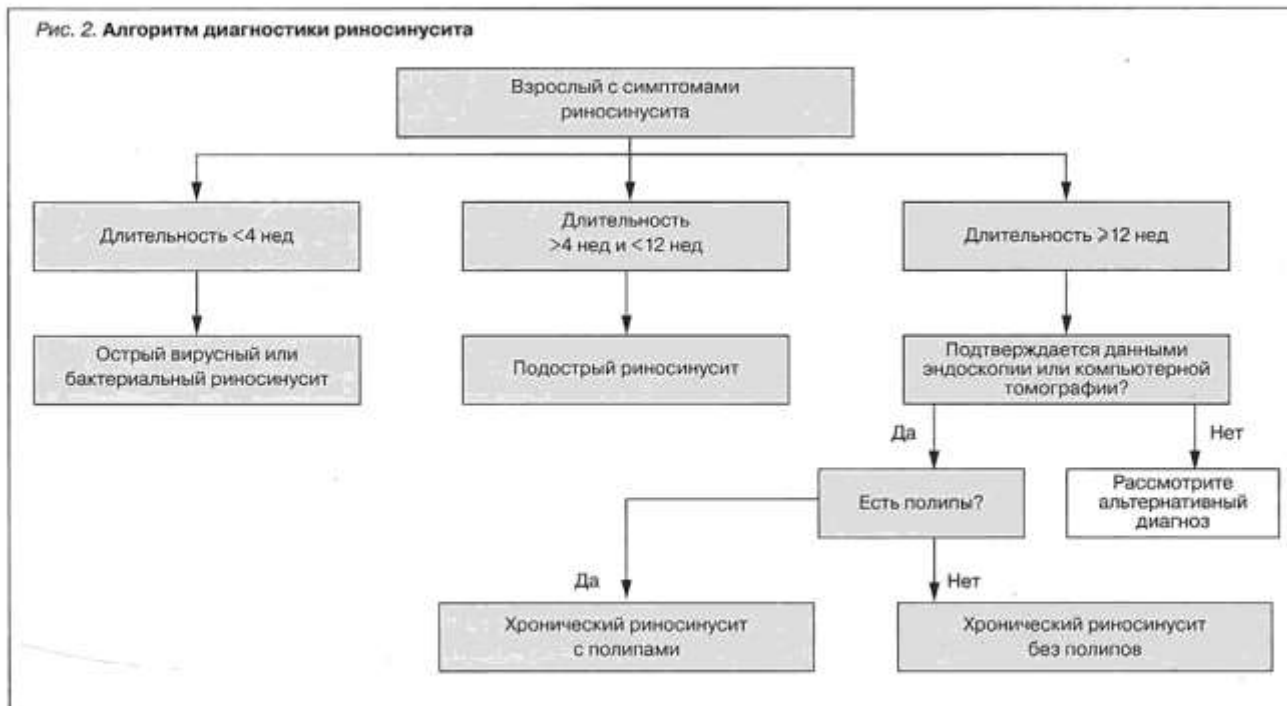
Для оценки тяжести риносинусита была применена ВАШ (рис. 1), на которой пациент отметил выраженность симптомов, равную 7 баллов, что соответствует средней тяжести заболевания. Значение

Рис. 1. Результат оценки симптомов риносинусита по визуально-аналоговой шкале у пациента И.



по ВАШ более 5 баллов свидетельствует о неблагоприятном влиянии заболевания на качество жизни пациента [7, 15].

Согласно алгоритму, представленному на рисунке 2, у пациента имел место «острый вирусный или бактериальный риносинусит». Принимая во внимание состояние пациента, продолжающуюся симптоматику более 7 дней, слизисто-гнойный характер ринореи, было принято решение о назначении топической антибактериальной терапии. В связи с заложенностью носа целесообразным представлялось добавление к топическим АБП интраназального ГКС в сочетании с сосудосуживающим препаратом. Вышеуказанным условиям отвечает назальный спрей Полидекса с фенилэфрином, который и был назначен пациенту — по одному впрыскиванию



3 раза/сут; также ему был рекомендован деконгестант по мере необходимости 7 дней.

В дополнительном лечении пациент не нуждался, к использованию деконгестантов не

прибегал. К четвертому дню лечения он отметил явное улучшение состояния, к шестому дню – полный регресс жалоб (0 баллов по ВАШ).



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Еремин С.А. с соавт. К вопросу о топической антибактериальной терапии острых риносинуситов. Вестник оториноларингологии. 2019; 84(2): 50–56. [Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Eremin S.A. et al. On the issue of topical antibacterial therapy of acute rhinosinusitis. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology. 2019; 84(2): 50–56 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.17116/otorino.20198402150>. EDN: VBNYLI.
2. Orlandi R., Kingdom T., Smith T. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol. 2016; 6 Suppl 1: S22–209. <https://dx.doi.org/10.1002/alar.21695>.
3. Острый риносинусит: клинические рекомендации. Под ред. А.С. Лопатина. Российское общество ринологов. М. 2017; 36 с. [Acute rhinosinusitis: clinical guidelines. Ed. by Lopatin A.S. Russian Society of Rhinologists. Moscow. 2017; 36 pp. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-9908601-3-1.
4. Клинические рекомендации. Острый синусит. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. 2021. ID: 313. Доступ: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2 (дата обращения – 01.03.2023). [Clinical guidelines. Acute sinusitis. National Medical Association of Otorhinolaryngologists. Rubricator of clinical guidelines of the Ministry of Healthcare of Russia. 2021. ID: 313. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/313_2 (date of access – 01.03.2023) (In Russ.)].
5. Яковлев С.В., Сидоренко С.В., Спичак Т.В. с соавт. Стратегия и тактика рационального применения antimicrobных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации, 2016 год. Справочник поликлинического врача. 2017; (1): 6–53. [Yakovlev S.V., Sidorenko S.V., Spichak T.V. et al., Strategy and tactics of rational use of antimicrobial agents in outpatient practice. Eurasian Clinical Guidelines. 2016. Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for Practitioners Doctors. 2017; (1): 6–53 (In Russ.)]. EDN: ZCNDQP.
6. Fokkens W., Lund V., Hopkins C. et al. EPOS 2020: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. Rhinology. 2020; 58 (Suppl S29): 1–464. <https://dx.doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
7. Barazi R., Bawab I., Dunia G. The use of topical intranasal antibiotics in pediatric chronic rhinosinusitis. Ann Otolaryngol Rhinol. 2016; 3(12): 1150.
8. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Еремин С.А. с соавт. Топическая антибактериальная терапия острого риносинусита. ПМЖ. 2020; 28(4): 2–7. [Ryazantsev S., Krivopalov A., Eremin S. et al. Topical antibacterial therapy of acute rhinosinusitis. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2020; 28(4): 2–7 (In Russ.)]. EDN: ZSIPWX.
9. Ebell M., McKay B., Guibault R. et al. Diagnosis of acute rhinosinusitis in primary care: a systematic review of test accuracy. Br J Gen Pract. 2016; 66(650): e612–32. <https://dx.doi.org/10.3399/bjgp16X686581>.
10. Lemiengre M., van Driel M., Merenstein D. et al. Antibiotics for acute rhinosinusitis in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 9(9): CD006089. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006089.pub5>.
11. Dohrt F., Hentschel J., Fischer N. et al. Reduced effect of intravenous antibiotic treatment on sinonasal markers in pulmonary inflammation. Rhinology. 2015; 53(3): 249–59. <https://dx.doi.org/10.4193/Rhino14.300>.
12. Рязанцев С.В., Гаращенко Т.И., Гуров А.В. с соавт. Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов. Клинические рекомендации. М. 2014; 40 с. [Ryazantsev S., Principles of etiopathogenetic therapy of acute sinusitis. Clinical guidelines. Moscow. 2014; 40 pp. (In Russ.)].

©А.Ю. Овчинников, Л.В. Акопян, С.С. Егиян, 2023

ВЫБОР СПОСОБА ЦЕРУМЕНОЛИЗИСА И ПРОФИЛАКТИКИ ОБРАЗОВАНИЯ СЕРНЫХ ПРОБОК

А.Ю. ОВЧИННИКОВ, Л.В. АКОПЯН, С.С. ЕГИЯН

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России



Аннотация. Проблема серных пробок очень актуальна и распространена. В норме ушная сера удаляется самопроизвольно при движениях височно-нижнечелюстного сустава, однако в определенных условиях могут образовываться так называемые серные пробки, являющиеся частой причиной обращения пациентов за врачебной помощью. Одним из эффективных методов их удаления служит церуменолизис. В статье приводятся результаты выполненного в 2022 г. на кафедре оториноларингологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова наблюдательного исследования с участием 60 пациентов, целью которого стала оценка клинической эффективности применения церуменолитика А-Церумен Плюс при наличии серных пробок и после их удаления в качестве средства профилактики. Эти результаты свидетельствуют, что А-Церумен Плюс эффективен как для растворения серных пробок, так и предотвращения их повторного образования.

Ключевые слова: серная пробка, церуменолизис, А-Церумен-Плюс.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.Ю. Овчинников, Л.В. Акопян, С.С. Егиян. Выбор способа церуменолизиса и профилактики образования серных пробок.

Терапия. 2023; 9(2): 148–153.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.148-153>

THE CHOICE OF THE METHOD OF CERUMENOLYSIS AND PREVENTION OF SULFUR PLUGS FORMATION

OVCHINNIKOV A.YU., AKOPYAN L.V., YEGIYAN S.S.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

Abstract. Normally, earwax is removed spontaneously during movements of the temporomandibular joint, however, under certain conditions, so-called sulfur plugs can form, which are a common reason for patients to seek medical help. One of the effective methods of removing sulfur plugs is cerumenolysis. The article presents the results of an observational study involving 60 patients, performed in 2022 at the Department of otorhinolaryngology of A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. The purpose of this study was to evaluate the clinical effectiveness of the use of the cerumenolytic A-Cerumen Plus in the presence of sulfur plugs and after their removal as a means of prevention. The results indicate that A-Cerumen Plus is effective in patients with sulfur plugs and can be used both in both dissolving sulfur plugs and preventing their re-formation.

Key words: sulfur plug, cerumenolysis, A-Cerumen Plus.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Ovchinnikov A.Yu., Akopyan L.V., Yegiyan S.S. The choice of the method of cerumenolysis and prevention of sulfur plugs formation.

Therapy. 2023; 9(2): 148–153.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.148-153>

ВВЕДЕНИЕ

Одно из первых мест в структуре патологии наружного уха принадлежит серной пробке (лат. *cerumen*), obturiruyushchey просвет наружного слухового прохода. Согласно статистике, в России по поводу данной проблемы к ЛОР-врачам регулярно обращается 4% населения, причем в большинстве случаев это люди пожилого и старческого возраста [1]. Количество людей трудоспособного возраста, у которых отмечаются серные пробки, составляет около 4 млн, детей примерно 861 тыс. [2, 3].

Серные пробки в нашей стране являются основной причиной снижения слуха более чем у 5,5 млн человек. Именно они считаются наиболее частыми «виновницами» развития преходящих нарушений слуха у лиц старше 65 лет [4].

Серная пробка представляет собой скопление ушной серы, секрета сальных желез, слущенного эпидермиса, состоящее из липидов, гликопротеинов, гиалуроновой кислоты, ферментов и иммуноглобулинов. В коже наружного слухового прохода человека имеется ряд желез, в том числе сальные, продуцирующие кожное сало, и серные, вырабатывающие серу. Они являются производными потовых желез, расположены в коже хрящевой части наружного слухового прохода и имеют тубоальвеолярную структуру. В наружном слуховом проходе локализуется около 2 тыс. серных желез, выделяющих до 12–20 мг ушной серы в месяц. Ушная сера состоит из двух составляющих: жирная и более плотная, клейкая ее часть вырабатывается сальными железами волосяных фолликулов, а более жидкая часть — серными железами [5, 6].

Ушная сера выполняет важные защитные физиологические функции. Это связано, например, с тем, что часть белков, входящих в ее структуру, являются иммуноглобулинами. Кроме того, сера обладает бактериостатическими свойствами, обеспечивая защиту слухового прохода от инфекционного процесса, вызываемого некоторыми кокковыми и палочковыми формами бактерий. Уровень pH ушной серы находится в пределах 4,0–5,0, что противодействует развитию бактериальной и грибковой флоры. Наконец, пленка, образуемая ушной серой на стенках слухового прохода, препятствует длительной персистенции различных микроорганизмов, воздействию частиц пыли, а также прочих неблагоприятных экзогенных факторов.

Без ушной серы было бы невозможно и адекватное функционирование системы звукопроводения. Обеспечивая влажность и эластичность стенок слухового прохода, ушная сера способствует усилению проходящей через него звуковой волны в среднем на 12 дБ.

Вместе с тем избыток ушной серы приводит к образованию серных пробок, вызывающих неприятные ощущения и раздражение наружного слухо-

вого прохода. Важно отличать чрезмерное накопление ушной серы (ее гиперсекрецию) от недостаточно эффективного процесса ее выведения.

Чаще всего причинами, которые способствуют образованию серных пробок, становятся «злоупотребление» ватными палочками, попадание в ухо влаги, длительное использование наушников, избыточный рост волос в наружном слуховом проходе, использование слуховых аппаратов [7].

На количество серы, вырабатываемой в слуховом проходе, влияет и возраст пациента. Так, серные пробки гораздо чаще возникают у пожилых людей вследствие сочетания гиперсекреции ушной серы и обусловленного возрастом снижения эффективности процесса удаления пробки из уха (явления гипертрихоза, замедленные процессы выведения серы вследствие метаболических нарушений и т.д.) [8].

Серная пробка формируется долго, и на начальных стадиях зачастую не сопровождается какими-либо симптомами. Нередко пациент обнаруживает признаки ее наличия лишь в том случае, когда слуховой проход перекрыт на 50% и более. Иногда симптомы проявляются и вовсе уже при полной закупорке слухового прохода. Тем не менее при сборе анамнеза следует обращать внимание на характерные для серной пробки жалобы пациента. Это спонтанное либо после попадания воды в слуховой проход появление ощущения заложенности уха, ушной шум (монотонный, преимущественно низкочастотный), аутофония, снижение слуха (тугоухость, возникающая за счет нарушения воздушного звукопроводения). При касании серной пробкой барабанной перепонки возникают оталгия, шум в ухе. Не следует забывать и о более редких клинических проявлениях серной пробки. К примеру, при давлении скопившейся ушной серы на барабанную перепонку могут развиваться рефлекторная головная боль, головокружение, тошнота, нарушение сердечной деятельности, рефлекторный кашель [1, 9].

Инструментальными методиками удаления серных пробок владеет только врач-оториноларинголог [10]. Результатами самостоятельных (с помощью ватных палочек, зубочисток и др.) манипуляций становятся травма кожи наружного слухового прохода и зачастую разрыв барабанной перепонки с нарушением функционирования цепи слуховых косточек. Около 70% случаев перфорации барабанной перепонки в детском возрасте вызвано именно неправильным применением ватных палочек [2]. Добавим, что травма кожи наружного слухового прохода при его механической очистке с использованием гигиенических ватных палочек и других небезопасных материалов нередко способствует развитию наружных отитов [1, 11].

Все вышесказанное обуславливает необходимость своевременного удаления серных пробок из наружного слухового прохода, а также предупреждения их образования. Наиболее физиологичным

и атравматичным методом лечения и профилактики пробкообразования в наружном слуховом проходе служит церуменолизис [6, 12]. Он основан на введении в просвет слухового прохода специальных веществ — церуменолитиков, способных растворять ушную серу [13]. Гигиена наружного слухового прохода с помощью церуменолитиков может проводиться также в целях предотвращения развития наружного отита; это обусловлено тем, что сера, несмотря на свои защитные (в том числе антибактериальные) свойства, служит фактором риска развития этого заболевания из-за высокой вероятности повреждения кожи слухового прохода и развития воспаления при неправильных самостоятельных попытках ее удаления [14].

Церуменолитики по своему составу можно быть разделить на три категории: на основе масляных соединений, на водной основе и неводной/немасляной основе. Согласно актуальным результатам Кокрановского обзора (Aaron K. et al., 2018), разные виды церуменолитиков имеют сопоставимую эффективность воздействия на ушную серу различной консистенции (мягкую, среднюю и твердую) [15]. При этом, помимо эффективности, средство этой группы должно одновременно обладать щадящим действием по отношению к кожным покровам.

В 2022 г. на кафедре оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России было проведено наблюдательное исследование, целью которого стала оценка клинической эффективности средства А-Церумен Плюс при его применении у больных с серными пробками и у пациентов после удаления серных пробок в качестве профилактики.

В качестве активных компонентов А-Церумен Плюс содержит поверхностно-активные вещества (20 г) растительного происхождения — натрия ацилсаркозинат (15%) и лаурат сахарозы (5%). Вспомогательные вещества, входящие в его состав, представлены пропандиолом (пропиленгликолем 5%), каприлоидом глицином (0,6%), красителем коричневым (карамелью 0,069%), которые также имеют растительное происхождение, плюс этилгексилглицерином (0,5%), лимонной кислотой (0,16%), тетранатрия глутаматом диацетатом (0,2%) и водой очищенной. Представляя собой водную эмульсию сурфактантов, А-Церумен Плюс снижает поверхностное натяжение серной пробки [16]. В связи с этим подчеркиваем, что именно сурфактанты отвечают за быстрое растворение уплотнений серы, что облегчает выведение пробки из слухового прохода. Проникая внутрь серной пробки, А-Церумен Плюс растворяет ее, не вызывая набухания. При этом происходит постепенный лизис пробки и нормализация секреции серы без риска вестибулярных и слуховых расстройств. Помимо этого, средство обладает увлажняющими

свойствами. После удаления пробки выработка в ухе серы, которая выполняет защитную и увлажняющую функцию, не нарушается [17].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнено обследование 60 пациентов (16 женщин и 44 мужчин) с серными пробками в возрасте 18–85 лет (средний возраст $68 \pm 8,6$ лет). Из исследования исключались пациенты с острыми и хроническими наружными и средними отитами, перфорацией барабанной перепонки.

Дизайн исследования. Участники были разделены на 3 группы:

- пациентам 1-й группы ($n=30$) назначалось лечение в виде закапывания в ухо по 3–5 капель 3% раствора перекиси водорода 2 раза/сут в течение 4 дней;

- пациентам 2-й группы ($n=30$) проводилось капельное введение в ухо препарата А-Церумен Плюс 2 раза/сут в течение 4 дней. Мы рекомендовали им заливать по 1/2 флакона в каждый слуховой проход и держать голову в положение набок не менее 1 мин. Для лучшего проникновения раствора надлежало помассировать козелок, слегка на него надавливая, затем выпрямить голову и наклонить ее в противоположную сторону для стекания препарата с серными массами, после чего вытереть отделяемое из уха ватным тампоном;

- в 3-ю группу вошли все пациенты из 1-й и 2-й групп ($n=60$) с удаленными серными пробками. Мы назначали им А-Церумен Плюс с профилактической целью — 2 раза/мес в каждое ухо.

Длительность наблюдения пациентов составила 6 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов 1-й группы сохранялась обтурация наружного слухового прохода серными массами. Им потребовалось промывание наружного слухового прохода, причем 12 пациентам (40%) пришлось провести повторное промывание, так как после первой процедуры всю серную пробку удалить не удалось.

У 16 пациентов 2-й группы (53%) на фоне применения препарата А-Церумен Плюс произошло полное очищение наружных слуховых проходов от серных масс; дополнительное промывание им не понадобилось. 14 пациентам (47%) этой группы пробки были удалены путем промывания наружного слухового прохода. При этом всем им оказалось достаточно одной процедуры, серные массы удалялись легко.

У 56 пациентов 3-й группы (4 пациента выбыли из исследования), которых мы наблюдали в течение 6 мес, при контрольном осмотре серные пробки отсутствовали. Воспалительных заболеваний



Церуменолитик №1 для детей и взрослых¹

- профилактика и растворение серных пробок
- размягчение серных пробок перед промыванием
- бережная гигиена ушей



Действует с 1 минуты применения²



**ДЕЙСТВИЕ
ПОДТВЕРЖДЕНО
КЛИНИЧЕСКИ^{2,3,4}**



**УДОБНО И
БЕЗБОЛЕЗНЕННО**



**ДЛЯ ДЕТЕЙ
С 6 МЕСЯЦЕВ
И ВЗРОСЛЫХ**

1. По продажам с января по октябрь 2022 г. среди препаратов для гигиены ушей, растворения и профилактики серных пробок на территории РФ по данным аналитической базы данных «АЛЬФА РЕСЕРЧ И МАРКЕТИНГ»

2. Инструкция по применению средства многофункционального отоларингологического для промывания ушного прохода «А-Церумен Плюс» (A-Cerumen Plus®).

3. Косаковский А.Л., Жабинец Н.И., Косаковская И.А., Панченко О.А. Опыт использования препарата «А-Церумен®» в детской практике // Современная педиатрия, 2009, № 1 (23), с. 144-146.

4. Кукес И.В., Поздняков Д.И. Сравнительная оценка эффективности применения лекарственных препаратов церуменолитического действия // Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия терапии. 2022; 3(2): 68-72. doi: 10.56356/23070749_2022_04_68

BIOCODEX

РЗН 2013/1211 от 20.09.2013. ООО «БИОКОДЕКС»,
119049, г. Москва, пер. Якиманский, д. 6, стр. 1.
тел: +7 495 783-26-80;

e-mail: phv@biocodex-corp.ru, biocodex.ru
ПМ-RX-2023-03-029 от 22.03.2023

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

кожи наружного слухового прохода, аллергических реакций, местных побочных реакций при применении средства А-Церумен Плюс пациентами отмечено не было.

Таким образом, в нашем наблюдении более чем у половины пациентов, получавших А-Церумен Плюс (53%), удаление серных пробок произошло без использования промывания ушей. В то же время пациентам, у которых применялась перекись водорода, промывание потребовалось во всех случаях, в том числе в 40% — повторное промывание. При профилактическом регулярном использовании препарата А-Церумен Плюс на протяжении 6 мес серные пробки отсутствовали у 100% исследованных пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании выполненного наблюдательного исследования можно сделать вывод, что А-Церумен Плюс может применяться как в случае образования серных пробок, так и для постоянной атравматичной гигиены ушей. Использование препарата представляется целесообразным у лиц, пользующихся слуховым аппаратом, телефонными гарнитурами, наушниками и другими устройствами, которые крепятся в наружном слуховом проходе и способствуют чрезмерной выработке ушной серы. Также А-Церумен Плюс может быть полезен при занятиях водными видами спорта. Препарат отличается высоким профилем безопасности, отсутствием системных побочных реакций при длительном использовании, а также удобством применения: время экспозиции составляет всего

1 мин, при этом в профилактических целях его достаточно вводить всего 2 раза/нед [16].

Добавим, что высокая эффективность препарата А-Церумен Плюс недавно (2022) была подтверждена и в исследовании *in vitro* на модели растворения воспроизведенной (искусственной) ушной серы, выполненном И.В. Кукесом и Д.И. Поздняковым. В нем сравнивались 5 образцов препаратов: А-Церумен Плюс (1); ланолин этоксилированный + полисорбат 60 + полисорбат 80 + сорбитол жидкий + насыщенный сироп фруктозы + полиоксиэтиленовый эфир стеариновой кислоты + полиоксиэтиленовый эфир олеиновой кислоты + ланолин жидкий + изопропилмирицилат + норковое масло + фенолэтиловый спирт + аллантоин + цетиловый спирт + сорбиновая кислота + бензетония хлорид + бутилгидрокситолуол + вода очищенная (2); минеральное масло + фитосквалан + мятное масло 0,05% (3); 3% перекись водорода (4); деионизированная вода (5). Заявленную активность в воздействии на серную пробку, по данным исследования, продемонстрировали только первые три препарата. При этом среди них А-Церумен Плюс по своей церуменолитической активности на уровне тенденции превосходил образцы 2 и 3, плюс продемонстрировал наличие наиболее стабильного во времени эффекта по сравнению с образцом 3 и более быстрое развитие фармакологического действия относительно образца 2 [18].

Таким образом, результаты нашего исследования в совокупности с ранее полученными данными испытаний *in vitro* позволяют рекомендовать А-Церумен Плюс для широкого применения в клинической практике как для растворения, так и предотвращения возникновения серных пробок.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Карпищенко С.А., Лавренова Г.В., Никитин К.А., Филимонов С.В. Заболевания наружного уха. Под ред. С.А. Карпищенко. СПб.: Диалог. 2012; 320 с. [Karpishchenko S.A., Lavrenova G.V., Nikitin K.A., Filimonov S.V. Diseases of outer ear. Ed. by Karpishchenko S.A. Saint Petersburg: Dialog. 2012; 320 pp. (In Russ.). ISBN: 978-5-8469-0085-1.
2. Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Рахманова И.В. Значение гигиены наружного уха у новорожденных и грудных детей в профилактике заболеваемости. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2012; 91(4): 54–57. [Bogomilsky M.R., Radtsig E.Yu., Rakhmanova I.V. The importance of external ear hygiene in newborns and infants in the prevention of morbidity. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2012; 91(4): 54–57 (In Russ.). EDN: PAMJPX.
3. Богомильский М.Р., Радциг Е.Ю., Рахманова И.В., Ишанова Ю.А. Церуменолизис у новорожденных и грудных детей. Вестник оториноларингологии. 2010; (4): 90–92. [Bogomilsky M.R., Radtsig E.Yu., Rakhmanova I.V., Ishanova Yu.A. Cerumenolysis in neonates and babies. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2010; (4): 90–92 (In Russ.). EDN: PJPTER.
4. Moore A.M., Voytas J., Kowalski D., Maddens M. Cerumen, hearing, and cognition in the elderly. *J Am Med Dir Assoc*. 2002; 3(3): 136–39.
5. Радциг Е.Ю., Рахманова И.В., Богомильский М.Р. с соавт. Проблемы педиатра в подготовке новорожденных детей к исследованию слуха и аудиологическому скринингу. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2010; 89(3): 65–68. [Radtsig E.Yu., Rakhmanova I.V., Bogomilsky M.R. et al. Problems of a pediatrician in preparing newborn children for hearing examination and audiological screening. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo = Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2010; 89(3): 65–68 (In Russ.). EDN: PWROVF.
6. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Современные принципы лечения и профилактики заболеваний наружного уха. Вестник оториноларингологии. 2013; (4): 67–71. [Svistushkin V.M., Mustafaev D.M. Modern principles of the treatment and prevention of diseases of outer ear. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*. 2013; (4): 67–71 (In Russ.). EDN: QZUPKD.

7. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Гуров А.В. с соавт. Сравнительная эффективность препаратов, применяющихся с целью церуменолизиса. Вестник оториноларингологии. 2014; [4]: 63–66. [Kryukov A.I., Kunelskaia N.L., Gurov A.V. et al. Comparative effectiveness of preparations for cerumenolysis. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology. 2014; [4]: 63–66 (In Russ.)]. EDN: SWJFUZ.
8. Туровский А.Б., Попова И.А., Шадрин Г.Б. Современные подходы к лечению наружного отита различной этиологии. РМЖ. 2017; 25(6): 420–423. [Turovskiy A.B., Popova I.A., Shadrin G.B. Modern approaches to the treatment of otitis externa of various etiologies. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2017; 25(6): 420–423 (In Russ.)]. EDN: ZIXDJV.
9. Морозова С.В., Волкова К.Б., Карпова О.Ю. Многоликая серная пробка. Медицинский совет. 2018; [20]: 80–83. [Morozova S.V., Volkova K.B., Karpova O.Yu. Multifaced cerumen impaction. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2018; [20]: 80–83 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2018-20-80-83>. EDN: VLPPKW.
10. Славский А.М., Пшонкина Д.М. Церуменолизис: новое решение старой проблемы. РМЖ. 2013; 21(33): 1686–1688. [Serumenolysis: a new solution to an old problem. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2013; 21(33): 1686–1688 (In Russ.)]. EDN: RTYJTB.
11. Сапожников Я.М. Серные пробки: значение ушной серы, статистика и причины серных пробок, возрастные особенности, влияние на слухопротезирование и речевое развитие детей, методы удаления, церуменолизис. Поликлиника. 2017; [1–3]: 28–31. [Sapozhnikov Ya.M. Wax plugs: the meaning of earwax, statistics and causes of wax plugs, age characteristics, impact on hearing aids and speech development of children, removal methods, cerumenolysis. Poliklinika = Polyclinic. 2017; [1–3]: 28–31 (In Russ.)]. EDN: YSOXOV.
12. Carr M.M., Smith R.L. Ceruminolytic efficacy in adults versus children. J Otolaryngol. 2001; 30(3): 154–56. <https://dx.doi.org/10.2310/7070.2001.20001>.
13. Морозова С.В. Ушная сера: актуальные вопросы нормы и патологии в клинической практике. РМЖ. 2018; 26(3–2): 53–57. [Morozova S.V. Earwax: current issues of norm and pathology in clinical practice. Russkiy meditsinskiy zhurnal = Russian Medical Journal. 2018; 26(3–2): 53–57 (In Russ.)]. EDN: LAWTEd.
14. Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Современные принципы лечения и профилактики заболеваний наружного уха. Вестник оториноларингологии. 2013; [4]: 67–71. [Svistushkin V.M., Mustafaev D.M. Modern principles of the treatment and prevention of diseases of external ear. Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology. 2013; [4]: 67–71 (In Russ.)]. EDN: QZUPKD.
15. Aaron K., Cooper T.E., Warner L. et al. Ear drops for the removal of ear wax. Cochrane Database Syst Rev. 2018; [7]: CD012171. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012171.pub2>.
16. Инструкция по применению «Средства многофункционального оториноларингологического для промывания ушного прохода «А-Церумен Плюс» [A-Cerumen Plus]. РУ №РЗН 2013/1211 от 20.09.2013. [Instruction for use «Multifunctional otolaryngological tool for washing the ear canal "A-Cerumen Plus"». Registration certificate No. РЗН 2013/1211 dated 20.09.2013 (In Russ.)].
17. Егорова О.А., Тарасов А.А. Гигиена ушей и помощь в растворении ушных пробок у детей. Фарматека. 2022; 29(1): 31–37. [Egorova O.A., Tarasov A.A. Ear hygiene and helping to dissolve cerumen plugs in children. Farmateka. 2022; 29(1): 31–37 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateka.2022.1.31-37>. EDN: JKGJSP.
18. Кукес И.В., Поздняков Д.И. Сравнительная оценка эффективности применения церуменолитиков. Лекарственные средства и рациональная фармакотерапия. 2022; [5–1]: 43–48. [Kukes I.V., Pozdnyakov D.I. Comparative assessment of the effectiveness of cerumenolytics. Lekarstvennyye sredstva i ratsional'naya farmakoterapiya = Medicines and Rational Pharmacotherapy. 2022; [5–1]: 43–48 (In Russ.)]. https://dx.doi.org/10.56356/23070749_2022_05_43. EDN: AKTBLK.

Поступила/Received: 05.10.2022

Принята в печать/Accepted: 19.02.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Андрей Юрьевич Овчинников, д.м.н., профессор, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 1-й Боткинский проезд, д. 5. E-mail: lorent1@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7262-1151>

Людмила Владимировна Акопян, к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 1-й Боткинский проезд, д. 5. E-mail: akopyan.ludmila1207@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4328-0001>

Севада Сергеевич Егиян, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России. Адрес: 125284, г. Москва, 1-й Боткинский проезд, д. 5. E-mail: sevada@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2748-9382>

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey Yu. Ovchinnikov, MD, professor, head of the Department of otorhinolaryngology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125284, Moscow, 5 1st Botkinsky Lane. E-mail: lorent1@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7262-1151>

Lyudmila V. Akopyan, PhD in Medical Sciences, assistant at the Department of otorhinolaryngology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125284, Moscow, 5 1st Botkinsky Lane. E-mail: akopyan.ludmila1207@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4328-0001>

Sevada S. Yeghiyan, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of otorhinolaryngology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 125284, Moscow, 5 1st Botkinsky Lane. E-mail: sevada@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2748-9382>

© Коллектив авторов, 2023

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ВКЛЮЧЕНИЯ ПРОБИОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИЮ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТИНФЕКЦИОННЫМ СИНДРОМОМ РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

Р.Т. ДИДИГОВА, Д.А. ЕВЛОЕВА, П.О. УГУРЧИЕВА, И.Я. МАЛЬСАГОВА, Ф.М.-Б. ХАМХОЕВА, М.Д. БОКОВА
ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет», г. Магас



Аннотация. В настоящее время накапливается все больше доказательств относительно прямого и косвенного влияния кишечной микробиоты на развитие синдрома раздраженного кишечника (СРК). **Цель** – оценить эффективность включения пробиотических препаратов в терапию пациентов с постинфекционным СРК (ПИ-СРК) после перенесенного COVID-19.

Материал и методы. Обследованы 64 пациента с ПИ-СРК, развившимся после перенесенного COVID-19, которые проходили лечение в ЛПУ Республики Ингушетия.

Результаты. У пациентов основной группы, которым в терапию СРК включались пробиотики, отмечалась более высокая частота избавления от клинических проявлений заболевания. Эффективность лечения (показатели снижения выраженности симптомов СРК) составила 84% в основной группе против 60% в группе сравнения. Межгрупповое сравнение показало значительно более высокую общую эффективность терапии в основной группе по сравнению с группой сравнения.

Заключение. Основным критерием эффективности включения пробиотиков в терапию являлась динамика гастроинтестинальных симптомов СРК (вздутие, боль в животе, дискомфорт, частота и характер стула) и качества жизни. Как показали результаты исследования, доля участников, отметивших улучшение самочувствия по общему показателю абдоминального дискомфорта, на второй неделе исследования оказалась значительно выше в основной группе, получавшей в составе комплексной терапии пробиотики.

Ключевые слова: постинфекционный синдром раздраженного кишечника, пробиотики, COVID-19.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Р.Т. Дидигова, Д.А. Евлоева, П.О. Угурчиева, И.Я. Мальсагова, Ф.М.-Б. Хамхоева, М.Д. Бокова. Оценка эффективности включения пробиотического препарата в терапию пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника после перенесенной инфекции COVID-19.

Терапия. 2023; 9(2): 154–157.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.154-157>

EVALUATION OF THE EFFICACY OF PROBIOTIC MEDICINES INCLUDING IN THE THERAPY OF PATIENTS WITH POST-INFECTIOUS IRRITABLE BOWEL SYNDROME AFTER COVID-19 INFECTION SURVIVING

DIDIGOVA R.T., EVLOEVA D.A., UGURCHIEVA P.O., MALSAGOVA I.YA., KHAMHOEVA F.M.-B., BOKOVA M.D.
Ingush State University, Magas

Abstract. Nowadays is getting to be more and more evidentiary material accumulation regarding the direct and indirect influence of gut microbiota at the irritable bowel syndrome (IBS) development.

The aim of the research is to estimate the efficacy of including probiotic medicaments in the treatment of patients with post-infectious IBS (PI-IBS) after suffering from COVID-19.

Material and methods. 64 patients with PI-IBS syndrome developed after suffering from COVID-19, who were treated in a medical facility in the Republic of Ingushetia were examined.

Results. Patients of the main group, who had probiotics included in IBS therapy, had a higher frequency of getting rid of the clinical manifestations of the disease. The efficacy of treatment (indicators of reducing the severity of IBS symptoms) was 84% in the main group versus 60% in the comparison group. Intergroup comparison showed a significantly higher overall efficacy of therapy in the main group comparatively to the comparison group.

Conclusion. The main criterion for the efficacy of the inclusion of probiotics in therapy was the dynamics of IBS gastrointestinal symptoms (bloating, abdominal pain, discomfort, frequency and nature of stools) and quality of life. As the results of the study showed, the proportion of participants who noted an improvement of their condition in terms of the general indicator of abdominal discomfort, in the second week of the study, was significantly higher in the main group, who received probiotics as part of complex therapy.

Key words: post-infectious irritable bowel syndrome, probiotics, COVID-19.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Didigova R.T., Evloeva D.A., Ugurchieva P.O., Malsagova I.Ya., Khamhoeva F.M.-B., Bokova M.D. Evaluation of the efficacy of probiotic medicines including in the therapy of patients with post-infectious irritable bowel syndrome after COVID-19 infection surviving. *Therapy*. 2023; 9(2): 154–157.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.154-157>

ВВЕДЕНИЕ

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – хроническое функциональное заболевание кишечника, при котором боль в животе связана с дефекацией, изменением частоты и характера стула [1]. Этиология и патогенез этого синдрома изучены недостаточно. В качестве предполагаемых механизмов развития СРК рассматривают нарушение строения и функции слизисто-эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) вследствие полиморфизма генов, ответственных за синтез его различных компонентов, перенесенные острые кишечные инфекции, антибиотикотерапию, изменения в составе микробиоты, психоэмоциональный стресс и особенности рациона [2]. Изменение микробиоты в сочетании с нарушением функции слизисто-эпителиального барьера вызывает формирование воспалительных изменений в кишечной стенке. Хроническое воспаление нарушает механизм висцеральной чувствительности, что приводит к гиперактивации высших нервных центров (прежде всего лимбической системы) с усилением эфферентной иннервации кишечника. Это, в свою очередь, влечет за собой возникновение спазма гладкой кишечной мускулатуры и развитие симптомов заболевания. Сопутствующие эмоциональные нарушения (тревожность, депрессия, соматизация) способствуют формированию «порочного круга», когда больной акцентируется на соматических симптомах, что еще в большей степени усиливает их [3].

СРК страдают от 10 до 13% населения. Доля лиц, испытывающих симптомы, соответствующие этому синдрому, вероятно, выше, однако лишь 25–30% из них обращаются за медицинской помощью. СРК чаще беспокоит женщин, в большинстве случаев этот диагноз устанавливается в возрасте от 30 до 50 лет. У значительной части пациентов (13–87%) СРК сочетается с функциональной диспепсией [4].

В настоящее время накапливается все больше доказательств относительно как прямого, так и косвенного влияния кишечной микробиоты на развитие СРК. Известно, что 10% пациентов с разными формами СРК имеют в анамнезе эпизод инфекционной диареи (постинфекционный СРК), во время которой происходит изменение нормальной микробиоты кишечника [5]. Также установлена связь между приемом антибиотиков широкого спектра действия и формированием СРК [6]. Микробиота активно взаимодействует с внешними факторами, которые проявляют свое действие при соблюдении пациентами некоторых форм диеты [7].

Указанные факторы приобрели особую актуальность в связи с охватившей мир пандемией COVID-19, которая оказывает значительное влияние на микробный состав кишечной флоры посредством различных прямых и косвенных механизмов, способствуя возрастанию числа пациентов с постинфекционным СРК [8]. В связи с этим представляет интерес оценка возможности применения современных пробиотиков в лечении пациентов с этой разновидностью СРК.

Цель исследования – оценить эффективность включения пробиотических препаратов в терапию пациентов с постинфекционным СРК (ПИ-СРК) после перенесенной инфекции COVID-19.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами были обследованы 64 пациента с ПИ-СРК, развившимся после перенесенной инфекции COVID-19, которые проходили обследование в лечебном учреждении Республики Ингушетия.

Критерии включения: пациенты в возрасте от 25 до 55 лет, соответствовавшие диагностическим критериям СРК и подписавшие форму информированного согласия после полного информирования о цели и процессе исследования.

Критерии исключения:

- воспалительная и органическая патология кишечника, такая как туберкулез этого органа, синдром мальабсорбции, целиакия;
- хирургические операции на брюшной и тазовой области в анамнезе;
- некишечные заболевания пищеварительной системы (хронический панкреатит, опухоли, язвенная болезнь, хронические диффузные заболевания печени);
- другие тяжелые заболевания, включая тяжелые поражения жизненно важных органов (сердце, легкие и почки);
- беременные или кормящие женщины.

Среди пациентов было равное количество мужчин и женщин (по 50%). Средний возраст больных составил 35 ± 5 лет, анамнез заболевания – $0,8 \pm 0,3$ года. Дебют заболевания все пациенты связывали с перенесенной инфекцией COVID-19, подтвержденной обследованием. Всем больным после завершения курса лечения по поводу COVID-19 проводился двукратный ПЦР-анализ на SARS-CoV-2.

Пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 32 человека, которым проводилось лечение СРК в соответствии с последними рекомендациями Российской гастроэнтерологической ассоциации, включая применение спазмолитиков и противодиарейных средств. Дополнительно пациентам этой группы в течение 2 нед назначались пробиотики в стандартной дозировке. В группу контроля вошли 32 пациента, получавшие лечение без добавления пробиотика.

Шкалу тяжести симптомов СРК (IBS-SSS) [4] использовали для оценки степени тяжести абдоминальной боли, частоты болей в животе, степени тяжести вздутия живота, неудовлетворенности работой кишечника и качеством жизни.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической

практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. У всех пациентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. При заборе и обработке медицинских документов были соблюдены все этические нормы.

Ввод данных в региональном исследовательском центре производился в системе ACCESS MS OFFICE. Статистический анализ результатов осуществлялся с использованием программы SPSS 22.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов основной группы, получавших в рамках комплексной терапии пробиотики, отмечалась более высокая частота избавления от клинических проявлений ПИ-СРК. Эффективность лечения (показатели снижения выраженности симптомов заболевания) составила 84% в основной группе против 60% в группе сравнения (табл.).

Таблица. Оценка эффективности пробиотической терапии у исследованных пациентов с постинфекционным синдромом раздраженного кишечника после перенесенного COVID-19

Группы пациентов	Эффективное лечение	Неэффективное лечение
Основная (стандартная терапия + пробиотик)	27 (84%)	5 (16%)
Группа сравнения (только стандартная терапия)	20 (60%)	12 (40%)

До проведения лечения у пациентов двух групп показатели в баллах по тесту IBS-SSS существенно не отличались. После курса терапии в обеих группах исследования отмечалось статически значимое улучшение показателей оценки тяжести кишечных симптомов, при этом самыми низкими показателями были в основной группе по сравнению с группой сравнения.

ОБСУЖДЕНИЕ

СРК является очень распространенным заболеванием с пока еще не ясными механизмами, включающими генетические, физиологические и психологические факторы, которые могут быть прямо или косвенно связаны с изменением состава микробиоты кишечника. Кишечная микробиота вносит вклад в патогенез СРК, влияя на

иммунную систему ЖКТ, проницаемость слизистой оболочки кишки, кишечную моторику, висцеральную чувствительность; следовательно, терапия, нацеленная на кишечную микробиоту, в частности применение пробиотиков, может быть многообещающим направлением в лечении пациентов с СРК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пробиотики могут рассматриваться как перспективные препараты при лечении пациентов с постковидным ПИ-СРК, способствующими регрессу клинических проявлений заболевания и улучшению показателей качества жизни.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гаус О.В., Ливзан М.А. Синдром раздраженного кишечника: что нового? [Обзор материалов UEG Week Virtual 2020]. Медицинский алфавит. 2021; (6): 41–47. [Gaus O.V., Livzan M.A. Irritable bowel syndrome: What's new? [UEG Week Virtual 2020 materials review]. Meditsinskiy alfavit = Medical Alphabet. 2021; (6): 41–47 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.33667/2078-5631-2021-6-41-47>. EDN: JXGDKR.
2. Гаус О.В., Ливзан М.А. «Гастроинтестинальная» коморбидность при синдроме раздраженного кишечника. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; (6): 104–111. [Gaus O.V., Livzan M.A. «Gastrointestinal» comorbidity in irritable bowel syndrome. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2021; (6): 104–111 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-190-6-104-111>. EDN: LDTXYP.
3. Гаус О.В., Ливзан М.А., Турчанинов Д.В. с соавт. Абдоминальная боль у лиц молодого возраста. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31(3): 25–35. [Gaus O.V., Livzan M.A., Turchaninov D.V. et al. Abdominal pain in young adults. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31(3): 25–35 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-3-26-35>. EDN: VZZANF.
4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шельгин Ю.А. с соавт. Диагностика и лечение синдрома раздраженного кишечника (клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021; 31(5): 74–95. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Shelygin Yu.A. et al. Diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome (Clinical recommendations of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia). Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii = Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021; 31(5): 74–95 [In Russ.]]. <https://dx.doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-5-74-95>. EDN: MKBDEB.
5. Lozupone C.A., Stombaugh J.I., Gordon J.I. et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota. Nature. 2012; 489(7415): 220–30. <https://dx.doi.org/10.1038/nature11550>.
6. Grenham S., Clarke G., Cryan J.F. et al. Brain-gut-microbe communication in health and disease. Front Physiol. 2011; 2: 94. <https://dx.doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>.
7. Bellini M., Gambaccini D., Stasi C. et al. Irritable bowel syndrome: A disease still searching for pathogenesis, diagnosis and therapy. World J Gastroenterol. 2014; 20(27): 8807–20. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8807>.
8. Tap J., Derrien M., Tornblom H. et al. Identification of an intestinal microbiota signature associated with severity of irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2017; 152(1): 111–23.e8. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.09.049>.
9. Rajilic-Stojanovic M., Biagi E., Heilig H.G. et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2011; 141(5): 1792–801. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2011.07.043>.

Поступила/Received: 05.08.2022

Принята в печать/Accepted: 21.01.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Роза Тагировна Дидигова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой «Госпитальная терапия» ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет». Адрес: 386001, г. Магас, проспект И.Б. Зязикова, д. 7. E-mail: roza2007@mail.ru

Дина Абдурахмановна Евлоева, д.м.н., профессор кафедры «Госпитальная терапия» ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет». Адрес: 386001, г. Магас, проспект И.Б. Зязикова, д. 7

Пятимат Омаровна Угурчиева, старший преподаватель кафедры «Акушерство и гинекология» ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет». Адрес: 386001, г. Магас, проспект И.Б. Зязикова, д. 7

Инна Якубовна Мальсагова, к.м.н., доцент кафедры «Госпитальная терапия» ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет». Адрес: 386001, г. Магас, проспект И.Б. Зязикова, д. 7

Фердовс Магомед-Башировна Хамхоева, студентка 6 курса медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет». Адрес: 386001, г. Магас, проспект И.Б. Зязикова, д. 7

Мадина Джабраиловна Бокова, студентка 6 курса медицинского факультета ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет». Адрес: 386001, г. Магас, проспект И.Б. Зязикова, д. 7

ABOUT THE AUTHORS:

Roza T. Didigova, MD, professor, head of the Department «Hospital Therapy», Ingush State University. Address: 386001, 7 I. Zyablikova Avenue. E-mail: roza2007@mail.ru

Dina A. Evloeva, MD, professor of the Department «Hospital Therapy», Ingush State University. Address: 386001, 7 I. Zyablikova Avenue

Pyatimat O. Ugurchieva, senior lecturer at the Department «Hospital Therapy», Ingush State University. Address: 386001, 7 I. Zyablikova Avenue

Inna Ya. Malsagova, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department «Hospital Therapy», Ingush State University. Address: 386001, 7 I. Zyablikova Avenue

Ferdovs M.-B. Khamkhoeva, 6th year student of the Faculty of general medicine, Ingush State University. Address: 386001, 7 I. Zyablikova Avenue

Madina D. Bokova, 6th year student of the Faculty of general medicine, Ingush State University. Address: 386001, 7 I. Zyablikova Avenue

©О.А. Мубаракшина, Г.А. Батищева, З.Р. Щербова, 2023

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИРОДНОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ, БОГАТОЙ МАГНИЕМ И СУЛЬФАТАМИ, ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАПОРАХ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

О.А. МУБАРАКШИНА¹, Г.А. БАТИЩЕВА¹, З.Р. ЩЕРБОВА²¹ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России²БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 10»

Аннотация. Функциональный запор – весьма распространенная проблема, закономерно сопутствующая малоподвижному образу жизни и нездоровым привычкам питания современного человека. В настоящее время она все чаще беспокоит не только пожилых, но и людей молодого возраста. Предпосылки к подобным нарушениям могут складываться и в раннем детстве. «Привычные» запоры – это постоянный физический дискомфорт, психоэмоциональные расстройства, общее снижение качества жизни, рабочей продуктивности. К числу типичных последствий систематической задержки стула относят также геморрой, анальные трещины, выпадение прямой кишки, дивертикулез и воспалительные заболевания кишечника, возрастающий риск развития колоректального рака и др. Когда не удастся нормализовать ритм дефекации и консистенцию стула путем внесения изменений в привычный образ жизни и питание, возникает необходимость в применении слабительных средств. Но они далеко не всегда оправдывают ожидания пациента, а их длительный прием нередко ведет к развитию привыкания и нежелательных эффектов. Этого можно избежать, используя в качестве альтернативы медикаментам возможности бальнеотерапии.

Ключевые слова: функциональный запор, брاديэнтерия, задержка стула, ритм дефекации, консистенция стула, лечебная минеральная вода, природная минеральная вода, магниевые и сульфатные минеральные воды.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: О.А. Мубаракшина, Г.А. Батищева, З.Р. Щербова. Применение природной минеральной воды, богатой магнием и сульфатами, при функциональных запорах у взрослых и детей.

Терапия. 2023; 9(2): 158–164.

Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.158–164](https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.158-164)

USE OF MAGNESIUM AND SULFATES-ENRICHED NATURAL MINERAL WATER IN CASE OF FUNCTIONAL CONSTIPATIONS IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS

MUBARAKSHINA O.A.¹, BATISHCHEVA G.A.¹, SHCHERBOVA Z.R.²¹N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia²Voronezh City Polyclinic No. 10

Abstract. Functional constipation is a very common problem that naturally accompanies a sedentary lifestyle and unhealthy eating habits of a modern person. Currently, it is increasingly disturbing not only the elderly, but also young people. Background motivations for such violations could be developed even in early childhood. «Habitual» constipation is a constant physical discomfort, psycho-emotional disorders, general decrease life quality and work productivity. Among the typical

consequences of systematic stool retention are also hemorrhoids, anal fissures, rectal prolapse, diverticulosis and inflammatory bowel disease, increased risk of colorectal cancer, etc. When it is not possible to normalize the rhythm of defecation and the consistency of the stool by making changes in habitual lifestyle and diet, there becomes obvious a need for the use of laxatives. But they do not always meet the expectations of the patient, and their long-term use often leads to the development of addiction and undesirable effects. This can be avoided by using the possibilities of balneotherapy as an alternative to medicaments.

Key words: functional constipation, bradyenteria, stool retention, defecation rhythm, stool consistency, medicinal mineral water, natural mineral water, magnesium and sulfate mineral waters.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Mubarakshina O.A., Batishcheva G.A., Shcherbova Z.R. Use of magnesium and sulfates-enriched natural mineral water in case of functional constipations in adult and pediatric patients. *Therapy*. 2023; 9(2): 158–164.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2023.2.158-164>

ВВЕДЕНИЕ

Система пищеварения представляет собой нечто несоизмеримо большее, нежели совокупность отдельных органов, доставляющих в организм соответствующим образом подготовленные питательные вещества. Желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) — это своеобразный связующий центр, регулирующий множество важнейших функций (в том числе функции эндокринной, нервной системы, в некоторой степени — высшую нервную деятельность, обмен веществ), надежный заслон на пути целого ряда инфекций. Вместе с кишечным содержимым из организма регулярно удаляются токсичные продукты обмена, частично обезвреженные в печени. В настоящее время активно изучается роль кишечной микробиоты, и, по самым предварительным оценкам, во многих аспектах эта роль является поистине ключевой. Здоровый кишечник — одно из самых необходимых условий для здоровья и благополучия всего организма. Как для детей, так и взрослых важно поддерживать на должном уровне соотношение между полезными и патогенными бактериями, барьерные свойства кишечного эпителия, а также моторно-эвакуаторную функцию кишечника [1–5].

К сожалению, образ жизни современного человека не способствует регулярному и полноценному опорожнению кишечника, и задержка стула для многих становится обыденной ситуацией. Причем если ранее эта проблема считалась характерной в основном для пациентов старшей возрастной группы, то в настоящее время она хорошо знакома и людям молодого возраста и даже детям и подросткам [1, 2, 6]. Например, сейчас распространенность хронического запора среди москвичей в среднем равна 16,5%: этот показатель ожидаемо высок среди лиц 65 лет и старше (50%), однако и среди 18–24-летних он достигает 15% и более [7]. В странах Европы запорами страдают 28–50% взрослого населения [8]. Данная проблема, к сожалению, не чужда и представителям медицинского сообщества. Исследование,

проведенное в Санкт-Петербурге в 2015 г. среди студентов-медиков в возрасте около 20 лет, выявило признаки брадиэнтерии почти у каждого третьего юноши и практически у половины девушек. Аналогичное исследование, выполненное среди врачей-гастроэнтерологов в Волгограде в 2017 г., показало, что нарушение регулярности ректального ритма отмечалось у 49% испытуемых, и это вдвое ухудшало их качество жизни [9].

Специалисты также отмечают, что одним из ключевых моментов регулярного ритма опорожнения кишечника является именно утренняя дефекация. Ее отсутствие существенно повышает риск развития хронического запора [9–11].

КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАПОРОВ

Хронический запор — довольно широкое понятие. В частности, он может быть первичным (вызванным непосредственным нарушением моторно-эвакуаторной функции кишечника) и вторичным (вследствие влияния на функцию кишечника заболеваний других органов и систем, а также внешних причин) [12].

Первичный запор может иметь различные патогенетические механизмы, в связи с чем подразделяется на 3 варианта:

I — функциональный запор и синдром раздраженного кишечника (СРК) с преобладанием запоров;

II — «инертная толстая кишка» (транзит кишечного содержимого замедлен вследствие поражения нервно-мышечного аппарата толстой кишки);

III — диссинергическая дефекация (раскоординированная работа мышц, обеспечивающих акт дефекации).

В этой публикации речь идет большей частью о I патофизиологическом варианте первичного хронического запора — функциональном запоре, в основе которого лежит преимущественно дискинезия толстого кишечника. Для постановки соответствующего диагноза используются так называемые Римские критерии IV пересмотра (2016) [13]:

- наличие хотя бы 2 из следующих симптомов:
 - затрудненная дефекация (необходимость натуживания), по крайней мере в 25% дефекаций;
 - комковатые или твердые каловые массы, по крайней мере в 25% дефекаций;
 - ощущение неполного опорожнения кишечника, по крайней мере после 25% дефекаций;
 - ощущение затрудненной аноректальной проходимости в течение, по крайней мере 25% дефекаций;
 - необходимость ручного пособия для облегчения по крайней мере 25% дефекаций;
 - менее 3 спонтанных дефекаций в неделю;
 - очень редко жидкий стул без применения слабительных;
- вышеперечисленные симптомы сохраняются в течение последних 3 мес, а общая продолжительность периода со времени появления первых жалоб составляет не менее 6 мес.

При СРК ведущим симптомом выступает рецидивирующая боль в животе не реже чем 1 раз/нед за последние 3 мес, связанная не менее чем с 2 из перечисленных факторов: 1) дефекацией; 2) изменением частоты стула; 3) изменением формы стула [14, 15].

Для функционального хронического запора также характерен длительный анамнез. Может появиться снижение эффекта от применения пищевых добавок и слабительных средств, вплоть до полного отсутствия терапевтического действия. У части пациентов возникает необходимость систематически прибегать к помощи клизм. Нередко отмечается низкая приверженность пациентов к следованию врачебным рекомендациям. К примеру, они неохотно увеличивают долю клетчатки в рационе из-за неприятных ощущений — вздутия, урчания, дискомфорта в животе. Привыкание чаще всего развивается при длительном применении стимулирующих слабительных (бисакодила, пикосульфата натрия, сеннозидов). Для успешной борьбы с хроническим функциональным запором необходим комплексный подход с использованием как медикаментозных, так и немедикаментозных методов [16–18].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА, БАЛЬНЕОЛОГИЯ

Немедикаментозные методы обычно играют вспомогательную роль в лечении запора. Так, среди них используются лечебная физкультура, вибромассаж, диетотерапия и фитотерапия. Однако некоторые немедикаментозные средства по своей эффективности вполне сравнимы с фармакологической коррекцией ритма дефекации и консистенции стула. При этом они зачастую лишены основных недостатков, свойственных большинству лекарственных препаратов [4]. К наиболее эффективным и безопасным немедикаментозным методам лечения данной патологии относят бальнеологический метод, в частности применение

минеральных вод, воздействующих главным образом на пищеварительную систему. Особенно благоприятно на моторной функции толстого кишечника сказывается употребление сульфатных и магниевых минеральных вод [19–26].

К сульфатным относят минеральные воды с содержанием более 200 мг SO_4^{2-} на 1 л (например, «Славяновская», «Смирновская» и др.). Выраженное послабляющее действие сульфатных анионов за счет создания осмотического градиента в кишечнике давно и широко известно. Помимо этого, они содействуют ускорению эвакуации желудочного содержимого, тонизируют гладкую мускулатуру желчного пузыря, попутно расслабляя сфинктеры Люткенса и Одди. Повышение экскреции желчи также благоприятно сказывается на моторной функции ЖКТ [27].

В магниевых минеральных водах отмечается преобладание ионов Mg^{2+} . Одним из ярких представителей этой группы является минеральная вода Donat [28,29]. Особенность магниевых вод — быстрое прохождение по пищеварительному тракту, благодаря чему довольно значительный объем жидкости достигает толстого кишечника. Здесь происходит всасывание ионов магния, которые стимулируют сократительную активность гладкомышечных волокон различных отделов ЖКТ, включая кишечную стенку. Ионы магния задействованы и в целом ряде других биохимических процессов: например, они участвуют в белковом и углеводном обмене, выступая в роли коферментов в отношении ключевых энзимов протеолиза и гликолиза, а также регулируют процессы передачи нервно-мышечных импульсов.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ВОДЫ DONAT ПРИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ЗАПОРАХ

Согласно бальнеологическому заключению от 12.12.2019 №14/4481 [30], минеральная вода Donat относится к категории высокоминерализованных вод (уровень общей минерализации М 10,5–15,9 г/дм³), гидрохимическая группа — сульфатно-гидрокарбонатная натриево-магниевая, реакция слабощелочная-нейтральная. По своему назначению Donat — минеральная природная питьевая лечебная углекислая вода; она может быть условно приближена к VIIIа группе ГОСТ Р 54316-2011 [31], однако отличается гораздо более высокой минерализацией и значительно большим содержанием магния. Donat добывается на территории курорта Рогашка Слатина (Словения) и не имеет полных аналогов в России. Основные ингредиенты природной минеральной воды Donat — натрий (1600 мг/л), магний (1000 мг/л), кальций (370 мг/л), сульфаты (2000 мг/л) и гидрокарбонаты (7600 мг/л).

• Клинически доказано, что магний в сочетании с сульфатами в составе Donat активизирует пищеварение посредством усиления осмотического действия

КЛИНИЧЕСКИ
ДОКАЗАНО:
СТИМУЛИРУЕТ
ПИЩЕВАРЕНИЕ



Достаточно
0,5л в день для
поддержания вашего
пищеварения.



100%
натуральный
продукт



Уникальное
сочетание
минералов



бутылка на 100% из
переработанного
пластика

сульфатов [24, 26, 27]. Сульфат магния и сульфат натрия способствуют облегчению симптомов функционального запора, опорожнению кишечника и улучшению консистенции стула.

Медицинские показания к применению минеральной воды Donat включают:

- хронический гастрит с нормальной секреторной функцией желудка;
- хронический гастрит с повышенной секреторной функцией желудка;
- болезни кишечника (СРК с запором);
- функциональные нарушения кишечника, сопровождающиеся запором легкой и средней степени тяжести;
- болезни печени в неактивной фазе, болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей;
- болезни обмена веществ (сахарный диабет, ожирение).

Противопоказания к приему этой минеральной воды являются острая и хроническая почечная недостаточность, желчнокаменная болезнь, требующая хирургического вмешательства, онкологические заболевания в период обострения или декомпенсации основного заболевания, состояния, требующие госпитализации и больничного режима, недавние обострения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки с кровотечениями.

2 Мировой опыт применения Donat с лечебной и профилактической целью насчитывает не менее 500 лет. Накоплено немало данных, свидетельствующих об эффективности и безопасности этого метода при лечении различных патологий ЖКТ [29].

Современные клинические исследования, проводимые в России и за рубежом, подтверждают высокую эффективность приема Donat при функциональных запорах (а также при СРК с преобладанием запоров) в качестве осмотического слабительного. Одним из его бесспорных достоинств является отсутствие феномена привыкания. При этом отмечается хорошая переносимость и безопасность данного метода лечения.

Так, в Словении эта минеральная вода в сочетании с полиэтиленгликолем (препарат Moviprep) признана очень эффективным средством при подготовке пациентов к колоноскопии, а также к операциям на толстой кишке. 13 378 пациентов, участвовавших в национальной программе тестирования на колоректальный рак (SVIT), употребляли 2 л Donat в сочетании с 2 л Moviprep, после чего у 96,23% из них отмечалась отличная или хорошая чистота кишечника, что значительно превышало результат от изолированного приема препарата Moviprep [32].

Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование, проведенное в 2012 г. в Берлине, охватило более 100 пациентов и достоверно подтвердило предположение о том, что ежедневное употребление 500 мл природной минеральной воды, богатой сульфатом магния и сульфа-

том натрия (применялась минеральная вода Donat комнатной температуры утром натощак и вечером перед ужином, общим объемом 500 мл/сут) способствует увеличению частоты опорожнений кишечника и улучшает консистенцию стула у пациентов с функциональными запорами. Среднее значение соотношения количества ПСОК (полное спонтанное опорожнение кишечника) / ОК (опорожнение кишечника) через 6 нед применения Donat было почти в 2 раза выше относительно плацебо со статистически значимой разницей между группами. Стул у участников в группе Donat был значительно мягче, чем в группе плацебо. Оценка пациентами качества жизни, связанного с состоянием здоровья, также улучшилась [33, 34].

В 2018 г. в журнале «Доказательная гастроэнтерология» были опубликованы результаты исследования, выполненного ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова» (г. Москва), с целью изучить влияние минеральной воды Donat на моторно-эвакуаторную функцию кишечника у пациентов с функциональными запорами. В исследовании принимали участие 40 пациентов с этой формой заболевания. Для оценки частоты дефекации применялась проба с карболеном, которая проводилась перед началом лечения и спустя 3 нед наблюдения. Исследование выявило, что Donat статистически достоверно сокращает время транзита кишечного содержимого. В группе испытуемых, принимавших эту минеральную воду, время транзита карболена сократилось в среднем с 90+16,3 до 30,9+15,5 ч, тогда как в контрольной группе, получавшей обычную питьевую воду, изменений этого параметра практически не наблюдалось. Кроме того, у пациентов, принимавших Donat, отмечались изменение характера стула (более мягкая консистенция), увеличение частоты дефекаций, а также улучшение самочувствия и качества жизни в целом [9]. В приведенном исследовании испытуемые употребляли по 200 мл Donat 3 раза/сут за 30 мин до еды в течение 4 нед.

Природная минеральная вода Donat дает хорошие результаты и при лечении запоров у детей, демонстрируя высокую эффективность и переносимость, а также хороший профиль безопасности даже в случае длительного применения. Это было подтверждено исследованиями на базе гастроэнтерологического отделения Тушинской детской городской больницы с участием детей в возрасте 3–15 лет с хроническими функциональными запорами. Результат в виде нормализации стула, близкий к 100%, достигался уже на первой неделе приема Donat, причем без существенных побочных эффектов. У большинства пациентов удалось добиться формирования рефлекса утренней дефекации. Результатом также стала разработка эффективной схемы лечения детей, страдающих хроническими запорами: 3–5 мл Donat на килограмм массы тела на прием, за 15–20 мин до еды, 3 раза/сут, курсом не менее 4 нед [6].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное комплексное лечение хронических функциональных запоров с использованием немедикаментозных методов, включая бальнеотерапию, позволяет предотвратить целый ряд серьезных осложнений и значительно улучшить качество жизни пациентов. Уникальный природный состав минеральной воды Donat оказывает благотворное

влияние на моторно-эвакуаторную функцию кишечника при курсовом внутреннем применении с целью лечения и профилактики функциональных запоров у взрослых и детей. С учетом высокой эффективности и безопасности данного метода при минимальном количестве противопоказаний, хорошей переносимости и отсутствии привыкания можно рекомендовать его для широкого распространения в гастроэнтерологической практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Захарова И.Н., Сугян Н.Г., Бережная И.В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей раннего возраста: критерии диагностики и подходы к диетотерапии. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63(1): 113–121. [Zakharova I.N., Sugyan N.G., Berezhnaya I.V. Functional gastrointestinal disorders in the infants: Diagnostics criteria and approaches to the dietary therapy. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2018; 63(1): 113–121 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.21508/10274065-2018-63-1-113-121>. EDN: YSCHNN.
2. Белоусова О.Ю. Современный взгляд на функциональные запоры у детей раннего возраста: особенности вскармливания и принципы немедикаментозной коррекции. Здоровье ребенка. 2015; (1): 140–148. [Belousova O.Yu. The modern view on functional constipation in infants: Features of feeding and principles of non-pharmacological correction. Zdorov'ye rebenka = Child Health. 2015; (1): 140–148 (In Russ.).] EDN: TVVTBX.
3. Sun S.X., Dibonaventura M., Purayidathil F.W. et al. Impact of chronic constipation on health-related quality of life, work productivity, and healthcare resource use: An analysis of the National Health and Wellness Survey. Dig Dis Sci. 2011; 56(9): 2688–95. <https://dx.doi.org/10.1007/s10620-011-1639-5>.
4. Peterson L.W., Artis D. Intestinal epithelial cells: Regulators of barrier function and immune homeostasis. Nat Rev Immunol. 2014; 14(3): 141–53. <https://dx.doi.org/10.1038/nri3608>.
5. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни. Гастроэнтерология: учебное пособие для студентов медицинских вузов. СПб.: СпецЛит. 2013; 367 с. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Internal medicine. Gastroenterology: Textbook for medical students. Saint Petersburg: Spetslit. 2013; 367 pp. (In Russ.).] ISBN: 978-5-299-00530-1.
6. Захарова И.Н., Елезова Л.И., Степурина Л.Л. с соавт. Применение природной минеральной воды, обогащенной магнием, при лечении запоров у детей. Вопросы современной педиатрии. 2013; 12(3): 56–63. [Zakharova I.N., Elezova L.I., Stepurina L.L. et al. Natural mineral water enriched with magnesium in children with constipations. Voprosy sovremennoy pediatrii = Issues of Modern Pediatrics. 2013; 12(3): 56–63 (In Russ.).] EDN: RASZIL.
7. Прилепская С.И., Парфенов А.И., Лазебник Л.Б. с соавт. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы по данным популяционного исследования «МУЗА». Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2011; (3): 68–73. [Prilepskaya S.I., Parfenov A.I., Lazebnik L.B. et al. The prevalence and risk factors of constipation in the adult population of Moscow according to the population study «MUZA». Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology. 2011; (3): 68–73 (In Russ.).] EDN: NEBVDR.
8. Peppas G., Alexiou V.G., Mourtzoukou E., Falagas M.E. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: A systematic review. BMC Gastroenterol. 2008; (8): 5. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-8-5>.
9. Князев О.В., Фадеева Н.А., Хомерики С.Г. с соавт. Материалы к 44-й сессии ЦНИИ гастроэнтерологии «Персонализированная медицина в эпоху стандартов». Доказательная гастроэнтерология. 2018; 7(1): 59. [Knyazev O.V., Fadeeva N.A., Khomeriki S.G. et al. Abstract submissions for the 44th session of the Central Research Institute of Gastroenterology «Personalized medicine in the age of standards». Dokazatel'naya gastroenterologiya = Evidence-based Gastroenterology. 2018; 7(1): 59 (In Russ.).] EDN: YPAYLE.
10. Leung L., Riutta T., Kotecha J., Rosser W. Chronic constipation: An evidence-based review. J Am Board Fam Med. 2011; 24(4): 436–51. <https://dx.doi.org/10.3122/jabfm.2011.04.100272>.
11. Lacy B.E., Levenick J.M., Crowell M. Chronic constipation: New diagnostic and treatment approaches. Therap Adv Gastroenterol. 2012; 5(4): 233–47. <https://dx.doi.org/10.1177/1756283X12443093>.
12. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Дифференциальный диагноз основных гастроэнтерологических синдромов и симптомов. М.: Практическая медицина. 2016; 168 с. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Differential diagnosis of major gastroenterological syndromes and symptoms. Moscow: Prakticheskaya meditsina = Practical Medicine. 2016; 168 pp. (In Russ.).] ISBN: 978-5-98811-396-6.
13. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV – Functional GI disorders: Disorders of gut–brain interaction. Gastroenterology. 2016; 150(6): 1262–79. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.03.035>.
14. Кайсинова А.С., Текеева Ф.И., Просольченко А.В., Казарьян Т.С. Санаторно-курортное лечение больных с синдромом раздраженного кишечника. Курортная медицина. 2015; (2): 104–107. [Kaisinova A.S., Tekeeva F.I., Prosolchenko A.V., Kazaryan T.S. Sanatorium-and-spa treatment of patients with irritable bowel syndrome. Kurortnaya meditsina = Spa Medicine. 2015; (2): 104–107 (In Russ.).] EDN: ULKWZL.
15. Gasbarrini G., Candelli M., Graziosetto R.G. et al. Evaluation of thermal water in patients with functional dyspepsia and irritable bowel syndrome accompanying constipation. World J Gastroenterol. 2006; 12(16): 2556–62. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v12.i16.2556>.
16. Парфенов А.И. Патогенетическое лечение хронического запора. Терапевтический архив. 2012; 84(8): 4–9. [Parfenov A.I. Pathogenetic treatment for chronic constipation. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive. 2012; 84(8): 4–9 (In Russ.).] EDN: P1WBUT.
17. Парфенов А.И. Современная терапия хронического запора. Фарматека. 2012; (11): 31–36. [Parfenov A.I. Modern therapy for chronic constipation. Farmateka. 2012; (11): 31–36 (In Russ.).] EDN: PJHOIL.
18. Маевская Е.А. Хронический запор: тактика ведения на основе научных фактов. Фарматека. 2014; (14): 17–23. [Maevskaya E.A. Chronic constipation: Evidence-based management. Farmateka. 2014; (14): 17–23 (In Russ.).] EDN: SVQFTF.
19. Питьевые минеральные воды в лечебно-профилактических и реабилитационных программах: клинические рекомендации. М. 2015; 20 с. Доступ: <http://посафи.рф/wp-content/uploads/2017/11/KR-Pitevye-mineralnye-vody-v-lechebno-profilakticheskikh-i-reabilitatsionnyh-programmah.pdf> [дата обращения – 01.03.2023]. [Drinking mineral waters in treatment-and-prophylactic and rehabilitation programs: clinical guidelines. 2015; 20 pp. URL: <http://посафи.рф/wp-content/uploads/2017/11/KR-Pitevye-mineralnye-vody-v-lechebno-profilakticheskikh-i-reabilitatsionnyh-programmah.pdf> (date of access – 01.03.2023) (In Russ.).]

20. Филимонов Р.М., Герасименко М.Ю. Минеральная вода как важный фактор нутритивной поддержки гомеостаза организма. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; (8): 21–24. [Filimonov R.M., Gerasimenko M.Yu. Mineral water as an important factor in the nutritional support of homeostasis. *Experimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015; (8): 21–24 (In Russ.).] EDN: VVDIXD.
21. Ефименко Н.В. Механизмы действия питьевых минеральных вод и их роль в курортной гастроэнтерологии. Курортная медицина. 2015; (3): 2–7. [Efimenko N.V. Action mechanisms of drinking mineral waters and their role in resort gastroenterology: *Kurortnaya meditsina = Spa Medicine*. 2015; (3): 2–7. EDN: WIBTTP.
22. Фролков В.К. Новые представления о механизмах лечебно-профилактического действия питьевых минеральных вод. Клиническая медицина и фармакология. 2015; 1(4): 34–36. [Frolkov V.K. New ideas about the mechanisms of therapeutic and prophylactic action of drinking mineral waters. *Klinicheskaya meditsina i farmakologiya = Clinical Medicine and Pharmacology*. 2015; 1(4): 34–36 (In Russ.).] EDN: VKYBCV.
23. Fornai M., Colucci R., Antoniolli L. et al. Effects of a bicarbonate-alkaline mineral water on digestive motility in experimental models of functional and inflammatory gastrointestinal disorders. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2008, 30(4): 261–69. <https://dx.doi.org/10.1358/mf.2008.30.4.1159650>.
24. Fraioli A., Menunni G., Petracchia L. et al. Sulphate-bicarbonate mineral waters in the treatment of biliary and digestive tract diseases. *Clin Ter*. 2010, 161(2): 163–38.
25. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Мумладзе Э.Б. с соавт. Лечебная минеральная вода: от прошлого к будущему. Медицинский совет. 2015; (14): 106–13. [Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Mumladze E.B. et al. Therapeutic mineral water: From past to future. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015; (14): 106–13 (In Russ.).] EDN: VOZMWZ.
26. Dupont C., Campagne A., Constant F. Efficacy and safety of a magnesium sulfate-rich natural mineral water for patients with functional constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(8): 1280–87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2013.12.005>.
27. Mennuni G., Petracchia L., Fontana M. et al. The therapeutic activity of sulphate-bicarbonate-calcium-magnesium mineral water in the functional disorders of the biliary tract. *Clin Ter*. 2014; 165(5): e346–52. <https://dx.doi.org/10.7417/CT.2014.1761>.
28. Фролков В.К. Механизмы влияния «Донат Мг» на обмен веществ и заболевания желудочно-кишечного тракта. Доступ: http://donatmg.ru/issledov/klinika/2009/09/29/klinika_13.html [дата обращения – 01.03.2023]. [Frolkov V.K. Mechanisms of influence of «Donat Mg» on metabolism and diseases of the gastrointestinal tract. URL: http://donatmg.ru/issledov/klinika/2009/09/29/klinika_13.html (date of access – 01.03.2023) (In Russ.).]
29. Tepes B. The effects of Donat Mg natural mineral water on digestion and wider. Webinar: A Worldwide perspective on diagnosis and management of constipation: Challenges and solutions 2019. URL: <https://www.donat.com/webinar-medical/> (date of access – 01.03.2023).
30. Бальнеологическое заключение на минеральную воду «Donat Mg» [«Донат Мг»] из скважины V-3/66-70 на территории курорта Рогашка Слатина Республика Словения, № 14/285 от 07.04.2014. Доступ: <https://donatmg.ru/ovode/balneologicheskoe-zaklyuchenie/> [дата обращения – 01.03.2023]. [Balneological conclusion on the mineral water «Donat Mg» from the well V-3 / 66-70 in the resort of Rogaska Slatina Republic of Slovenia, No. 14/285 of 04/07/2014 (date of access – 01.03.2023) (In Russ.).]
31. ГОСТ Р-54316-2011 «Воды минеральные питьевые лечебные и лечебно-столовые». Доступ: <https://docs.cntd.ru/document/1200085076> [дата обращения – 01.03.2023]. [GOST R-54316-2011 «Mineral drinking water, medicinal and medicinal-tablet». URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200085076> (date of access – 01.03.2023) (In Russ.).]
32. Tepes B., Novak-Mlakar D., Metlicar T. Bowel preparation for colonoscopy with magnesium sulphate and low-volume polyethylene glycol. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 26(6): 616–20. <https://dx.doi.org/10.1097/MEG.000000000000093>.
33. Боте Г., Чох А., Ауингер А. Эффективность и безопасность природной минеральной воды, богатой магнием и сульфатами, для функции кишечника. Рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование. Медицинский совет. 2016; (14): 100–108. [Bote G., Chokh A., Auinger A. Effectiveness and safety of natural mineral water rich in magnesium and sulfates for the intestinal function. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2016, (14): 100–108 (In Russ.).] <https://dx.doi.org/10.21518/2079-701X-2016-14-100-108>. EDN: WTSGMR.
34. Bothe G., Coh A., Auinger A. Efficacy and safety of a natural mineral water rich in magnesium and sulphate for bowel function: A doubleblind, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Nutr*. 2017; 56(2): 491–99. <https://dx.doi.org/10.1007/s00394-015-1094-8>.

Поступила/Received: 08.09.2022

Принята в печать/Accepted: 08.03.2023



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ольга Алексеевна Мубаракшина, к.м.н., доцент кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394024, г. Воронеж, пер. Здоровья, д. 2. E-mail: mubarakshina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>
Галина Александровна Батищева, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. Адрес: 394024, г. Воронеж, пер. Здоровья, д. 2. E-mail: bat13@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>.
Залина Ростиславовна Щербова, к.м.н., зав. гастроэнтерологическим кабинетом БУЗ ВО «Воронежская городская поликлиника № 10». Адрес: 394006, г. Воронеж, Красноармейская ул., д. 19. E-mail: fallen777angel@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Olga A. Mubarakshina, PhD in Medical Sciences, associate professor of the Department of clinical pharmacology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394024, Voronezh, 2 Zdorov'ya Lane. E-mail: mubarakshina@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6799-6322>
Galina A. Batishcheva, MD, professor of the Department of clinical pharmacology, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia. Address: 394024, Voronezh, 2 Zdorov'ya Lane. E-mail: bat13@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4771-7466>.
Zalina R. Shcherbova, PhD in Medical Sciences, head of the gastroenterological office of Voronezh City Polyclinic No. 10. Address: 394006, Voronezh, 19 Krasnoarmeyskaya Str. E-mail: fallen777angel@mail.ru

21-Й ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ: ВНУТРЕННЯЯ МЕДИЦИНА – МОСТ МЕЖДУ ЗДОРОВЬЕМ И БОЛЕЗНЬЮ

С 15 по 18 марта 2023 г. в Афинах (Греция) в Международном конгресс-центре «Мегарон» состоялся 21-й Европейский конгресс терапевтов, объединенный с 12-м Международным конгрессом терапевтов. Конгресс прошел в очном формате, а его организатором выступила Европейская федерация внутренней медицины (EFIM).

В этом году девиз конгресса звучал как «Внутренняя медицина – мост между здоровьем и болезнью», что отражало преимущественное внимание к вопросам профилактики, диагностики, лечения и паллиативного ухода за пациентами по всему спектру – от здоровья до наиболее сложных заболеваний. Участие в мероприятии приняли свыше 1500 специалистов из 71 страны Европы и других континентов. Наибольшее количество участников было из Греции, Португалии, Испании и Италии. Российскую делегацию представляли вице-президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), профессор **Л.Б. Лазебник**, исполнительный директор РНМОТ **Д.Б. Либерман**, ученый секретарь РНМОТ, доцент **В.А. Кокорин**, член президиума РНМОТ, профессор **В.Н. Ларина**, профессор **А.Г. Арутюнов**, генеральный директор ООО «Меламед Интернешнл» **М.И. Комкова** и ассистент кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова **Н.А. Суворова**. Таким образом, делегация от нашей страны составила семь человек.

Перед началом научной программы конгресса состоялась Генеральная ассамблея EFIM, в которой приняли участие 80 делегатов из 31 страны-члена Федерации. Были заслушаны и одобрены отчеты о работе EFIM за 2022–2023 гг., представленные ее президентом **Д. Диккером** (Израиль), и о финансовой деятельности организации (**Ф. Пьетрантонио**, Италия). На прошедших выборах на пост будущего президента EFIM в конкурентной борьбе победу одержал **Г. Далекос** (Греция). Состоялась передача полномочий действующего президента Федерации от **Д. Диккера** – **Р. Гомесу** (Испания). В ряды EFIM единогласным решением были приняты Королевская коллегия терапевтов Шотландии и Коллегия внутренней медицины Мексики. Таким образом, к настоящему времени Федерация объединила 38 национальных обществ из 35 стран, став ведущей профессиональной организацией врачей-терапевтов в Европе.

По вопросам издания Европейского журнала внутренней медицины (EJIM) выступил его главный редактор **Дж. Аньелли** (Италия). За прошедший год импакт-фактор журнала вырос до 7,749, что позволило ему закрепиться в первом квартале среди изданий в категории общей и внутренней медицины. **Дж. Келлетт** (Ирландия) прочитал отчет о деятельности Европейского журнала клинических случаев во



Докладчики заседания «Рекомендации по клинической практике – адаптация EFIM» (слева направо): И. Марин (Испания), председатель рабочей группы В. Лешняк (Польша), президент EFIM Д. Диккер (Израиль) и ученый секретарь РНМОТ В.А. Кокорин

внутренней медицине (EJCRIM). С 2022 г. журнал стал индексироваться в базе данных Scopus. Прозвучали сообщения о Европейских школах по внутренней медицине для молодых интернистов, которые прошли в Мадриде (12–18 июня 2022 г.) и Бьерклидене (Швеция, 12–18 февраля 2023 г.). В последней принимала участие победительница конкурса молодых специалистов XVI Национального конгресса терапевтов **М.А. Керчева** (Томск), получившая грант РНМОТ на участие в Школе. Также были заслушаны отчеты о работе подкомитетов молодых интернистов (**К. Делчеа**, Румыния) и начинающих специалистов (**Ф. Виеланс**, Великобритания), рабочих групп EFIM, Фонда содействия развитию внутренней медицины в Европе (**Я.-В. Элге**, Нидерланды) и Европейского совета по внутренней медицине (**Р. Ганс**, Нидерланды). Большой интерес вызвало обсуждение организации и проведения единого европейского экзамена по терапии под эгидой EFIM и Европейского совета по внутренней медицине. С сообщениями о работе образовательного портала «Академия EFIM» выступили **М. Дурусу** (Турция) и **Э. Бурбридж** (Великобритания). На сайте Академии www.efimacademy.org можно найти информацию по дифференциальной диагностике синдромов и симптомов, подкасты по новостям в области внутренней медицины, посмотреть образовательные модули и вебинары. В разработке и информационном наполнении портала участвуют представители секции молодых терапевтов РНМОТ.

На торжественной церемонии открытия конгресса собравшихся тепло приветствовали его президент **Г. Далекос** (Греция), президент EFIM **Д. Диккер** (Израиль) и заместитель министра здравоохранения Греции **М. Гага**. Почетные награды EFIM за вклад в развитие внутренней медицины были вручены профессорам **М.Д. Капеллини** (Италия) и **И. Шенфельду** (Израиль). Также состоялось чествование новых почетных членов EFIM, в число которых вошел полномочный представитель РНМОТ в Центральном федеральном округе, профессор **С.С. Якушин** (Рязань). Завершила церемонию профессор **М. Короману** (Греция), прочитавшая вступительную лекцию «История медицины – от Гиппократов до эры искусственного интеллекта».

Научную программу конгресса составили 3 пленарных заседаний, 23 параллельные сессии, 8 совместных сессий EFIM с другими медицинскими профессиональными сообществами, 5 специальных сессий, по 4 круглых стола и дебатов Pro и Contra, 6 сателлитных симпозиумов, 28 постерных сессий, 11 сессий кратких сообщений, 7 практических семинаров и мастер-классов. В 75 сессиях выступили 175 приглашенных лекторов из 32 стран. Заседания конгресса проходили в трех залах, постоянно функционировали зона постеров и уголок молодого интерниста, где проходили встречи с экспертами и дебаты по наиболее актуальным аспектам практики начинающих специалистов, а также выставка фармацевтических компаний, оборудования и медицинской литературы.

В первый день конгресса были проведены образовательные курсы и практические семинары по ультразвуковой диагностике в практике врачей-терапевтов, лечению ожирения, влиянию изменений климата на здоровье человека, написанию и подаче журнальных публикаций и кампании «Разумный выбор».

Темами пленарных заседаний являлись «Заболевания сердечно-сосудистой системы», «Эмпатия в современной медицине» и «Новости ведения сахарного диабета».

Особое внимание привлекли совместные сессии EFIM с Европейским обществом кардиологов



Члены исполнительного комитета EFIM: Н. Монтано (Италия), Г. Далекос (Греция), А. Трайковска (Бельгия), Р. Гомес (Испания), Д. Диккер (Израиль), Ф. Пьетрантонио (Италия), В. Баррето (Португалия)

(ESC), Американской коллегией терапевтов (ACP), Международным обществом по атеросклерозу (IAS), Европейским обществом по артериальной гипертензии (ESH), Фондом «Всемирная инициатива по просвещению в области диабета» (WWD), Обществом госпитальной медицины (SHM), Обществом внутренней медицины Греции и Фондом содействия развитию внутренней медицины в Европе (FDIME).

Специальные сессии были посвящены эмоциональному интеллекту как неотъемлемой части медицины и жизни, лучшим оригинальным работам, опубликованным в Европейском журнале внутренней медицины в 2022 г., образовательному порталу «Академия EFIM», конкурсам на лучший клинический случай и лучшую научную работу среди начинающих специалистов.

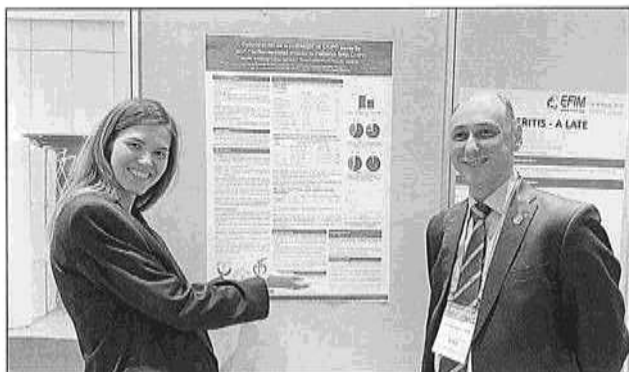
Большой популярностью пользовались интерактивные дебаты «За и против», темами которых стали «Возобновление приема пероральных антикоагулянтов после внутримозгового кровоизлияния», «Метформин в качестве препарата первой линии для лечения диабета», «Биодобавки с витамином D», «Стационар на дому».

В рамках круглых столов обсуждались вопросы диагностики и ведения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, прицельной (точной) медицины в лечении сепсиса, холистического (целостного) подхода к гериатрическим пациентам, прикроватного ультразвукового исследования и инноваций в лечении хронических заболеваний печени.

Среди других вопросов, обсуждавшихся на форуме, были главные достижения в 2022 г. в области гастроэнтерологии, нефрологии, пульмонологии, онкогематологии, профилактической медицине, клинической иммунологии и аллергологии, лечение неотложных состояний, проблемы здравоохранения в развивающихся странах, телемедицина, клинические рекомендации для врачей-терапевтов, мультиморбидные состояния, наиболее значимые неинфекционные заболевания (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение, сердечная недостаточность), орфанная патология, инфекционные болезни (грипп и оспа обезьян), COVID-19 и постковидный синдром.



Выступает лауреат премии EFIM за вклад в развитие внутренней медицины проф. М.Д. Капеллини (Италия)



Постерный доклад российских участников — у стенда
Н.А. Суворова и В.А. Кокорин

Перед церемонией закрытия состоялось награждение лучших работ, представленных на конгрессе. Победителем конкурса на лучший постерный доклад стал **Д. Шешелович** (Израиль) с работой «Ассоциация степени коррекции гипернатриемии и смертности от всех причин». В конкурсе EJCRI на лучший клинический случай победителями стали **М. Манги** (Греция) с сообщением «Синдром Wells с генерализованными отеками», **А.Г. Телладо** (Испания) с темой «Диссеминированные некротические гнойные язвы как манифестация употребления кокаина», **К. Фаустино** (Португалия) с разбором клинического случая «Гигантоклеточный артериит: клиническая и лабораторная ремиссия с визуализируемой активностью. Что дальше?» и **К. Макрилакис** (Греция) с работой «Перепрофилирование применения эмпаглифлозина для лечения нейтропении при болезни накопления гликогена 1В типа: клинический случай». Грантами FDIME были поддержаны проекты исследований **Б. Шайна** (Франция) «Интегрированный протеомный анализ В-лимфоцитов в крови и фибробластов кожи при системном склерозе» и **Л. Бенчивенги** (Италия) «Роль хрупкости и полиморбидности в вариабельности артериального давления у пожилых пациентов». Лучшими тезисами молодых терапевтов были выбраны работы **А. Чирелли** (Италия) «Модель прогнозирования развития крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с НАЖБП с помощью полностью автоматического подхода машинного обучения в сочетании с глубоким обучением» и **И. Брами** (Израиль) «Механистические аспекты циркуляции альфа₁-антитрипсина после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток». **Дж. Беренс** (США) получил награду секции начинающих терапевтов «Успех во внутренней медицине» за работу «Загадай желание — веллнесс инициатива поддержки здоровья с помощью мини-грантов в академическом медицинском отделении».

Активное участие в научной программе конгресса приняли и российские специалисты. В рамках заседания «Рекомендации по клинической практике — адаптация EFIM» ученый секретарь РНМОТ **В.А. Кокорин** представил проект обзора и критической оценки рекомендаций по острой сердечной недостаточности для

врачей-терапевтов, подготовленный рабочей группой под его председательством. В состав данной рабочей группы также входит член президиума РНМОТ, профессор **В.Н. Ларина**. Вице-президент РНМОТ, профессор **Л.Б. Лазебник** ознакомил собравшихся с докладом «Влияние метаболитов кишечной микробиоты на жизнеспособность эпителиальных клеток кишечника, барьерную функцию, секрецию IL-8 и накопление триглицеридов на клеточных моделях ВЗК и НАЖБП» в секции кратких сообщений. Профессор **А.Г. Арутюнов** сделал краткие сообщения на темы «Влияние нарушений углеводного обмена на ранние и отдаленные клинические исходы пациентов с COVID-19 по данным регистра АКТИВ», «Влияние сердечной недостаточности на течение COVID-19 по данным регистра "АКТИВ SARS-CoV-2"» и «Роль сердечно-сосудистых заболеваний в постковидном периоде по данным регистра "АКТИВ SARS-CoV-2"», а также постерные доклады «Влияние ожирения на сохранение симптомов COVID-19 и риск развития новых заболеваний в постковидном периоде» и «Влияние ожирения и избыточной массы тела на течение и исходы COVID-19». В постерной сессии были представлены результаты 11 работ отечественных авторов, доложенные **Л.Б. Лазебником**, **В.Н. Лариной**, **Н.А. Суворовой** и **В.А. Кокориным**. Помимо этого, представители РНМОТ приняли участие в Генеральной ассамблее EFIM, заседаниях рабочих групп, посвященных критической оценке рекомендаций по внутренним болезням и качеству оказания медицинской помощи, профессиональным вопросам, а также в генеральной ассамблее молодых интернистов.

На конгресс участниками из 65 стран были поданы 1709 тезисов, авторами 26 из которых были отечественные специалисты. По количеству поданных тезисов наша страна заняла высокое 10-е место. Сборник материалов конгресса будет опубликован в Европейском журнале клинических случаев во внутренней медицине.

Следующий, 22-й Европейский конгресс терапевтов пройдет с 6 по 9 марта 2024 г. в Стамбуле (Турция).

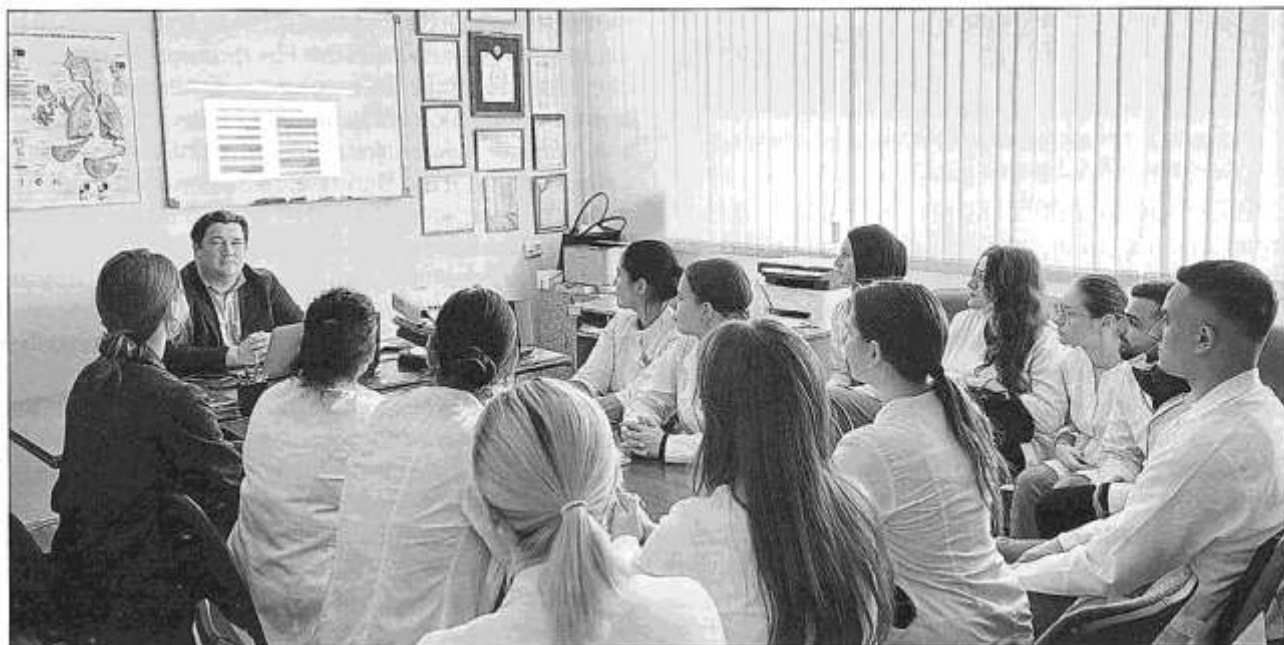
В.А. КОКОРИН,
д.м.н., доцент, ученый секретарь РНМОТ



Российские участники конгресса со своими зарубежными коллегами

ЗАВАДСКИЕ ЧТЕНИЯ-2023: ИТОГИ

25 марта 2023 г. в Ростове-на-Дону состоялась XVIII Всероссийская научно-практическая конференция молодых терапевтов по актуальным вопросам внутренней патологии «Завадские чтения». Она была посвящена памяти ученика академика И.П. Павлова, яркого представителя отечественной и одного из основателей Ростовской региональной терапевтической школы профессора Завадского Игоря Владимировича.



Научный форум, проходивший в режиме online, посетили более 200 участников. В сборник материалов конференции было подано 89 тезисов научных работ по различным направлениям внутренней патологии (53 оригинальные работы и 36 клинических случаев).

В этом году Завадские чтения проводились под эгидой Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) и были организованы при активной поддержке секции молодых терапевтов РНМОТ. В состав оргкомитета вошли представители секции из 5 федеральных округов: В.А. Кокорин (Москва), Е.Н. Белоусова (Казань), В.С. Чулков (Челябинск), А.В. Тюрин (Уфа), М.В. Деревянченко (Волгоград) и М.З. Гасанов (Ростов-на-Дону).

С приветственным словом к участникам обратились: полномочный представитель РНМОТ в Южном ФО, профессор кафедры внутренних болезней № 1 РостГМУ В.П. Терентьев и члены президиума Общества, пожелавшие плодотворной работы и успешного выступления докладчикам.

На первом пленарном заседании были представлены доклад «Учение о болезнях почек – немыслимые перспективы ближайшего будущего» профессора кафедры внутренних болезней № 2, д.м.н. М.М. Батюшина (Ростов-на-Дону) и сообщение, посвященное научно-педагогической деятельности профессора А.Г. Пономаревой, ординатора

кафедры внутренних болезней № 1 О.В. Целуйко (Ростов-на-Дону). Далее работа научного форума продолжилась в двух секциях: «Актуальные проблемы внутренней патологии» и «Трудный пациент».

По сложившейся доброй традиции в Завадских чтениях приняли участие представители медицинских вузов из разных регионов (Южный ФО, Центральный ФО, Приволжский ФО, Дальневосточный ФО и Уральский ФО). Результаты своих научных работ доложили молодые ученые из РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва), Казанского ГМУ (Казань), Дальневосточного ГМУ (Хабаровск), Волгоградского ГМУ (Волгоград), Рязанского ГМУ им. акад. И.П. Павлова (Рязань), Южно-Уральского ГМУ (Челябинск), Тихоокеанского ГМУ (Владивосток) и Ростовского ГМУ (Ростов-на-Дону).

В рамках научного форума состоялся конкурс научных работ и клинических случаев. Из 42 поданных заявок на выступление во второй тур были отобраны 25 работ. В состав жюри вошли представители профессорско-преподавательского состава вузов-участников: д.м.н. М.В. Деревянченко, д.м.н. В.С. Чулков, доцент А.В. Тюрин, доцент В.А. Сафроненко, доцент И.Ю. Давиденко, к.м.н. Е.Н. Белоусова, к.м.н. М.С. Ланкина, к.м.н. Н.С. Скаржинская, к.м.н. Е.В. Белолова и председатель Молодежного научного общества

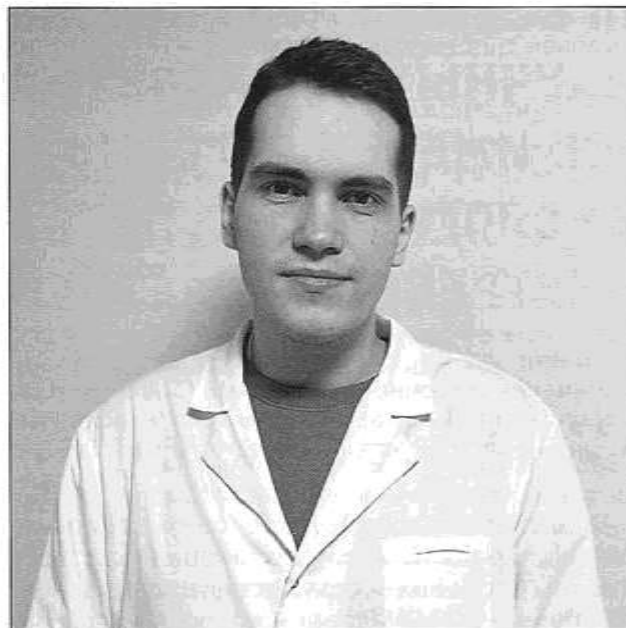


Секция «Актуальные проблемы внутренней патологии». 1-е место – **Е.Д. Панкова** (кафедра факультетской терапии Южно-Уральского ГМУ, г. Челябинск, научный руководитель – д.м.н. **В.С. Чулков**)

РостГМУ **Ю.В. Селезнева**. Работы оценивались по нескольким критериям: практическая значимость, научная новизна, уровень статистической обработки, раскрытие темы, участие в дискуссии и личный вклад. По сумме баллов, полученной от пяти членов жюри, были подведены итоги конкурса.

В секции «Актуальные проблемы внутренней патологии» дипломами были отмечены: 1-е место – **Е.Д. Панкова** (кафедра факультетской терапии Южно-Уральского ГМУ, г. Челябинск, научный руководитель – д.м.н. **В.С. Чулков**); 2-е место – **А.Д. Насытко** с соавт. (кафедра внутренних болезней № 1 Ростовского ГМУ, г. Ростов-на-Дону, научные руководители – профессор **А.И. Чесникова**, доцент **В.А. Сафроненко**); 3-е место – **А.М. Галиева** (кафедра госпитальной терапии Казанского ГМУ, г. Казань, научные руководители – к.м.н. **Д.Д. Мухаметова**, к.м.н. **Е.Н. Белоусова**) и **Л.М. Купкенова** с соавт. (кафедра госпитальной терапии Казанского ГМУ, г. Казань, научный руководитель – **Д.И. Абдулганиева**).

В секции «Трудный пациент» дипломов за призовые места были удостоены: 1-е место – **Н.Д. Крикун** с соавт. (кафедра внутренних болезней № 1 Ростовского ГМУ, г. Ростов-на-Дону, научные руководители – ассистент кафедры **Е.В. Пашенко**, доцент **М.С. Ланкина**); 2-е место – **Е.М. Аветисян** (кафедра внутренних болезней № 3 Ростовского ГМУ, г. Ростов-на-Дону, научный руководитель – доцент **И.Ю. Давиденко**) и **Д.А. Блинникова** с соавт.



Секции «Трудный пациент». 1-е место – **Н.Д. Крикун** с соавт. (кафедра внутренних болезней № 1 Ростовского ГМУ, г. Ростов-на-Дону, научные руководители – ассистент кафедры **Е.В. Пашенко**, доцент **М.С. Ланкина**)

(кафедра госпитальной терапии им. академика **П.Е. Лукомского**, РНИМУ им. **Н.И. Пирогова**, г. Москва, научный руководитель – профессор кафедры **В.А. Кокорин**); 3-е место – **Е.С. Каргина** с соавт. (кафедра внутренних болезней № 2 Ростовского ГМУ, г. Ростов-на-Дону, научные руководители – доцент **И.В. Снежко**, ассистент кафедры **Е.В. Бурнашева**) и **Д.А. Калмыкова** с соавт. (кафедра внутренних болезней № 1 Ростовского ГМУ, г. Ростов-на-Дону, научный руководитель – доцент **Н.В. Хайло**).

Оргкомитет конференции и секция молодых терапевтов РНМОТ поздравляют победителей конкурса и желают им дальнейших успехов, выражают благодарность научным руководителям за подготовку работ и докладчиков, членам жюри и оргкомитету конференции за успешную работу по проведению мероприятия и поддержке молодежной медицинской науки.

В.А. КОКОРИН,

д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии им. акад. **П.Е. Лукомского** РНИМУ им. **Н.И. Пирогова**, ученый секретарь РНМОТ

Е.Н. БЕЛОУСОВА,

к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии Казанского ГМУ, председатель секции молодых терапевтов РНМОТ

М.З. ГАСАНОВ,

к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней № 1 Ростовского ГМУ

III ВСЕРОССИЙСКОЕ ЗАСЕДАНИЕ СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ КРУЖКОВ МЕДИЦИНСКИХ ВУЗОВ «ПРИМЕНЕНИЕ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ»

28 марта 2023 г. состоялось III Всероссийское заседание студенческих научных кружков (СНК) «Применение генно-инженерных биологических препаратов в лечении внутренних болезней». Мероприятие было организовано по инициативе секции молодых терапевтов Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

В дистанционном формате собралось около 100 участников из 9 ведущих медицинских вузов России. Среди них – факультет фундаментальной медицины (ФФМ) Московского государственного университета (МГУ) им. М.В. Ломоносова, Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российский национальный исследовательский медицинский университет (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, Башкирский (БГМУ), Волгоградский (ВолГМУ), Казанский, Ростовский (РостГМУ), Рязанский (РязГМУ) и Южно-Уральский (ЮУГМУ) государственные медицинские университеты. Мероприятие прошло при поддержке РНМОТ.

Сопредседателями заседания были: ученый секретарь РНМОТ, профессор кафедры госпитальной терапии им. академика П.Е. Лукомского РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., **В.А. Кокорин** (Москва) и председатель секции молодых терапевтов РНМОТ, ассистент кафедры госпитальной терапии Казанского ГМУ, к.м.н. **Е.Н. Белоусова** (Казань). Секретарями выступили доцент кафедры внутренних болезней №1 РостГМУ, к.м.н. **М.З. Гасанов** (Ростов-на-Дону) и профессор кафедры внутренних болезней ВолГМУ, д.м.н. **М.В. Деревянченко** (Волгоград).

В оргкомитет мероприятия вошли: доцент кафедры поликлинической терапии, профилактической медицины и общей врачебной практики РязГМУ, к.м.н. **М.В. Волченкова** (Рязань), доцент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова, к.м.н. **О.А. Георгинова** (Москва), заведующий кафедрой внутренних болезней БГМУ, к.м.н. **А.В. Тюрин** (Уфа), профессор кафедры факультетской терапии ЮУГМУ, д.м.н. **В.С. Чулков** и ассистент кафедры госпитальной терапии Казанского ГМУ, к.м.н. **И.Ф. Файрушина**.

На заседании были представлены 8 докладов, посвященных новому классу лекарственных средств, полученному благодаря достижениям генной инженерии – генно-инженерным биологиче-

ским препаратам (ГИБП).

Первое сообщение «Генно-инженерная биологическая терапия: от теории к практике» было подготовлено коллективом авторов факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова: студенткой 6 курса **В.С. Васениной**, студенткой 5 курса **А.Д. Савиной** и студентом 4 курса **А.А. Драмшевым**. В своем докладе авторы рассказали об исторических предпосылках развития ГИБП, для понимания механизмов действия препаратов этой группы продемонстрировали механизмы работы иммунной системы в норме и при патологии, привели научные подробности разработки лекарственных средств и ознакомили слушателей с самыми яркими представителями данного класса препаратов.

С докладом «Эволюция ГИБТ в лечении ревматоидного артрита» выступил студент 4 курса БГМУ **И.И. Вахитов**. Доклад «Применение ГИБП в гастроэнтерологии: современное состояние проблемы» представили студентки 5 курса Казанского ГМУ **А.А. Адиева** и **Е.В. Иванова**.

Студент 5 курса РНИМУ им. Н.И. Пирогова **А.Р. Юняев** в своем докладе «ГИБП в кардиологии: современные возможности терапии» рассмотрел применение новых лекарственных препаратов – ингибиторов PCSK9 – белка, контролирующего метаболизм липопротеидов низкой плотности, и антагонистов прямых оральных антикоагулянтов – идарацизумаба и андексанета альфа, а также оценил перспективы использования новых ГИБП в кардиологической практике.

О препаратах генной терапии, которые могут стать настоящим прорывом в лечении гемофилии, рассказали в своем сообщении «Применение ГИБП в гематологии» студенты 4 курса ВолГМУ **В.В. Федотов** и **М.Ю. Шапошникова**.

Расширение знаний о патогенезе тяжелой бронхиальной астмы (БА) с учетом ее фенотипов и эндотипов послужило основой для разработки моноклональных антител для лечения тяжелой БА – именно этой теме был посвящен доклад

«Применение ГИБП в пульмонологии» студентов 6 курса РязГМУ Д.И. Леоненко и Н.Э. Ахмедовой.

Студентка 6 курса ЮУГМУ Х.Б. Дустова осталась на применении ГИБП в современной онкологии.

Развитие медицины в XXI в. происходит стремительно: доставка нужных генов непосредственно в избранные клетки и ткани организма, направленное редактирование генома, позволяющее «починить» неисправленные молекулярные процессы — все это открывает принципиально новые возможности лечения ранее неизлечимых заболеваний. В связи с этим генная терапия занимает все более и более важное место в арсенале врачей. О будущем генно-инженерной терапии в своем докладе «Перспективы применения ГИПБ» рассказала студентка 5 курса РостГМУ Э.С. Жачемукова.

Подготовленные сообщения вызвали живую дискуссию и получили положительную оценку от всех участников.

Мероприятие завершилось голосованием за лучший доклад. Ни одно сообщение не осталось без внимания слушателей. Все докладчики получили дипломы участников и возможность выступить в рамках симпозиума, посвященного

применению ГИБП в лечении внутренних болезней на VI Всероссийской конференции молодых терапевтов.

Проведение подобных форумов в онлайн-формате облегчает межвузовское взаимодействие и обмен опытом, повышает компетенции врача, мотивацию к изучению медицины у студентов, создает возможности для профессионального общения. Это, несомненно, делает актуальным организацию таких мероприятий и в дальнейшем. Поэтому в следующем году запланировано уже 4-е всероссийское заседание СНК медицинских вузов.

О.А. ГЕОРГИНОВА,

*к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней
факультета фундаментальной медицины
МГУ им. М.В. Ломоносова*

В.А. КОКОРИН,

*д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии
им. академика П.Е. Лукомского РНИМУ
им. Н.И. Пирогова, ученый секретарь РНМОТ*

Е.Н. БЕЛОУСОВА,

*к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии
Казанского ГМУ, председатель секции молодых
терапевтов РНМОТ*

ДАЙДЖЕСТ МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫХ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ПОД ЭГИДОЙ ИЛИ ПРИ СОУЧАСТИИ РНМОТ (март 2023 г.)

2–3 МАРТА, ВОЛГОГРАД

93-Я МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

В качестве со-организаторов научно-практической конференции выступили Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) и ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России (ВолГМУ).

Научно-образовательное мероприятие проводилось два дня, было аккредитовано в системе непрерывного медицинского образования (НМО) и обеспечено 12-ю кредитами по десяти врачебным специальностям: терапия, лечебное дело, общая врачебная практика (семейная медицина), ревматология, кардиология, гастроэнтерология, пульмонология, эндокринология, неврология, нефрология.

В программе конференции было заявлено 12 секций: «Горячие вопросы в практике терапевта», «Коморбидный пациент на приеме у врача первичного звена», «Особенности ведения больных с АГ и сочетанной патологией в амбулаторной практике», «Неалкогольная жировая болезнь печени в эпицентре коморбидности», «Диалоги о внутренней медицине. Часть 1», «Коморбидный пациент на приеме у врача первичного звена. Гастроэнтеролог – терапевту», «Диалоги о внутренней медицине. Часть 2», «НИИ Ревматологии им. В.А. Насоновой. Частные вопросы ревматологии», «Инфекционные и неинфекционные заболевания органов дыхания: междисциплинарный подход», «Коморбидный больной в практике терапевта: пути решения проблем», «Практические аспекты ведения пациентов с метаболическими расстройствами», «Некоторые вопросы внутренней медицины на приеме у врача первичного звена».

На церемонии открытия с приветственным словом выступили: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней ВолГМУ **М.Е. Стаценко**, к.м.н., главный внештатный специалист-терапевт комитета здравоохранения Волгоградской области **О.В. Кириллов**, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующий кафедрой внутренних болезней №1 РостГМУ **В.П. Терентьев**, д.м.н., профессор, главный терапевт ЮФО, профессор кафедры внутренних болезней №1 РостГМУ, член президиу-

ма РНМОТ **А.И. Чесникова**, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ **А.И. Мартынов**.

В конференции приняли участие представители президиума РНМОТ – 8, РАН – 4 и 20 профессоров. 1132 слушателям из России, Белоруссии и Казахстана были представлены 58 докладов лекторов из 11 городов России.

3 МАРТА, РОСТОВ-НА-ДОНУ

ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ РНМОТ «КОМОРБИДНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

Во время открытия мероприятия с приветствием выступили д.м.н., профессор, главный терапевт ЮФО, профессор кафедры внутренних болезней №1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (РостГМУ), член президиума РНМОТ **А.И. Чесникова** и академик РАН, президент РНМОТ **А.И. Мартынов**.

В программе семинара с докладами выступили: к.м.н. **Д.И. Лахин**, д.м.н. **В.В. Ковальчук**, д.м.н. **А.Е. Каратеев**, к.м.н. **Е.А. Таскина**, д.м.н. **А.В. Будневский**, д.м.н. **Г.Г. Прозорова**, к.м.н. **С.В. Симонайтес**, к.м.н. **Н.Д. Кобзева**, к.м.н. **И.Ю. Давиденко**, д.м.н., академик РАН, президент РНМОТ **А.И. Мартынов**.



На образовательном мероприятии были представлены следующие доклады: «Слово о РНМОТ», «Сердечно-сосудистые заболевания и дисфункция щитовидной железы: проблемы диагностики и лечения», «Коморбидный больной на приеме

у врача первичного звена», «Болевой синдром на приеме у терапевта», «Остеохондроз у коморбидных пациентов», «Альтернативные методы лечения ХП», «Коморбидный больной на приеме у врача первичного звена. Ревматолог-терапевту», «Остеоартрит: реальная клиническая практика в рамках клинических рекомендаций», «Мы такие разные...и остеоартрит у каждого свой».

Сертификаты НМО с 2-мя баллами получил 471 участник. В фойе была развернута выставка фармкомпаний «Биотехнос» и «Байер», а на стенде РНМОТ участникам мероприятия была предоставлена возможность ознакомиться с номерами журнала «Терапия» и взять заинтересовавшие выпуски.

16 МАРТА, КРАСНОЯРСК

94-Я МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ РНМОТ

В качестве со-организаторов мероприятия выступили Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) и Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России.



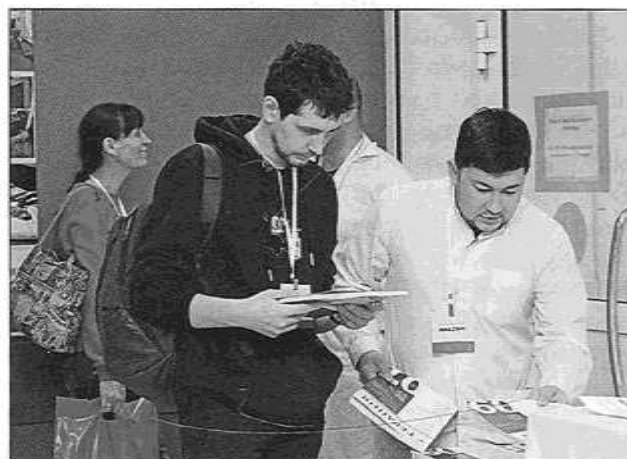
Научно-образовательное мероприятие проводилось один день, было аккредитовано в системе НМО и обеспечено 6-ю кредитами по 11 врачевым специальностям: терапия, лечебное дело, общая врачебная практика (семейная медицина), гастроэнтерология, кардиология, клиническая фармакология, ревматология, неврология, нефрология, пульмонология, эндокринология.

В программе конференции было представлено 9 секций: «Междисциплинарный подход к ведению пациента. Новый взгляд специалистов на старые проблемы», «Горячие вопросы на приеме у терапевта», «Актуальные вопросы заболеваний дыхательных путей в практике терапевта», «Некоторые вопросы внутренней медицины. Пульмонолог – терапевту», «Пост-COVID-



синдром – актуальная проблема клинической практики», «Патология почек в терапевтической практике», «Коморбидность в клинической практике», «Некоторые вопросы внутренней медицины. Ревматолог – терапевту», «Метаболические нарушения в клинике внутренних болезней и пути их коррекции».

В работе конференции приняли участие: д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии ИПО Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, председатель краевого отделения РНМОТ Ю.И. Гринштейн, д.м.н., профессор, ректор Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого А.В. Протопопов, д.м.н., профессор, главный внештатный терапевт и ревматолог Минздрава Красноярского края, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и терапии с курсом ПО, проректор по научной работе Красноярского ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого П.А. Шестерня, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель НИИТПМ филиал ИЦиГ СО РАН, полномочный представитель РНМОТ в СибФО Ю.И. Рагино, д.м.н., профессор, член-корр. РАН, главный внештатный терапевт Минздрава России по Сибирскому федераль-



ному округу, ректор и зав. кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии ОмГМУ, руководитель группы «Наука» научно-образовательного медицинского кластера СФО «Сибирский», вице-президент РНМОТ **М.А. Ливзан**, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-пульмонолог ЦФО РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ **А.Г. Малявин**, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ **А.И. Мартынов**.

В конференции приняли участие представители президиума РНМОТ - 5, РАН - 3 и 15 профессоров. 1867 слушателям из России, Белоруссии и Казахстана были представлены 44 доклада лекторов из 8 городов России.

21 МАРТА, КАЗАНЬ

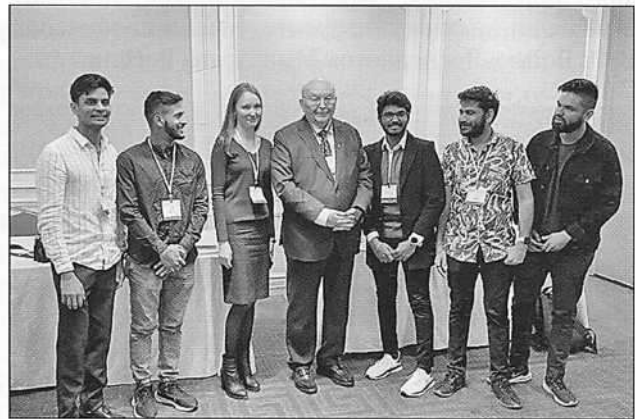
ЦИКЛ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ СЕМИНАРОВ РНМОТ «КОМОРБИДНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ»

На открытие семинара с приветствием выступили: д.м.н., профессор, главный внештатный терапевт Минздрава Республики Татарстан (РТ), заведующая кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-терапевт высшей категории, председатель регионального отделения РНМОТ в РТ **Д.И. Абдулганиева**, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-пульмонолог ЦФО РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ **А.Г. Малявин**, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ **А.И. Мартынов**.

В программе семинара с докладами выступили: д.м.н., профессор, главный внештатный терапевт Минздрава Республики Татарстан, заведующая кафедрой госпитальной терапии Казанского ГМУ, врач-терапевт высшей категории, председатель регионального отделения РНМОТ в Республике Татарстан **Д.И. Абдулганиева**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней им. С.С. Зимницкого Казанского ГМУ **Н.Р. Хасанов**, д.м.н., профессор, академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, президент РНМОТ **А.И. Мартынов**, д.м.н., профессор

кафедры неврологии Казанской ГМА – филиала РМАНПО, врач-невролог высшей квалификационной категории, заслуженный врач РТ, лауреат Государственной премии РТ в области науки и техники **Ф.И. Девликамова**, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-пульмонолог ЦФО РФ, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, генеральный секретарь РНМОТ **А.Г. Малявин**, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист-нефролог Минздрава России, профессор кафедры поликлинической терапии и ОВП Казанского ГМУ **О.Н. Сигитова**, к.м.н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов НИИ ревматологии имени В.А. Насоновой, врач-ревматолог **Е.А. Стребкова**, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии Казанского ГМУ, главный внештатный специалист-ревматолог Минздрава РТ **С.П. Якупова**.

Участникам семинара были представлены доклады: «Неалкогольная жировая болезнь печени – цели терапии», «Неалкогольная жировая болезнь печени в клинике сердечно-сосудистых



заболеваний, «Пациент с болевым синдромом на приеме у терапевта», «Коморбидный пациент с ОА сложность ведения», «Дифференцированный подход к лечению скелетно-мышечной боли в нижней части спины», «Бессимптомная бактериурия на приеме у терапевта», «Рациональная терапия растительными препаратами: миф или сегодняшняя реальность», «Симптомные инфекции мочевых путей – лечение и тактика ведения пациентов с коморбидной патологией», «Междисциплинарный подход к ведению пациентов с ОА», «Пожилой пациент с остеоартритом».

Сертификаты НМО с 4-мя баллами получили 663 участника семинара. В фойе была развернута выставка фармкомпаний «Биотехнос» и «Бионорика», а на стенде РНМОТ уже традиционно участникам мероприятия была предоставлена возможность выбора номеров журнала «Терапия».

РЕЦЕНЗИЯ НА УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ «ДУПЛЕКСНОЕ СКАНИРОВАНИЕ ВНЕЧЕРЕПНЫХ ОТДЕЛОВ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ И ВЕН»

**Е.М. НОСЕНКО, Н.С. НОСЕНКО, Л.В. ДАДОВА;
ИЗДАТЕЛЬСТВО «ВИДАР», 2022; ISBN 978-5-88429-276-5)**

Учебное пособие предназначено для обучающихся по Федеральному государственному образовательному стандарту высшего образования по специальностям 31.08.11 «Ультразвуковая диагностика», 31.08.63 «Сердечно-сосудистая хирургия», 31.08.42 «Неврология», 31.08.56 «Нейрохирургия» (уровень подготовки кадров высшей квалификации – ординатура), по направлению 31.06.01 «Клиническая медицина» (уровень подготовки кадров высшей квалификации – аспирантура), а также программам дополнительного профессионального образования по специальностям «Ультразвуковая диагностика», «Сердечно-сосудистая хирургия», «Неврология», «Нейрохирургия». Издание подготовлено сотрудниками ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ и Центральной медицинской академии постдипломного образования Е.М. Носенко, Н.С. Носенко и Л.В. Дадовой.

Работа посвящена актуальной теме – оценке роли цветового дуплексного сканирования (ЦДС) в диагностике сосудистых заболеваний внечерепных отделов брахиоцефальных артерий и вен. Авторы применяли принципы доказательной медицины, стандартизации диагностических исследований, ориентируясь на последние достижения науки и клинической практики. В соответствии с современными международными классификациями и номенклатурой даны образцы заключений к конкретным дуплерограммам реальных пациентов с установленными диагнозами. Пособие отличается точностью, достоверностью и обоснованностью приводимых сведений, простотой изложения, четкостью и доступностью используемых определений. Авторами соблюдается однозначность употребления терминов



с соблюдением норм современного русского языка. Наглядные иллюстрации и схемы подчеркивают необходимый методический уровень представления учебного материала, адаптивность его к образовательным технологиям. В заключении учебного пособия приведены тестовые вопросы с пояснениями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учебное пособие «Дуплексное сканирование внечерепных отделов брахиоцефальных артерий и вен» содержит материал, наиболее наглядно представляющий основные анатомические и физиологические особенности артериальной и венозной систем внечерепного отдела сосудов шеи, дана общая характеристика механизмов формирования атеросклеротического процесса и макроангиопатии. Доступно и подробно изложена методика исследования артерий и вен шеи, описаны как общая схема осмотра, так и особенности исследования в зависимости от диагностических задач.

Текст в достаточном объеме иллюстрирован рисунками, схемами из атласов анатомии, фотографиями, ультразвуковыми изображениями, подобранными авторами для максимальной наглядности пособия. Особое внимание уделено протоколам ультразвукового исследования при разной патологии с подробными пояснениями.

Учебное пособие может стать хорошим подспорьем для специалистов в их практической работе с указанными группами пациентов. Рекомендую присуждение представленному изданию грифа учебно-методического образовательного стандарта.

А.И. МАРТЫНОВ,
д.м.н., профессор, академик РАН, президент РНМОТ

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛ ТЕРАПИЯ

Уважаемые коллеги!

Статьи высылайте на e-mail: abramova@bionika-media.ru внимательно ознакомившись с требованиями, изложенными ниже. Просьба указать в письме являетесь ли Вы членом РНМОТ. Журнал является официальным изданием РНМОТ и работы его членов, при сохранение всех требований к статьям, рассматриваются к публикации в первоочередном порядке.

1. Титульный лист должен содержать: ФИО автора (-ов); название статьи; место работы авторов; город.

2. **Размер статей**, включая рисунки, таблицы, схемы, литературу, аннотацию и ключевые слова, **не должен превышать 15 страниц (шрифт Times New Roman 12, полуторным интервалом).**

3. **Оригинальные статьи (оригинальные исследования)** должны иметь следующие разделы: краткое введение, цель, материал и методы, результаты и обсуждение, заключение или выводы.

4. В разделе «**Материал и методы**» в оригинальных исследованиях, наряду с прочим, должны быть указаны:

- дизайн исследования;
- критерии включения и невключения в исследование;
- информация об этической экспертизе и наличии информированного согласия пациентов;
- ограничения/недостатки представленных данных.

5. К статье должны быть приложены аннотация и ключевые слова.

6. **Объем аннотации** для оригинальных исследований – **не более 1500 знаков с пробелами**, для статей из других рубрик – **не более 1000 знаков с пробелами**. В случае оригинальных исследований аннотация должна включать те же разделы, что и сама статья: введение, цель, материал и методы, результаты, заключение. К статьям иных рубрик прилагается неструктурированная аннотация, но обязательно указывается цель работы. **Аннотация должна быть информативной (без общих фраз), содержательной (отражать основное содержание и вывод).**

7. В обзорных статьях, посвященных анализу результатов клинических исследований/метаанализов, наряду с целью обзора, следует указывать методологию работы – из каких баз данных и за какой срок брались анализируемые источники.

8. **Ключевые слова** должны соответствовать теме статьи и отражать ее предметную, терминологическую область. Желательно избегать обобщенных и многозначных слов, а также словосочетаний с причастными оборотами.

9. **Таблицы** должны иметь название и ссылку в тексте в круглых скобках. Все цифры в таблицах

должны соответствовать цифрам в тексте, обязательна их статистическая обработка. При использовании в таблице символов (*, ** и т.п.) смысл их объясняется в примечании под таблицей.

10. **Рисунки** должны иметь название и ссылку на них в тексте в круглых скобках. Рисунки (графики, диаграммы), представленные в электронном виде, должны быть в отдельных файлах с расширением TIFF, BMP, JPEG, PPT. Разрешение фото – от 300 dpi.

11. **Количество рисунков – не более 5, таблиц – не более 5.**

12. **Список литературы (не более 50 источников)** должен включать работы отечественных и зарубежных авторов за последние 5–7 лет. Библиографические ссылки в тексте должны даваться номерами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, который формируется в порядке цитирования. Ответственность за правильность данных в указателе литературы несет автор.

Пример оформления источников литературы:

1. *Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь – 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. Научно-практическая ревматология. 2021; 1: 5–30. [Nasonov E.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2021; 1: 5–30 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30.*

2. *Calders P., Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018; 47(6): 805–13. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016.*

13. Необходимо указывать сведения о каждом авторе по следующему шаблону:

Дмитрий Иванович Хворостов, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Североморский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 454345, г. Североморск, ул. Кириленко д. 45а. E-mail: hvorost@bk.ru. ORCID: 0000-0004-7034-8812

14. В случае оригинальных исследований вместе со статьей желательно рекомендательное письмо организации, на базе которой проводилось исследование (вуз, НИИ, ЛПУ и т.п.)

ПОДПИСКА

ТЕРАПИЯ

www.bionika-media.ru

«Терапия» – научно-практический рецензируемый журнал, официальное издание Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).

Главный редактор журнала – президент РНМОТ, академик РАН, профессор **А.И. Мартынов**.

www.therapy-journal.ru

Предлагаем вам оформить подписку на журнал «Терапия» с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость подписки на 2023 год:

Годовая подписка 3 270 руб. 00 коп.
Первое полугодие 1 815 руб. 00 коп.

каждому оформившему годовую подписку – в подарок приложение «Алгоритмы диагностики и лечения» (два выпуска в год)

Оформить подписку вы можете на портале www.bionika-media.ru или обратившись по телефону **8 (495) 786 25 41** и по e-mail: podpiska@bionika.ru



ISSN 0882-4002 (Print), ISSN 2713-1220 (Online)
РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ТЕРАПЕВТОВ



ТЕРАПИЯ

www.rnmot.ru

www.therapy-journal.ru

THERAPY

В НОМЕРЕ:

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

«Синдром раздраженного кишечника» и функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта: диагностика, лечение, профилактика

Д.В. ТАМОВ, д.м.н., зав. кафедрой функциональной гастроэнтерологии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск

• КИШЕЧНИКИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ

• ГЕПАТОЛОГИЯ

• НЕФРОЛОГИЯ

• КАРДИОЛОГИЯ

• НЕВРОЛОГИЯ

• РЕВМАТОЛОГИЯ

• ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

• ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

MAIN ISSUE:

GASTROENTEROLOGY

«Синдром раздраженного кишечника» и функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта: диагностика, лечение, профилактика

D.V. TAMOV, D. Med. Sci., Head of the Department of Functional Gastroenterology, Irkutsk State Medical University, Irkutsk

• INFECTIOUS DISEASES

• HEPATOLOGY

• NEPHROLOGY

• CARDIOLOGY

• NEUROLOGY

• RHEUMATOLOGY

• ENDOCRINOLOGY

• PULMONOLOGY

РОССИЙСКОЕ НАУЧНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБЩЕСТВО ТЕРАПЕВТОВ



www.rnmot.ru

ТЕРАПИЯ

www.therapy-journal.ru

+

ПРИЛОЖЕНИЕ

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

• ГЕПАТОЛОГИЯ

• НЕФРОЛОГИЯ

• КАРДИОЛОГИЯ

• НЕВРОЛОГИЯ

• РЕВМАТОЛОГИЯ

• ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

• ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

АЛГОРИТМЫ
ДИАГНОСТИКИ
И
ЛЕЧЕНИЯ

Оформлено в соответствии с
Диагностическими критериями
ВОЗ

bionika media

2022

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.

Оформить подписку на 2023 год можно в любом почтовом отделении по каталогу «Почта России». Подписной индекс: ПР 313 (полугодовая).

МЕДЗНАНИЯ⁺ | Образование врача через всю жизнь!

БЕСПЛАТНЫЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

«МЕДЗНАНИЯ» — КРУПНЕЙШАЯ ЦИФРОВАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ПЛАТФОРМА В ОБЛАСТИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В СИСТЕМЕ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ (НМО)

Обучение с МедЗнания это:

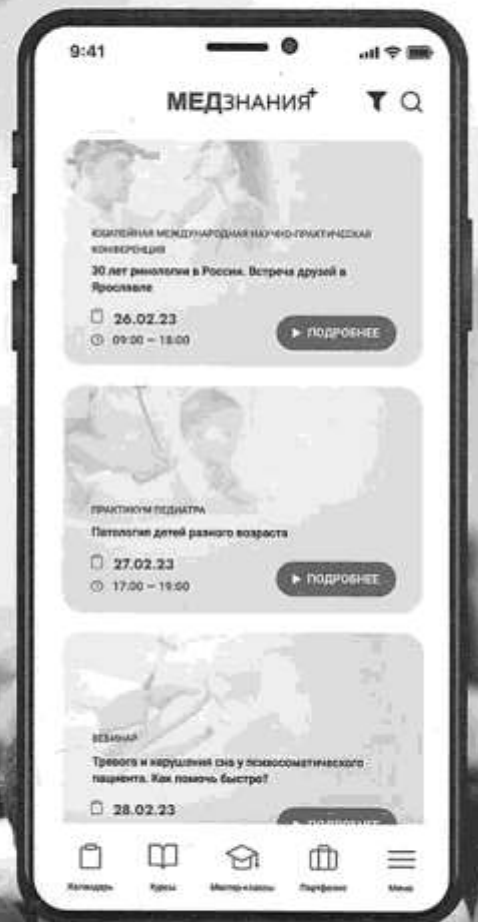
- Ежедневно обновляющийся календарь мероприятий
- Широкий выбор специальностей
- Бесплатное участие
- Выдача сертификатов с баллами НМО
- Дистанционное и очного обучение
- Ведущие эксперты отечественной и мировой медицины
- Мобильное приложение для Android и iOS



Приложение МедЗнания

УЧИТЕСЬ ВМЕСТЕ С МЕДЗНАНИЯ!

Больше мероприятий
на нашем сайте
и в приложении



КОНТАКТЫ:

www.medq.ru

info@medq.ru

+7 495 116 03 77