



# КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

---

Новая концепция лечения хронических субдуральных гематом

Поражение слизистой полости рта при заболеваниях системы крови

Рациональная антибактериальная терапия респираторных инфекций

*Helicobacter pylori*: долгая история одного клинического случая

Неосложненная инфекция мочевых путей

Ошибки диагностики генитальной формы красного плоского лишая



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

**Леонид Иванович Дворецкий,**

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО

«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

EDITOR-IN-CHIEF

*Leonid I. Dvoretzky, D. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)*

*Sechenov First Moscow State Medical University of the  
Ministry of Health of the Russian Federation*

**ММА «МедиаМедика»**

Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору  
в сфере связи, информационных технологий и массовых  
коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-78139 от 13.03.2020.

Учредитель: ИП Скоробогат Т.Л.

Издатель: ООО «ММА «МедиаМедика»

Почтовый адрес издателя: 127055, Москва, а/я 37

E-mail: media@con-med.ru

Адрес типографии:

125130, г. Москва, ул. Клары Цеткин, д. 28, стр. 2, пом. 6

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны  
быть ознакомлены с инструкциями для авторов  
и публичным авторским договором.

Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая  
может не совпадать с мнением редакции журнала.  
Полное или частичное воспроизведение материалов,  
опубликованных в журнале, допускается только  
с письменного разрешения редакции.

Научно-производственно-практическое издание  
для профессионалов в области здравоохранения.  
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск  
и распространение данного производственно-  
практического издания допускаются без размещения  
знака информационной продукции.

Все права защищены. 2021 г.

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENTS

### ТЕРАПИЯ

#### Обзор и клинический случай

Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой  
системы и болезней органов пищеварения  
с изменениями органов и тканей полости рта  
Д.И. Трухан, Л.Ю. Трухан, Д.С. Иванова

6

### INTERNAL DISEASE

#### Review and Clinical Case

Comorbidity of diseases of the cardiovascular system  
and diseases of the digestive organs with changes in  
organs and tissue of the oral cavity  
D.I. Trukhan, L.Yu. Trukhan, D.S. Ivanova

6

### СТОМАТОЛОГИЯ

#### Лекция

Поражение слизистой полости рта  
при заболеваниях системы крови  
И.К. Луцкая, В.С. Камышников

18

### DENTISTRY

#### Lecture

Oral mucosal lesions in patients  
with blood disorders  
I.K. Lutskaya, V.S. Kamyshnikov

18

### КАРДИОЛОГИЯ

#### Обзор

Медикаментозная кардиоверсия пароксизмальной  
фибрилляции предсердий у больных пожилого  
и старческого возраста на догоспитальном этапе  
А.В. Сыров

26

### CARDIOLOGY

#### Review

Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation  
paroxysm in elderly and senile patients at prehospital  
stage  
A.V. Syrov

26

### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

#### Материалы конференций

Роль гипогликемии в риске возникновения  
сердечно-сосудистых осложнений у больных  
сахарным диабетом 2-го типа. Значимость  
гликемического контроля  
Н.А. Петунина, О.Д. Остроумова

33

### ENDOCRINOLOGY

#### Conference Proceedings

Hypoglycemia and the risk of cardiovascular  
complications in patients with type 2 diabetes  
mellitus. The importance of glycemic control  
N.A. Petunina, O.D. Ostroumova

33

### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

#### Обзор и клинический случай

Принципы рациональной антибактериальной  
терапии респираторных инфекций  
О.В. Фесенко

39

### PULMONOLOGY

#### Review and Clinical Case

Principles of respiratory tract infection rational  
antibiotic therapy  
O.V. Fesenko

39

### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

#### Клинический случай

*Helicobacter pylori*: долгая история одного  
клинического случая  
Н.Н. Дехнич, А.А. Тряпышко

46

### GASTROENTEROLOGY

#### Clinical Case

*Helicobacter pylori*: a long history  
of one clinical case  
N.N. Dekhnych, A.A. Tryapyshko

46

### НЕВРОЛОГИЯ

#### Обзор

Хронические субдуральные гематомы  
головного мозга: проблемы и решения. Часть 2.  
Новая концепция лечения хронических  
субдуральных гематом и результаты  
Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков

51

### NEUROLOGY

#### Review

Chronic subdural hematomas: challenges  
and solutions. Part 2. New concept for treatment  
of chronic subdural hematomas and the results  
L.B. Likhтерman, A.D. Kravchuk,  
V.A. Okhlopov

51

### ДЕРМАТОЛОГИЯ

#### Клинический случай

Ошибки диагностики генитальной формы красного  
плоского лишая  
Е.В. Дворянюкова

58

### DERMATOLOGY

#### Clinical Case

Erroneous diagnosis of genital lichen planus  
E.V. Dvoryankova

58

### УРОЛОГИЯ

#### Обзор

Неосложненная инфекция мочевых путей  
в практике врача-терапевта  
(клинический разбор)  
Л.Е. Белый

61

### UROLOGY

#### Review

Uncomplicated urinary tract infection  
in the practice of a internist (clinical analysis)  
L.E. Belyi

61

### Лекция

Окислительный стресс, антиоксиданты,  
проблемы репродукции в период пандемии  
(клиническая лекция)  
В.В. Борисов

67

### Lecture

Oxidative stress, antioxidants, and reproductive  
problems during the pandemic (clinical lecture)  
V.V. Borisov

67

### КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

#### Клинический случай

Пациент 32 лет с внезапно развившейся одышкой,  
непродуктивным кашлем  
Л.И. Дворецкий

75

### CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING

#### Clinical Case

Patient aged 32 with sudden onset of shortness  
of breath and nonproductive cough  
L.I. Dvoretzky

75

### МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

#### Резюме актуальных статей

Актуальные статьи в профильных  
зарубежных журналах

76

### MED-LIBRARY

#### Abstract

Relevant articles published in the specialized  
foreign journals

76

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

**Дворецкий Леонид Иванович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
(Москва, Россия)

### ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

**Трухан Дмитрий Иванович,**  
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

### ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

**Пиманов Сергей Иванович,**  
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Беларусь)

**Самсонов Алексей Андреевич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»  
(Москва, Россия)

### ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

**Ройтман Евгений Витальевич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
(Москва, Россия)

### ГИНЕКОЛОГИЯ

**Пестрикова Татьяна Юрьевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

### ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

**Дворянкова Евгения Викторовна,**  
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем  
физико-химической фармакологии» РАН (Москва, Россия)

**Тамразова Ольга Борисовна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

### ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

**Батырбеков Канат Умирзакович,**  
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»  
(Нур-Султан, Казахстан)

**Сивокозов Илья Владимирович,**  
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

### КАРДИОЛОГИЯ

**Карпов Юрий Александрович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

**Остроумова Ольга Дмитриевна,**  
д-р мед. наук, проф.,  
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

**Ежов Марат Владиславович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

**Сергиенко Игорь Владимирович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии» (Москва, Россия)

### ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

**Демидова Татьяна Юльевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
(Москва, Россия)

### КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**Духанин Александр Сергеевич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
(Москва, Россия)

**Зырянов Сергей Кенсариневич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

### НЕВРОЛОГИЯ

**Акарачкова Елена Сергеевна,**  
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)

**Замерград Максим Валерьевич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

**Путилина Марина Викторовна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
(Москва, Россия)

**Федорова Наталия Владимировна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

### ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

**Рязанцев Сергей Валентинович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ уха, горла, носа и речи»  
(Санкт-Петербург, Россия)

**Свиштушкин Валерий Михайлович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
(Москва, Россия)

### ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

**Аведисова Алла Сергеевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Государственный научный центр социальной  
и судебной психиатрии имени В.П. Сербского»  
(Москва, Россия)

**Медведев Владимир Эрнстович,**  
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

**Морозов Петр Викторович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»  
(Москва, Россия)

**Сиволап Юрий Павлович,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
(Москва, Россия)

### ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

**Зайцев Андрей Алексеевич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВКГ имени акад. Н.Н. Бурденко»  
(Москва, Россия)

**Попова Елена Николаевна,**  
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»  
(Москва, Россия)

**Синопальников Александр Игоревич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

### УРОЛОГИЯ

**Борисов Владимир Викторович**  
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

**Раснер Павел Ильич,**  
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»  
(Москва, Россия)

---

## EDITORIAL BOARD

### EDITOR-IN-CHIEF

**Leonid I. Dvoretzky,**

D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University  
(Moscow, Russia)

### INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

**Dmitry I. Trukhan,**

D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University (Omsk, Russia)

### GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

**Sergei I. Pimanov,**

D. Sci. (Med.), Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical  
University (Vitebsk, Republic of Belarus)

**Aleksei A. Samsonov,**

D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University Medicine and  
Dentistry (Moscow, Russia)

### GYNECOLOGY

**Tatyana Yu. Pestrikova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University (Khabarovsk, Russia)

### HEMOSTASIOLOGY

**Evgenii V. Roitman,**

D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University  
(Moscow, Russia)

### DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

**Evgeniya V. Dvoryankova,**

D. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical  
Pharmacology of RAS (Moscow, Russia)

**Olga B. Tamrazova,**

D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia  
(Moscow, Russia)

### CARDIOLOGY

**Yurii A. Karpov,**

D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology  
(Moscow, Russia)

**Olga D. Ostroumova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional  
Education  
(Moscow, Russia)

**Marat V. Ezhov,**

D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology  
(Moscow, Russia)

**Igor V. Sergienko,**

D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology  
(Moscow, Russia)

### CLINICAL INVESTIGATIONS

**Kanat Batyrbekov,**

Cand. Sci. (Med.), National Research Oncology Center ( Nur-Sultan, Kazakhstan)

**Ilya V. Sivokozov,**

Cand. Sci. (Med.), Central TB Research Institute (Moscow, Russia)

### ENDOCRINOLOGY

**Tatiana Yu. Demidova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University  
(Moscow, Russia)

### CLINICAL PHARMACOLOGY

**Aleksandr S. Duhanin,**

D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University  
(Moscow, Russia)

**Sergei K. Zyryanov,**

D. Sci. (Med.), Prof., The Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

### NEUROLOGY

**Elena S. Akarachkova,**

D. Sci. (Med.), Prof., International Society "Stress under Control" (Moscow,  
Russia)

**Marina V. Putilina,**

D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University  
(Moscow, Russia)

**Natalia V. Fedorova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional  
Education (Moscow, Russia)

**Maksim V. Zamergrad,**

D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional  
Education (Moscow, Russia)

### OTORHINOLARYNGOLOGY

**Sergei V. Ryazancev,**

D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg Scientific Research Institute of Ear,  
Throat, Nose and Speech (Saint Petersburg, Russia)

**Valerii M. Svistushkin,**

D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University  
(Moscow, Russia)

### MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

**Alla S. Avedisova,**

D. Sci. (Med.), Prof., The Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic  
Psychiatry (Moscow, Russia)

**Vladimir E. Medvedev,**

Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

**Petr V. Morozov,**

D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University  
(Moscow, Russia)

**Yury P. Sivolap,**

D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University  
(Moscow, Russia)

### PULMONOLOGY

**Andrei A. Zaycev,**

D. Sci. (Med.), Prof., Main Military Clinical Hospital by N.N. Burdenko  
(Moscow, Russia)

**Elena N. Popova,**

D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University  
(Moscow, Russia)

**Aleksandr I. Sinopal'nikov,**

D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional  
Education (Moscow, Russia)

### UROLOGY

**Vladimir V. Borisov**

D. Sci. (Med.), Prof., Russian of society urology (Moscow, Russia)

**Pavel I. Rasner,**

D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine  
and Dentistry (Moscow, Russia)

---

# Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта

Д.И. Трухан, Л.Ю. Трухан, Д.С. Иванова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия  
dmitry\_trukhan@mail.ru

## Аннотация

В настоящее время в большинстве клинических случаев у пациента имеется сопутствующая или сочетанная патология, описываемая терминами «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи) и «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) между различными болезнями и патологическими состояниями. В системе взаимоотношений врача-интерниста с врачами других специальностей наименее изученными являются аспекты их клинического взаимодействия с врачом-стоматологом. Вместе с тем часто причиной обращения пациента к стоматологу является наличие соматической патологии, и в большинстве своем на прием к врачу-стоматологу приходят не абсолютно здоровые пациенты, проблемы которых ограничиваются полостью рта. С другой стороны, наличие определенных изменений органов и тканей полости рта и консультативная помощь стоматолога могут помочь интернисту в диагностике и адекватном лечении пациента. В первой части представленного обзора рассматриваются возможные изменения со стороны органов и тканей полости рта у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и болезнями органов пищеварения. Вторая часть обзора посвящена анализу возможного влияния на органы и ткани полости рта лекарственных препаратов, применяемых для лечения сердечно-сосудистых и гастроэнтерологических заболеваний.

**Ключевые слова:** стоматология, кардиология, гастроэнтерология, коморбидность, полиморбидность, лекарственная терапия.

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Трухан Л.Ю., Иванова Д.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 6–17. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00044

## Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity

Dmitry I. Trukhan, Larisa Yu. Trukhan, Darya S. Ivanova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia  
dmitry\_trukhan@mail.ru

## Abstract

Currently, in most clinical cases, the patient has a concomitant or combined pathology described by the terms "polymorbidity" (in the absence of a pathogenetic relationship) and "comorbidity" (in the presence of a pathogenetic relationship) between various diseases and pathological conditions. In the system of relationships between an internist and physicians of other specialties, the least studied aspects of their clinical interaction with a dentist. At the same time, often the reason for a patient's visit to the dentist is the presence of somatic pathology, and for the most part, not completely healthy patients come to the dentist's appointment, whose problems are limited to the oral cavity. On the other hand, the presence of certain changes in organs and tissues of the oral cavity and the advice of a dentist can help the internist in the diagnosis and adequate treatment of the patient. The first part of the presented review examines possible changes in the organs and tissues of the oral cavity in patients with diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive system. The second part of the review is devoted to the analysis of the possible effect on the organs and tissues of the oral cavity of drugs used to treat cardiovascular and gastroenterological diseases.

**Key words:** dentistry, cardiology, gastroenterology, comorbidity, polymorbidity, drug therapy.

**For citation:** Trukhan D.I., Trukhan L.Yu., Ivanova D.S. Comorbidity of diseases of the cardiovascular system and diseases of the digestive organs with changes in organs and tissue of the oral cavity. Clinical review for general practice. 2021; 3: 6–17. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00044

В настоящее время в большинстве клинических случаев у пациента имеется сопутствующая или сочетанная патология, описываемая терминами «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи) и «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) между различными болезнями и патологическими состояниями. В системе взаимоотношений врача-интерниста с врачами других специальностей

наименее изученными являются аспекты их клинического взаимодействия с врачом-стоматологом.

В первую очередь это связано с изолированным структурным расположением городских и областных стоматологических клиник от других лечебных учреждений. Во вторую очередь следует отметить взаимную недооценку изменений со стороны органов и тканей полости рта при различных заболеваниях внутренних

органов и под влиянием лекарственной терапии этих заболеваний [1].

Вместе с тем часто причиной обращения пациента к стоматологу является наличие соматической патологии, и в большинстве своем на прием к врачу-стоматологу приходят не абсолютно здоровые пациенты, проблемы которых ограничиваются полостью рта. С другой стороны, наличие определенных изменений органов и тканей полости рта и консультативная помощь стоматолога могут помочь интернисту в диагностике и адекватном лечении пациента [2, 3].

Приведем несколько клинических примеров.

**Клинический пример 1.** Пациентка К., 55 лет, была направлена стоматологом-ортопедом к стоматологу-терапевту для санации полости рта, в связи с наличием множественного кариеса с преимущественной локализацией в пришеечной области, для подготовки к последующему протезированию. В ходе лечения пациентка пожаловалась на увеличение языка и неприятные ощущения, обусловленные «прикусыванием» по краям языка. Стоматологом-терапевтом пациентка была направлена на консультацию к участковому терапевту, поскольку клиническая картина соответствует стоматологической «маске» гипотиреоза [4, 5]. При сборе анамнеза участковым терапевтом выявлен ряд симптомов, позволяющих заподозрить гипотиреоз: чувство зябкости, немотивированное нарастание массы тела на фоне сниженного аппетита, дневная сонливость, сухость кожи, склонность к запорам. При объективном осмотре пальпируется перешеек щитовидной железы, частота пульса 60 в минуту, артериальное давление (АД) – 130/100 мм рт. ст. Электрокардиография – брадикардия, низкий вольтаж, отрицательный зубец Т. При лабораторном исследовании отмечено повышение уровня тиреотропного гормона и снижение  $T_4$ , что подтвердило предварительный диагноз – гипотиреоз. Пациентке назначена заместительная терапия левотироксин. Через месяц отметила стабилизацию массы тела, уменьшился язык, чувствует себя бодрее, улучшилось настроение, частота пульса 68 в минуту, АД – 125/85 мм рт. ст.

**Клинический пример 2.** Пациентка Д., 34 лет, обратилась к стоматологу-терапевту с жалобами на периодически появляющиеся язвочки (ранки) на внутренней стороне губ и щек. Диагностирован афтозный стоматит, назначено лечение. При осмотре слизистой полости рта стоматологом-терапевтом отмечены на слизистой оболочке полости рта участки воспалительной гиперплазии и грануляции типа «бульжной мостовой». Рекомендована консультация гастроэнтеролога. На приеме у гастроэнтеролога выяснилось, что в течение двух последних лет периодически возникает кишечный дискомфорт, проявляющийся приступообразной схваткообразной болью в животе и расстройством стула по типу диареи, самостоятельно поставила себя диагноз по интернету –

«синдром раздраженного кишечника» и принимала рекламируемые лекарственные препараты, с небольшим улучшением. В общем анализе крови отмечены признаки железодефицитной анемии – гемоглобин 108 г/л, эритроциты  $2,9 \times 10^{12}$ /л, цветовой показатель 0,75. При дополнительном лабораторном обследовании уровень фекального кальпротектина составил 620 мкг/г. При дальнейшем углубленном обследовании у гастроэнтеролога диагностирована болезнь Крона.

**Клинический пример 3.** Пациент С., 46 лет, обратился к стоматологу-терапевту с жалобами на жжение и болезненность в языке, периодически возникающее чувство горечи во рту. При осмотре: поверхность языка ярко-красного цвета, блестящая, сосочки атрофированы, налет коричневого цвета на спинке языка. Стоматолог-терапевт порекомендовал пациенту обратиться за консультацией к участковому терапевту. При сборе анамнеза участковым терапевтом выявлено, что пациента периодически беспокоят неприятные ощущения в правом подреберье, неустойчивый стул – чередование запоров и поносов. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости выявлено умеренное увеличение желчного пузыря, уплотнение его стенок, в полости желчного пузыря неоднородное содержимое – билиарный сладж. При исследовании кала на яйца глист – обнаружены яйца *Opisthorchis felinus*. После проведения дегельминтизации и последующей реабилитационной терапии прокинетики и урсодезоксихолевой кислотой отмечает исчезновение жалоб на жжение и болезненность в языке, исчезла горечь во рту.

В рамках данного обзора рассмотрим основные изменения со стороны органов и тканей полости рта при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) и болезнях органов пищеварения.

**Болезни сердечно-сосудистой системы** относятся к числу наиболее распространенных и социально значимых заболеваний. ССЗ часто сопровождаются различными изменениями со стороны органов и тканей полости рта [4–7].

**Артериальная гипертензия.** При наличии артериальной гипертензии (АГ) нередко наблюдается возникновение геморрагических пузырей на слизистой оболочке полости рта. Пузыри различных размеров с геморрагическим содержимым чаще появляются на слизистой оболочке мягкого неба, боковых поверхностях языка, слизистой оболочке щек по линии смыкания. Пузырь возникает внезапно вследствие разрыва мелкого сосуда, часто во время еды, увеличивается в размерах, вскрывается и остается эрозия, покрытая беловатым налетом, располагающаяся на гиперемизованном фоне слизистой оболочки. Эпителизация эрозии наступает в зависимости от ее размеров спонтанно через 3–7 дней [8].

Приведем клинический пример.

**Клинический пример 4.** Пациентка Ю., 52 лет, обратилась к стоматологу-ортопеду с целью протез-

зирования. При осмотре на боковой поверхности языка обнаружена безболезненная эрозия, покрытая беловатым налетом, располагающаяся на гиперемизованном фоне слизистой оболочки. Пациентка указала, что периодически после эпизодов сильной головной боли, которые она для себя обозначает как «приступ мигрени», на языке или на мягком небе появляются пузыри, которые в течение нескольких дней вскрываются и затем заживают в течение недели. На приеме измерено АД 160/100 мм рт. ст. Стomatологом перед протезированием рекомендована консультация терапевта или кардиолога. Консультация терапевта совпала с эпизодом «приступа мигрени», при этом АД составило 190/110 мм рт. ст., при дальнейшем обследовании пациентке выставлен диагноз: Гипертоническая болезнь и назначена антигипертензивная терапия.

Среди других клинических проявлений в полости рта при АГ следует указать на отек языка и других участков слизистой оболочки полости рта [1, 2]. Также при АГ может отмечаться цианоз слизистой оболочки губ, языка, щек, дна полости рта, нередко сопровождающийся чувством жжения.

**Пародонтит при сердечно-сосудистых заболеваниях.** Наиболее активно обсуждаются взаимоотношения между болезнями пародонта и ССЗ [9–13]. Основной вопрос, на который в настоящее время нет однозначного ответа, это вопрос взаимосвязи этих заболеваний, их течения параллельно или в «одной связке» [9].

Болезни пародонта и ССЗ имеют много общих факторов риска: метаболический синдром, сахарный диабет, дислипидемия, АГ [14]. Эпидемиологические данные указывают на наличие потенциальной связи пародонтита (рис. 1) с распространенностью АГ и повышением уровня АД. Результаты перекрестных исследований позволяют предполагать, что при АГ наличие у пациентов пародонтита может увеличить риск и степень поражения органов-мишеней [15, 16]. Повышение АД у пациентов с патологией пародонта отмечено в целом ряде исследований [9]. Корейские ученые для анализа возможного влияния гигиены полости рта на уровень АГ [17] использовали данные почти 20 тыс. взрослых лиц и отметили, что люди с плохим гигиеническим уходом за полостью рта имеют более высокую распространенность АГ еще до развития клинических проявлений пародонтита, и предложили рассматривать гигиеническое состояние полости рта в качестве независимого показателя риска АГ.

В целом ряде исследований продемонстрировано наличие определенной положительной связи клинических проявлений и лабораторных воспалительных изменений при заболеваниях пародонта (рис. 2) с атеросклерозом и ССЗ [9]. В клиническом исследовании INVEST (Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study) [18] в результате наблюдения в течение трех лет за 420 участниками с пародонтитом (средний возраст в начале исследования 68±8 лет) показали, что

Рис. 1. Хронический генерализованный пародонтит на фоне артериальной гипертензии [8].

Fig. 1. Generalized chronic periodontitis associated with hypertension [8].



Рис. 2. Хронический пародонтит у пациента с ИБС и сахарным диабетом [8].

Fig. 2. Chronic periodontitis in patient with coronary artery disease (CAD) and diabetes mellitus [8].



средняя толщина интима-медиа (ТИМ) сонной артерии увеличилась в течение периода наблюдения на  $0,139 \pm 0,008$  мм, однако прогрессирование ТИМ сонной артерии ослаблялось с улучшением клинического или микробиологического состояния пародонта. Японские ученые отметили, что плохая гигиена полости рта, снижение частоты чистки зубов, могут быть связаны с эндотелиальной дисфункцией сосудов [19]. Немецкие стоматологи отмечают, что использование зубной нити и межзубной щетки может уменьшить риск для новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и пародонтитом (относительный риск 0,2, доверительный интервал 0,06–0,6,  $p=0,01$ ) [20]. Американский консенсус по пародонтиту и атеросклеротическим ССЗ рекомендует информировать пациентов с умеренным и тяжелым пародонтитом о возможном повышенном риске ССЗ и необходимости пройти кардиологическое обследование [21].

**Ишемическая болезнь сердца.** При ИБС часто отмечается цианоз слизистой оболочки полости рта, трещины, эрозии и даже язвы, иногда кровоизлияния, сухость и отек языка. Выявляется десквамативный глоссит, иногда глубокие трещины, гиперплазия нитевидных и грибовидных сосочков, кровоизлияния в сосочках и сосочковых структурах языка. Слизистая оболочка при хронической ИБС может быть бледной,

Рис. 3. Травматическая язва боковой поверхности языка у пациента с ХСН [8].

Fig. 3. Traumatic ulcer on the lateral border of the tongue in patient with chronic heart failure (CHF) [8].



Рис. 4. Афтозный стоматит у пациента с хронической ревматической болезнью сердца [8].

Fig. 4. Aphthous stomatitis in patient with chronic rheumatic heart disease [8].



сухой, истончена и легко травмируется зубами или грубой пищей [1, 2].

В период острого инфаркта миокарда наряду с цианозом слизистой оболочки на ней обнаруживаются трещины, эрозии и даже язвы, иногда кровоизлияния. Возможно наличие десквамативного глоссита, иногда имеются глубокие трещины, гиперплазия нитевидных и грибовидных сосочков. Язык может быть ярко-красным или малиновым, может появляться боль и жжение, что может вызывать дискомфорт при приеме пищи и разговоре. При мелкоочаговом инфаркте миокарда может иметь место сухость языка и его отек [1, 6].

### Хроническая сердечно-сосудистая недостаточность.

При хронической сердечно-сосудистой недостаточности (ХСН) слизистая оболочка бледная, сухая, истончена, легко травмируется зубами или грубой пищей. Пациенты часто предъявляют жалобы на затрудненный прием пищи, мучительную боль во рту, жжение языка, появление язв. Язвенно-некротические изменения слизистой оболочки и подслизистой клетчатки характерны для ХСН II и III стадий. При осмотре в полости рта обычно определяется одна (рис. 3) или несколько язв на различных участках ротовой полости (боковые поверхности языка, слизистая оболочка щек, дна полости рта, неба). Язвы имеют неровные края, дно покрыто серовато-белым некротическим налетом. Характерно отсутствие выраженной воспалительной реакции в окружающей ткани. Отмечается десквамация нитевидных сосочков (полированный язык). Слюна вязкая, часто отмечается неприятный запах изо рта. В результате некротического распада возможно развитие тяжелых кровотечений. Появлению трофических язв способствуют травмы, причиненные зубами, протезами, таблетированными лекарственными препаратами. Описаны некротические изменения слизистой оболочки рта с поражением челюстных костей, а также с образованием сквозных дефектов щеки. При длительном существовании трофических язв существует риск их малигнизации [1, 2, 6].

**Другие сердечно-сосудистые заболевания.** При острой ревматической лихорадке часто встречается катаральное воспаление десен с их валикообразным утолщением и выраженным сосудистым рисунком. Слизистая оболочка может быть бледной и анемичной, при формировании приобретенного порока сердца становится цианотичной. Характерно появление афт при хронических рецидивирующих афтозных стоматитах (рис. 4). Пораженность зубов отличается наличием предкариозных меловых пятен и множественного кариеса, чаще осложненного.

В состав малых клинических критериев инфекционного эндокардита входят геморрагические высыпания (петехии) на слизистых оболочках (рис. 5) и коже (симптом Лукина). Кроме этого, на слизистой оболочке полости рта при инфекционном эндокардите могут развиваться вирусные заболевания, язвенно-некротический стоматит Венсана, гнойничковые заболевания, грибковые поражения [1, 2, 6, 22].

**Болезни органов пищеварения.** Морфофункциональное сходство слизистой оболочки полости рта и пищеварительного тракта, а также наличие тесного взаимодействия различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с его начальным отделом – полостью рта, осуществляемого посредством анатомических, физиологических и гуморальных взаимосвязей, часто проявляется различными изменениями со стороны органов и тканей полости рта при болезнях органов пищеварения [23, 24].

Наличие у пациента изменений органов и тканей полости рта при ряде гастроэнтерологических заболеваний

Рис. 5. Петехии слизистой неба у пациента с инфекционным эндокардитом [8].

Fig. 5. Petechiae of the palate in patient with infective endocarditis [8].



(гастроэзофагеальной рефлюксной болезни – ГЭРБ, воспалительных заболеваниях кишечника – болезнь Крона, язвенный колит, синдроме мальабсорбции) вносит определенный вклад в их диагностику.

**Болезни верхнего отдела ЖКТ.** Специфические стоматологические симптомы ГЭРБ: жжение языка, щек, нарушение вкусовых ощущений, поражение твердых тканей зубов – истончение и эрозии эмали зубов, кариес, пародонтит и гранулема – выделены отдельной группой среди внепищеводных клинических проявлений заболевания. В Консенсусе группы экспертов по ГЭРБ (Монреаль, 2006 г.) отмечается, что рефлюкс-кариес является достоверно связанным с ГЭРБ внепищеводным симптомом заболевания. Специфичным клиническим симптомом для ГЭРБ является и слюнотечение вследствие ваготонии, характерной для большинства пациентов с заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта [1, 25].

Практически у всех больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки выявляется гингивит, тяжесть которого находится в прямой зависимости от характера течения и давности основного заболевания. При обострении язвенной болезни наблюдаются отек слизистой оболочки полости рта, гиперемия и гипертрофия нитевидных и грибовидных сосочков языка, снижается вкусовая чувствительность к сладкому.

При заболеваниях желудка к субъективным жалобам пациента относятся ощущение жжения, болезненности в различных отделах языка, особенно при приеме раздражающей пищи. Парестезии и неприятные ощущения в языке являются специфичными симптомами дефицита витаминов группы В, особенно витамина В<sub>12</sub>. Пациенты часто указывают на извращение вкусовых

ощущений, в первую очередь на металлический привкус во рту, особенно по утрам [26].

К нередко встречаемым патологическим изменениям полости рта при хроническом гастрите относятся хронический рецидивирующий афтозный стоматит, плоский лишай, реже встречаются острый афтозный стоматит, лейкоплакия, хейлит. При хроническом хеликобактерном гастрите слизистая оболочка полости рта обычно розовой окраски. Саливация нормальная или несколько повышена за счет ваготонии. В области средней и дистальной трети дорсальной поверхности языка нитевидные сосочки чаще гипертрофированы. В этой же зоне наиболее интенсивно выражен налет беловато-желтого или серовато-желтого цвета. Окраска и консистенция налета могут меняться в зависимости от интенсивности и выраженности сопутствующих диспепсических проявлений. Грибовидные сосочки спинки языка определяются менее четко в связи с гипертрофией нитевидных сосочков и плотностью налета. Листовидные сосочки языка рельефны, могут быть гиперемированными, что является основанием для онкологической настороженности [23, 24, 26].

Известно, что среди этиологических факторов заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки особое внимание уделяется *Helicobacter pylori*. Выявление *H. pylori* в зубном налете (зубной бляшке), а в последующем в ротовой жидкости и содержимом пародонтальных карманов, позволяет рассматривать полость рта как резервуар и дополнительный источник реинфицирования организма *H. pylori* после проведенной эрадикации [27, 28]. В ряде исследований отмечены положительные ассоциации между наличием *H. pylori* в зубном налете и желудке [29] с желудочно-пищеводным рефлюксом [30]. Таким образом, присутствие *H. pylori* в полости рта может быть источником реинфекции у пациентов с язвенной болезнью и хеликобактер-ассоциированным гастритом.

Приведем клинический пример.

**Клинический пример 5.** Пациент Ш., 48 лет, с молодого возраста страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, практически с ежегодными обострениями. В течение 2019 г. было 2 обострения, при эндоскопическом исследовании выявлялся язвенный дефект в луковице двенадцатиперстной кишки, и морфологическим методом подтверждено наличие *H. pylori*. Проводилась антихеликобактерная терапия. При наличии клинического улучшения, контроль эффективности эрадикационной терапии с помощью <sup>13</sup>С-уреазного дыхательного теста продемонстрировал ее неэффективность. При осмотре рта гастроэнтеролог отметил неприятный запах изо рта (халитоз), плохое гигиеническое состояние полости рта, наличие зубного камня и порекомендовал пройти лечение у стоматолога. После проведенного лечения у стоматолога, профессиональной чистки зубов и удаления зубного налета был назначен повторный курс антихеликобактерной терапии, эффективность которого была подтверждена резуль-

татами  $^{13}\text{C}$ -уреазного дыхательного теста. В течение 2020 г. у пациента обострения язвенной болезни не отмечено.

**Гепатобилиарная система.** Классическим признаком поражения желчного пузыря и билиарного тракта является ограниченная желтушность, расположенная по наружному краю мягкого неба, и налет желтоватого цвета на спинке языка, которые часто сопровождаются появлением характерного горьковатого привкуса или чувства горечи во рту [31].

При остром вирусном гепатите слизистая оболочка полости рта всегда вовлекается в патологический процесс. В продромальном периоде отмечается сухость слизистой оболочки, нередко ее отечность, появляются очаги разлитой гиперемии в области вестибулярной поверхности губ. Внутренняя поверхность губ имеет розовато-кирпичный оттенок в начале заболевания, которая сменяется бледностью в фазе его разрешения. На высоте заболевания возможно снижение вкусовой чувствительности на сладкое и горькое, по мере улучшения общего состояния вкусовая чувствительность восстанавливается. В периоде нарастания желтухи отмечается интенсивное окрашивание различных участков слизистой оболочки, наиболее интенсивно – в области твердого и мягкого неба. Геморрагический синдром со стороны слизистой оболочки полости рта при патологии печени – телеангиэктазии и геморрагии. Телеангиэктазии слизистой оболочки полости рта наиболее четко выражены в области мягкого неба, языка и вестибулярной поверхности губ (рис. 6).

В период разгара болезни на слизистой оболочке полости рта появляются участки десквамации эпителия дорсальной поверхности языка, сопровождающиеся атрофией нитевидных сосочков. Эти изменения могут захватывать всю поверхность языка, но их рельефность менее выражена на фоне общей атрофии эпителия языка. Важный признак острого вирусного гепатита – желтушное прокрашивание выводных протоков парных слюнных желез: околоушной, подчелюстной и подъязычной. Отмечается гиперплазия окружающего выводные протоки эпителия, нередко его мацерация. Малые слюнные железы слизистой оболочки полости рта также могут включаться в патологический процесс. Отмечается гиперплазия выводных протоков малых слюнных желез, нередко зияние их концевых отделов. В продромальном периоде, а также в разгаре заболевания на слизистой оболочке полости рта могут наблюдаться множественные мелкие, чаще склонные к группировке, эрозии. Фибринозный налет на их поверхности интенсивно окрашивается в желтый цвет. У больных с жировыми включениями в слизистой оболочке полости рта (гранулы Форда), располагающимися преимущественно в области щек, ретромолярных пространствах, а также вестибулярной поверхности губ, скопления их резко контурируются, они также прокрашиваются в желтый цвет [1, 23, 24].

Слизистая оболочка десневого края ярко гиперемирована, отечна, клиническая картина изменения соот-

Рис. 6. Телеангиэктазии. <http://dermline.ru/htm/21a/212007.htm>  
Fig. 6. Telangiectasias. <http://dermline.ru/htm/21a/212007.htm>



ветствует катаральному гингивиту. Возможна повышенная кровоточивость десен. В случае тяжелого осложнения – дистрофического изменения печеночной паренхимы, изменения слизистой оболочки полости рта из катаральных могут переходить в язвенно-некротические. Ликвидация патологических высыпаний на слизистой оболочке полости рта наступает по мере обратного развития острого вирусного гепатита.

При хронических диффузных заболеваниях печени, прежде всего при хроническом гепатите, наиболее частым поражением слизистой оболочки полости рта является катаральный стоматит. Типичны изменения со стороны языка – катаральный глоссит, отечность, цианотичная окраска боковой и нижней поверхности языка, атрофия нитевидных сосочков языка. Патологические проявления на языке могут быть в виде изменений окраски слизистой оболочки, участков десквамации и разрастания отдельных участков эпителия языка, появления борозд на спинке языка [1, 2, 23].

Характерным признаком хронических болезней печени является извращение вкусовых ощущений, ощущение горечи в полости рта, особенно по утрам. Отмечается иктеричный оттенок (диффузное окрашивание в желтый цвет) в области слизистой оболочки мягкого неба. Возможны гиперемия, отечность и набухание мягкого неба. Субъективным симптомом заболевания является парестезия слизистой оболочки полости рта. Часто больные предъявляют жалобы на жжение и покалывание не только в области языка, но также и в области губ. Чувство жжения и болезненности слизистой оболочки нередко сочетается с ощущением зуда, особенно выраженного в области неба. Стараясь устранить это ощущение, больные иногда прибегают к помощи инородных предметов. В периоды обострения хронического гепатита указанные симптомы более выражены [31].

Повышенная кровоточивость десен и различные формы гингивита также относятся к частым симптомам при хронических диффузных заболеваниях

Рис. 7. Кандидоз полости рта.  
<http://dermline.ru/htm/10/104103.htm>  
 Fig. 7. Oral candidiasis. <http://dermline.ru/htm/10/104103.htm>



печени. Слизистая оболочка десен часто цианотична. При хронических заболеваниях печени описаны «лаковые» губы.

Слизистая оболочка полости рта при компенсированном циррозе печени напоминает описанную выше при хронических гепатитах. Отмечаются иктеричность слизистой оболочки мягкого неба, горький привкус, выражен сосудистый рисунок в области мягкого неба. Пациенты предъявляют жалобы на жжение в области твердого и мягкого неба, вестибулярной поверхности губ и различных отделов языка. При декомпенсированном циррозе печени соответственно общей симптоматике отмечается изменение окраски слизистой оболочки, она становится бледно-розового цвета с цианотичным оттенком, расширены вены языка. Отмечается очаговое или диффузное помутнение эпителия, местами его мацерация вплоть до образования микроэрозий.

Присоединение портальной гипертензии может сопровождаться появлением голубовато-розовой окраски языка. Возможно появление «печеночного запаха» изо рта, снижение чувствительности вкусового анализатора. При заболеваниях печени возможно и развитие синдрома Шегрена или «сухого синдрома».

При остром описторхозе пациенты могут предъявлять жалобы на жжение и болезненность в языке, чувство горечи во рту. Поверхность языка ярко-красного цвета, блестящая, сосочки атрофированы. Достаточно часто выявляются признаки гипертрофического и катарального гингивита. При хроническом описторхозе характерна ограниченная желтушность, расположенная по наружному краю мягкого неба, и налет желтоватого или коричневого цвета на спинке языка, обусловленный, вероятно всего, нарушениями моторики верхних отделов пищеварительного тракта – гастроэзофагельным и дуоденогастральным рефлюксами [1, 2, 24].

**Болезни поджелудочной железы.** У пациентов с патологией поджелудочной железы часто выявляются различные иммунные нарушения. Тесную связь поджелудочной железы и слюнных желез демонстрирует на-

Рис. 8. Красный плоский лишай слизистой рта.  
<http://dermline.ru/htm/52/52509.htm>  
 Fig. 8. Oral lichen planus. <http://dermline.ru/htm/52/52509.htm>



личие антител к тканевому антигену слюнных желез у 1/3 больных хроническим панкреатитом с наличием антител к тканевому антигену поджелудочной железы. При остром панкреатите и обострении хронического панкреатита слизистая оболочка полости рта гиперемирована, четко обозначен сосудистый рисунок, возможна преджелтушная окраска дистальных отделов. Язык может быть обложен желто-белым налетом, нитевидные и грибовидные сосочки увеличены, нередко отмечается очаговая десквамация эпителия дорсальной поверхности языка, гиперплазия грибовидных сосочков. У пациентов могут быть ксеростомия и нарушение вкусовой чувствительности. Возможно развитие катарального стоматита, на фоне которого появляются афтозные высыпания.

При хроническом панкреатите изменения слизистой оболочки полости рта могут быть следствием вторичного гиповитаминоза и вовлечения в патологический процесс других органов пищеварительной системы. Поэтому клинические симптомы, проявляющиеся на слизистой оболочке, характеризуются атрофическими изменениями дорсальной поверхности языка вплоть до глоссита, характерного для В-витаминной недостаточности. Нередко развивается кандидоз слизистой оболочки полости рта (рис. 7). Отмечается истончение красной каймы губ, появление хронических трещин в углах рта.

У пациентов с патологией поджелудочной железы часто диагностируется плоский лишай (рис. 8). Клиническая картина зависит от формы заболевания (типичная, экссудативная, эрозивная, буллезная и гиперкератотическая). Общим элементом является ороговевшая папула величиной 1–3 мм розового цвета с четкими границами. Папулы имеют выраженную склонность к слиянию с формированием сетчатого рисунка [31].

**Болезни кишечника.** При острой кишечной инфекции (например, острой дизентерии) слизистая оболочка полости рта имеет интенсивно красный цвет, наиболее выраженный в области языка и неба,

Рис. 9. Генерализованный гингивит. Локальный пародонтит у пациента на фоне постоянного приема нифедипина [8].

Fig. 9. Generalized gingivitis. Localized periodontitis associated with chronic use of nifedipine [8].



который при хроническом течении дизентерии сменяется на цианотичный. В дебюте болезни слизистая оболочка полости рта отечна, повышена саливация. Четкие отпечатки зубов видны на слизистой оболочке щек по линии смыкания зубов, боковых поверхностях языка. На 2–3-й день заболевания в зависимости от тяжести патологического процесса в кишечнике и выраженности диспепсических явлений возможно появление сухости слизистой оболочки полости рта. Дорсальная поверхность языка может покрываться плотным серовато-желтым налетом. При выраженной интоксикации, количественном и качественном изменении кишечной микрофлоры наблюдаются гиперплазия нитевидных сосочков и их прокрашивание в коричневый и даже черный цвет. Изменение цвета нитевидных сосочков наиболее выражено у их основания, в верхней части сосочки окрашены менее интенсивно. Одним из осложнений заболевания является развитие кандидоза слизистой оболочки полости рта. Кроме этого, в полости рта могут выявляться катаральный и афтозный стоматит, эрозии и неспецифические язвы слизистой оболочки полости рта, десквамативный глоссит [32].

Наиболее распространенной патологией слизистой оболочки полости рта при заболеваниях кишечника является хронический рецидивирующий афтозный стоматит. Нередки случаи появления афт в полости рта задолго до возникновения симптомов со стороны ЖКТ.

У больных с синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике часто обнаруживаются глоссит, афтозный стоматит и заеды, протекающие на фоне дефицита витаминов РР и В<sub>12</sub>. Изменения языка характеризуются яркой гиперемией с последующим цианозом, отечностью. Возможен складчатый язык, часто встречается десквамация и сглаженность рельефа языка.

Для синдрома избыточного бактериального роста в толстом кишечнике характерным является обложенность языка, а при избыточном бактериальном росте в тонком кишечнике – десквамация и атрофические изменения его эпителия.

При болезни Крона гистологические изменения в макроскопически интактной слизистой оболочке полости рта выявляются у 70% пациентов. Видимые пора-

жения обнаруживаются в 20% случаев независимо от пола и возраста. У отдельных пациентов имеются болезни пародонта. Выделяют следующие виды оральных поражений при болезни Крона: афты, афтозный стоматит; участки воспалительной гиперплазии, трещины или грануляции типа «булыжной мостовой»; индуративные полиповидные образования на ретромолярной или вестибулярной слизистой оболочке; персистирующие темные линейные язвы с гиперплазированными краями; индуративные трещины в средней части верхней губы; диффузные опухоли губ и щек; макрохейлия (увеличение губ).

Указанные поражения полости рта характерны для локализации процесса в толстой кишке, особенно с вовлечением кожи и суставов. Изменения слизистой оболочки полости рта могут предшествовать кишечным расстройствам и протекать бессимптомно.

Воспалительные изменения слизистой оболочки полости рта могут служить первыми клиническими проявлениями болезни Крона или же наблюдаться одновременно с поражением подвздошной и толстой кишок. Чаще всего обнаруживаются афтозный стоматит, макрохейлия (увеличение губ) или изменения рельефа слизистой оболочки в виде булыжной мостовой [23, 24, 32].

Изменения в полости рта при язвенном колите встречаются в 5–20% случаев. Чаще всего это рецидивирующие афты, численность которых коррелирует со степенью активности основного заболевания. Почти у 30% больных отмечаются незначительные гистологические изменения на фоне макроскопически нормальной слизистой оболочки полости рта. Практически специфичной для язвенного колита считается пиостомы с вегетациями (*Pyostomatis vegetans*). При этом на слизистой оболочке щек, губ, неба возникают припухлости, переходящие в темные щелевидные язвы и папиллярные разрастания. Возможно развитие гингивита с подчелюстной лимфоаденопатией.

Развитие глоссита при язвенном колите может быть связано с дефицитом витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, вторичным кандидозом, последствиями стероидной или антибиотикотерапии [1, 32].

**Влияние лекарственной терапии соматических заболеваний.** Определенное влияние на состояние органов и тканей полости рта могут оказывать лекарственные препараты, применяемые для лечения ССЗ и болезней органов пищеварения.

В первую очередь это относится к антигипертензивным препаратам. Так, наиболее серьезным осложнением применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента является возможность развития ангионевротического отека лица, губ, языка. Среди других побочных эффектов у препаратов этой группы отмечаются сухость во рту, нарушение вкусовой чувствительности (периндоприл, моэксиприл, фозиноприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, беназеприл, лизиноприл), стоматит (каптоприл, эналаприл, рамиприл, зофеноприл, спираприл), глоссит (эналаприл, моэксиприл, зофеноприл), гиперплазия десен

(каптоприл), повышенная чувствительность или воспаление слизистой оболочки щек (рамиприл) [6, 33].

Сухость во рту и нарушения вкусовых ощущений относятся к нежелательным явлениям, не относящимся к серьезным. Однако при необходимости длительного приема препарата (например, антигипертензивного) и выраженности этих симптомов может потребоваться смена лекарственного препарата.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан, телмисартан, эпросартан, валсартан, кандесартан) и монооксидин также могут вызывать развитие ангионевротического отека лица, губ, языка. Прием диуретиков часто сопровождается сухостью во рту, а прием гидрохлортиазида может усугубиться еще и развитием сиалоденита.

Прием  $\beta$ -адреноблокаторов может сопровождаться сухостью во рту и изменениями вкуса.

Наиболее значимым побочным эффектом селективных блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, лацидипин, нимодипин, верапамил, дилтиазем) являются гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность) и гипертрофический гингивит (рис. 9). Также возможны сухость во рту, извращение вкуса и нарушение вкусовых ощущений (амлодипин, дилтиазем), стоматит (амлодипин) [1, 6].

**Клинический пример 6.** Пациенту Д., 55 лет, с гипертонической болезнью терапевтом назначен комбинированный антигипертензивный препарат амлодипин+периндоприл. Спустя месяц приема препарата пациент обратился к стоматологу с жалобами на болезненность и отечность десен, нарушение вкусовых ощущений. Поскольку раньше в анамнезе у пациента аналогичных проблем не было, стоматолог порекомендовал обратиться к терапевту и сообщить ему о перечисленных выше жалобах, возникших после начала приема селективного блокатора кальциевых каналов амлодипина, входящего в состав комбинированного препарата для лечения артериальной гипертензии. Терапевтом проведена коррекция антигипертензивной терапии, вместо комбинированного препарата назначены 2 препарата периндоприл и тиазидоподобный диуретик индапамид, который наряду со свойствами классического тиазидного диуретика обладает и свойствами антагониста кальция. Спустя месяц приема подкорректированной антигипертензивной терапии пациент отметил исчезновение отечности и болезненности десен, восстановление вкусовой чувствительности, при достижении целевого уровня АД, не превышающего 140/90 мм рт. ст.

К побочным эффектам селективных агонистов имидазолиновых рецепторов (монооксидин и рилмеридин) относятся сухость во рту и кожная сыпь. Появление выраженной сухости во рту характерно для клонидина (клофелина).

Применение допегита (метилдопа) может сопровождаться воспалением слюнных желез, сухостью во рту, изъязвлением или почернением языка, развитием ал-

лергических реакций, вплоть до развития синдрома Лайелла (токсический эпидермальный некролиз).

Коррекция дислипидемии также может сопровождаться развитием побочных эффектов со стороны органов и тканей полости рта. Чаще всего эти изменения могут наблюдаться при назначении аторвастатина, к ним относятся сухость во рту, потеря вкусовых ощущений, глоссит, хейлит, кровоточивость десен, эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки полости рта. При использовании других препаратов этой группы возможно появление сухости во рту (ловастатин), нарушение вкусовых ощущений (симвастатин), развитие аллергических реакций (розувастатин) – ангионевротического отека и крапивницы.

Применение нитратов сублингвально или в виде дозированного спрея может сопровождаться сухостью во рту и ощущением жжения языка. Применение нитратов внутрь также сопровождается сухостью во рту, возможна гиперемия лица и развитие кожных аллергических реакций.

Повышенная кровоточивость десен, удлинение времени кровотечения и кровотечения после хирургического вмешательства отмечаются при использовании ацетилсалициловой кислоты, клопидогреля, тиклопидина, варфарина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (надропарин кальция, далтепарин натрия, эноксапарин натрия, бемипарин натрия, репиварин натрия), фондапаринукса натрия, ривароксабана, дабигатрана этексилата, абциксимаба и эптифибатида. Тромболитическая терапия (стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа) также может быть причиной развития десневых кровотечений [1, 6].

Применение амиодарона может сопровождаться нарушением вкуса и металлическим привкусом во рту, при длительном приеме отмечается сероватая или голубоватая пигментация кожи, возможно развитие экфолиативного дерматита, фотодерматита, сенсорных периферических нейропатий и аллергических реакций.

Прием гастроэнтерологическими пациентами антисекреторных препаратов может сопровождаться появлением сухости во рту, изменением вкусовых ощущений (ингибиторы протонной помпы, блокаторы гистаминовых  $H_2$ -рецепторов, антациды и алгинаты). Регулятор моторной функции ЖКТ итоприда гидрохлорид может вызывать повышенное слюноотделение. Среди возможных побочных эффектов омепразола и эзомепразола указывается стоматит [1, 23, 24].

При приеме антибиотиков возможно развитие кандидоза слизистой оболочки полости рта, обусловленное биологическим действием препаратов. Использование в схеме эрадикации хеликобактерной инфекции 1-й линии кларитромицина предполагает возможность развития нарушения вкуса (искажение и изменения восприятия вкуса), глоссита, стоматита, изменения цвета языка и цвета зубов (в большинстве случаев обратимое). Обесцвечивание зубов обычно восстанавливается профессиональной чисткой у стоматолога.

Назначение пациенту схемы эрадикации *H. pylori* 2-й линии предполагает появление возможных побочных эффектов метронидазола и тетрациклина со стороны органов и тканей полости рта. Так, прием метронидазола может сопровождаться изменением вкусовых ощущений, металлическим привкусом во рту, сухостью во рту, возможно развитие глоссита и стоматита. Применение тетрациклина, кроме общеизвестного необратимого изменения цвета зубов у детей в период их развития, предполагает возможность появления сухости во рту, глоссита, изменения цвета языка. При использовании антибиотиков резерва – рифабутина и рифампицина возможно красно-коричневое окрашивание языка, слюны и других биологических жидкостей организма [1, 34].

Прием целого ряда препаратов для лечения заболеваний желчного пузыря и желчевыводящих путей также может сопровождаться побочными эффектами со стороны органов и тканей полости рта – сухостью во рту (метацин, платифиллин, атропин, пирензепин, гиосцина бутилбромид, бенциклана фумарат), изменением вкусовых ощущений. Развитие аллергических реакций возможно при приеме спазмолитиков – пинаверия бромида, бенциклана фумарата, мебеверина (крапивница, отек Квинке), гиосцина бутилбромид (кожная сыпь).

Развитие аллергических реакций, в том числе с клиническими проявлениями со стороны слизистой оболочки полости рта, может отмечаться при использовании ингибиторов протеаз (ингитрил, контрикал, гордокс) и приеме ферментных препаратов (препараты панкреатина) у пациентов с патологией поджелудочной железы.

Лечение хронических заболеваний печени противовирусными препаратами (интерфероны, аналоги нуклеозидов) может сопровождаться извращением вкуса, сухостью во рту, кровоточивостью десен, глосситом, катаральным и язвенным стоматитом, кандидозом поло-

сти рта. При длительном приеме пациентами глюкокортикостероидных гормонов стоматологу следует учитывать их иммунодепрессивное действие, проявляющееся замедлением процессов регенерации, снижением устойчивости к инфекциям. Применение других препаратов с иммунодепрессивным действием (метотрексат, азатиоприн и др.) дополнительно может сопровождаться развитием язвенного стоматита, гингивита, повышенной кровоточивости (вследствие развития тромбоцитопении).

У пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями кишечника также следует помнить о возможных побочных эффектах лекарственных препаратов, применяемых для лечения этих заболеваний. Для аminosалицилатов, глюкокортикостероидных гормонов, иммуносупрессоров и инфликсимаба характерны повышенная кровоточивость (вследствие тромбоцитопении) и угнетение иммунитета, проявляющееся замедлением заживления ран, снижением устойчивости к инфекциям. При приеме аminosалицилатов отмечаются сухость во рту и стоматит. Терапия иммуносупрессорами (метотрексат, азатиоприн и др.) может сопровождаться развитием язвенного стоматита и гингивита. Использование инфликсимаба может быть причиной хейлита, отека лица и губ аллергического генеза, герпетических высыпаний, лимфоаденопатии, васкулита (преимущественно кожного), кандидоза полости рта.

Знание интернистами и стоматологами изменений со стороны органов и тканей полости рта при соматических заболеваниях, а также возможного влияния лекарственной терапии этих заболеваний на состояние полости рта позволит улучшить качество оказания медицинской помощи и улучшить качество жизни пациентов.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012. [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Trukhan L.Iu. *Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniakh vnutrennikh organov*. Moscow: Prakticheskaja meditsina, 2012 (in Russian).]
2. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. Справочник поликлинического врача. 2011; 7: 8–14. [Trukhan L.Iu., Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniakh vnutrennikh organov*. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2011; 7: 8–14 (in Russian).]
3. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях органов дыхания (продолжение). Справочник поликлинического врача. 2011; 8: 9–14. [Trukhan L.Iu., Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniakh organov dykhanii (prodolzhenie)*. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2011; 8: 9–14 (in Russian).]
4. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Учебное пособие. Новокузнецк: Полиграфист, 2015. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. *Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh endokrinnykh i gematologicheskikh zabolevanii*. Uchebnoe posobie. Novokuznetsk: Poligrafist, 2015 (in Russian).]
5. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нefрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Nefrologiia. Endokrinologiia. Gematologiia*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2017 (in Russian).]
6. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани, и их лекарственной терапии. Consilium Medicum. 2014; 1: 79–82. [Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Iu. *Izmeneniia organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniakh serdechno-sosudistoi sistemy i soedinitel'noi tkani, i ikh lekarstvennoi terapii*. Consilium Medicum. 2014; 1: 79–82 (in Russian).]
7. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Изменения органов и тканей полости рта при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и соединительной ткани. Кардиогазета. 2014; 2 (1): 11–2. [Trukhan D.I., Trukhan L.Iu. *Izmeneniia organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniakh serdechno-sosudistoi sistemy i soedinitel'noi tkani*. Kardiogazeta. 2014; 2 (1): 11–2 (in Russian).]

8. Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю., Тимашов В.Н. Изменения органов и тканей полости рта при артериальной гипертензии и других заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Справочник поликлинического врача. 2020; 1: 40–3.  
[Sulimov A.F., Trukhan L.Iu., Timashov V.N. Izmeneniia organov i tkanei polosti rta pri arterial'noi gipertenzii i drugikh zabolovaniiax serdechno-sosudistoi sistemy. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2020; 1: 40–3 (in Russian).]
9. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? Consilium Medicum. 2015; 5: 73–9.  
[Trukhan D.I., Trukhan L.Iu. Parodontit i serdechno-sosudistyye zabolovaniia: parallel'no ili v odnoi svyazke? Consilium Medicum. 2015; 5: 73–9 (in Russian).]
10. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинский совет. 2015; 17: 12–6.  
[Trukhan D.I., Trukhan L.Iu. Nekotorye aspekty komorbidnosti parodontita i serdechno-sosudistyykh zabolovaniy. Meditsinskii совет. 2015; 17: 12–6 (in Russian).]
11. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: фактор риска или осложнение? Dental Tribune Russia. 2015; 3: 8.  
[Trukhan L.Iu., Trukhan D.I. Parodontit i serdechno-sosudistyye zabolovaniia: faktor riska ili oslozhenie? Dental Tribune Russia. 2015; 3: 8 (in Russian).]
12. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний. 2016; 4 (11): 15–24.  
[Trukhan D.I., Trukhan L.Iu. Vzaimootnosheniia boleznei parodonta i serdechno-sosudistyykh zabolovaniy. Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistyykh zabolovaniy. 2016; 4 (11): 15–24 (in Russian).]
13. Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Relationship between periodontal and cardiovascular diseases. Int Heart Vasc Disease J Cardioprogress Foundation 2016; 4 (11): 12–9.
14. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Коморбидность в клинике внутренних болезней: изменения органа зрения, кожи и слизистых оболочек при соматических заболеваниях. Учебное пособие. Новокузнецк: Полиграфист, 2018.  
[Trukhan D.I., Filimonov S.N. Komorbidnost' v klinike vnutrennikh boleznei: izmeneniia organa zreniia, kozhi i slizistyykh obolochek pri somaticheskikh zabolovaniiax. Uchebnoe posobie. Novokuznetsk: Poligrafist, 2018 (in Russian).]
15. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. Atherosclerosis 2011; 219 (1): 1–9.
16. Leong XF, Ng CY, Badiah B, Das S. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. Scientific World J 2014; 2014: 768237.
17. Choi HM, Han K, Park YG, Park JB. Associations Among Oral Hygiene Behavior and Hypertension Prevalence and Control: The 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol 2015; 5: 1–19.
18. Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR et al. Changes in Clinical and Microbiological Periodontal Profiles Relate to Progression of Carotid Intima-Media Thickness: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study. J Am Heart Assoc 2013; 2 (6): e000254.
19. Kimura K, Takase B. Significant association between periodontitis and cardiovascular risk. Circ J 2014; 78 (4): 837–8.
20. Reichert S, Schlitt A, Beschow V et al. Use of floss/interdental brushes is associated with lower risk for new cardiovascular events among patients with coronary heart disease. J Periodontol Res 2015; 50 (2): 180–8.
21. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. J Periodontol 2009; 80: 1021–32.
22. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Болезни сердечно-сосудистой системы: клиника, диагностика и лечение. СПб.: СпецЛит, 2016.  
[Trukhan D.I., Filimonov S.N. Bolezni serdechno-sosudistoi sistemy: klinika, diagnostika i lechenie. Saint Petersburg: SpetsLit, 2016 (in Russian).]
23. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при гастроэнтерологических заболеваниях. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015; 3: 88–91.  
[Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Iu. Izmeneniia so storony organov i tkanei polosti rta pri gastroenterologicheskikh zabolovaniiax. Eksperimental'naiia i klinicheskaiia gastroenterologiya. 2015; 3: 88–91 (in Russian).]
24. Трухан Д.И. Изменения кожи и слизистой оболочки рта при гастроэнтерологических заболеваниях. Справочник поликлинического врача. 2016; 5: 23–7.  
[Trukhan D.I. Izmeneniia kozhi i slizistoi obolochki rta pri gastroenterologicheskikh zabolovaniiax. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2016; 5: 23–7 (in Russian).]
25. Трухан Л.Ю., Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при болезнях органов пищеварения. Dental Tribune. 2013; 5: 7.  
[Trukhan L.Iu., Tarasova L.V., Trukhan D.I. Izmeneniia so storony organov i tkanei polosti rta pri bolezniakh organov pishchevareniiia. Dental Tribune. 2013; 5: 7 (in Russian).]
26. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стomatологические проблемы гастроэнтерологических пациентов. Dental Tribune Russia. 2015; 2: 12.  
[Trukhan L.Iu., Trukhan D.I. Stomatologicheskie problemy gastroenterologicheskikh patsientov. Dental Tribune Russia. 2015; 2: 12 (in Russian).]
27. Dye BA, Kruszon-Moran D, McQuillan G. The relationship between periodontal disease attributes and Helicobacter pylori infection among adults in the United States. Am J Public Health 2002; 92: 1809–15. DOI: 10.2105/ajph.92.11.1809
28. Арутюнов С.Д. Заболевания пародонта и «системные болезни»: известное прошлое, многообещающее будущее. Пародонтология. 2009; 1: 3–6.  
[Арутюнов С.Д. Заболевания пародонта и «системные болезни»: известное прошлое, многообещающее будущее. Пародонтология. 2009; 1: 3–6 (in Russian).]
29. Butt AK, Khan AA, Khan AA et al. Correlation of Helicobacter pylori in dental plaque and gastric mucosa of dyspeptic patients. J Pak Med Assoc 2002; 52: 196–200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12174490/>
30. Mattana CM, Vega AE, Flores G et al. Isolation of Helicobacter pylori from dental plaque. Rev Argent Microbiol 1998; 30: 93–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9744036/>
31. Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Лебедев О.И., Трухан Л.Ю. Изменения кожи, слизистой полости рта и органа зрения при заболеваниях гепатобилиарной системы и поджелудочной железы. Справочник поликлинического врача. 2018; 2: 17–23.  
[Trukhan D.I., Sulimov A.F., Lebedev O.I., Trukhan L.Iu. Izmeneniia kozhi, slizistoi polosti rta i organa zreniia pri zabolovaniiax gepatobiliarnoi sistemy i podzheludochnoi zhelezy. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2018; 2: 17–23 (in Russian).]
32. Трухан Д.И., Лебедев О.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Изменение органа зрения, кожи и слизистых оболочек при заболеваниях кишечника. Терапия. 2018; 2 (20): 34–40.  
[Trukhan D.I., Lebedev O.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Iu. Izmenenie organa zreniia, kozhi i slizistyykh obolochek pri zabolovaniiax kishchelnika. Terapiia. 2018; 2 (20): 34–40 (in Russian).]
33. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензин превращающего фермента. Системные гипертензии. 2014; 1: 73–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21437279>  
[Trukhan D.I., Tarasova L.V. Optimizatsiia lekarstvennoi terapii ishemicheskoi bolezni serdtsa i arterial'noi gipertenzii: vybor ingibitora angiotenzin prevrashchaiushchego fermenta. Sistemnyye gipertenzii. 2014; 1: 73–7. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=21437279> (in Russian).]
34. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Возможности комплексных биорегуляционных препаратов в стоматологической практике у коморбидных пациентов и при наличии побочных эффектов лекарственной терапии. Dental Tribune Russia. 2016; 5–6: 19–20.  
[Trukhan L.Iu., Trukhan D.I. Vozmozhnosti kompleksnykh bioregulyatsionnykh preparatov v stomatologicheskoi praktike u komorbidnykh patsientov i pri nalichii pobochnykh effektov lekarstvennoi terapii. Dental Tribune Russia. 2016; 5–6: 19–20 (in Russian).]

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Трухан Дмитрий Иванович** – д-р мед. наук, доцент, проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Омский ГМУ». E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Dmitry I. Trukhan** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1597-1876

**Трухан Лариса Юрьевна** – канд. мед. наук, врач-стоматолог. E-mail: larissa\_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

**Larisa Yu. Trukhan** – Cand. Sci. (Med.), Dentist. E-mail: larissa\_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4721-6605

**Иванова Дарья Сергеевна** – канд. мед. наук, доцент каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Омский ГМУ». E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID 0000-0002-4145-7969

**Darja S. Ivanova** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Omsk State Medical University. E-mail: darja.ordinator@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4145-7969

*Статья поступила в редакцию / The article received: 24.03.2021*

*Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2021*

# Поражение слизистой полости рта при заболеваниях системы крови

И.К. Луцкая, В.С. Камышников

Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь  
lutskaja@mail.ru

## Аннотация

В полости рта проявляются многие заболевания внутренних органов и систем. Выраженными изменениями слизистой оболочки полости рта характеризуются пациенты с патологией крови. Одним из распространенных симптомов является повышенная кровоточивость, легкая ранимость, нарушение эпителизации слизистой оболочки. Многообразие клинических проявлений зависит от тяжести течения основного заболевания. Усложняет диагностику присоединение вторичной инфекции (грибковой, герпетической). Такие пациенты нуждаются в комплексном врачебном и лабораторном обследовании. Данные анализов крови и других сред организма позволяют уточнить диагноз общего заболевания и проводить адекватное местное лечение у стоматолога.

**Ключевые слова:** поражение слизистой оболочки полости рта, заболевания крови.

**Для цитирования:** Луцкая И.К., Камышников В.С. Поражение слизистой полости рта при заболеваниях системы крови. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 18–25. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00045

## Oral mucosal lesions in patients with blood disorders

Irina K. Lutskaya, Vladimir S. Kamyshnikov

Belarusian medical academy of postgraduate education, Minsk, Belarus  
lutskaja@mail.ru

## Abstract

Signs of many diseases of body organs and systems are manifested in the oral cavity. Patients with blood disorders are characterized by prominent oral mucosal alterations. One of the most common symptoms includes increased mucosal bleeding, as well as vulnerability and impaired epithelialization of the oral mucosa. The clinical manifestations spectrum depends on the underlying disease severity. Secondary (fungal, herpes virus) infections complicate the diagnosis. Such patients require comprehensive physical and laboratory examination. Blood tests, as well as laboratory tests on other bodily fluids allow dentists to clarify the systemic disease diagnosis, and to provide proper topical treatment.

**Key words:** oral mucosal lesion, blood disorders.

**For citation:** Lutskaya I.K., Kamyshnikov V.S. Oral mucosal lesions in patients with blood disorders. Clinical review for general practice. 2021; 3: 18–25. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00045

В практической деятельности врачей-стоматологов и терапевтов первичного звена нередко встречаются поражения слизистой оболочки полости рта (СОПР), диагностика которых затруднена по причине многочисленности этиологических факторов и разнообразия клинических проявлений [1, 2].

Стоматиты классифицируются в зависимости от этиотропного фактора (травматические, бактериальные, грибковые, вирусные и т.д.), локализации (глосситы, хейлиты, болезни кожи), ведущих симптомов (пузырные и пузырьковые, гиперкератозы, новообразования) [3, 4].

К группе заболеваний, локализующихся только на СОПР, относятся травматические повреждения, язвенно-некротический стоматит Венсана.

В ряде случаев ограничено на слизистой оболочке могут проявляться признаки общих нарушений или последствий их лечения (хронический рецидивирующий герпетический стоматит, грибковые поражения, мукозит при химиотерапии) [5, 6].

Самостоятельную группу представляют проявления в полости рта кожных болезней (плоский лишай, многоформная эритема, пузырчатка).

Еще одна группа объединяет пациентов, у которых элементы поражения в полости рта являются следствием патологических процессов в организме, не будучи обязательными или специфичными симптомами основного заболевания [7, 8]. Это проявления на слизистой оболочке заболеваний желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистых заболеваний, аллергических реакций, неврогенных и эндокринных расстройств (глоссит, глоссодиния, пузырьный синдром).

Возможны также изменения СОПР при системных заболеваниях инфекционной и неинфекционной природы, серьезно нарушающих гомеостаз (детские инфекции, лучевая болезнь, инфаркт миокарда, заболевания крови, туберкулез) [1, 6].

В диагностике основного заболевания широко используют лабораторные исследования крови и других сред организма [7, 8].

В настоящей работе приводятся проявления заболеваний органов полости рта при патологии крови, знание которых способствует своевременной диагностике и рациональному лечению пациентов.

Анемия – патологическое состояние, характеризующееся снижением общего количества гемоглобина в циркулирующей крови вследствие нарушения образования эритроцитов и (или) их повышенной утилизации. Падение уровня гемоглобина в большинстве случаев (но не всегда) сопровождается снижением количества эритроцитов.

Клинические проявления анемии зависят от степени ее выраженности, времени, на протяжении которого она развивалась, адаптационных возможностей организма, от возраста, пола, общего состояния пациента и наличия других заболеваний. Часто страдающие анемией жалуются на общую слабость, недомогание, головную боль и головокружение, нарушение памяти, сниженную работоспособность. Самым частым и легко обнаруживаемым признаком анемии является бледность кожных покровов (рис. 1).

Железодефицитная анемия – самая частая форма малокровия. Она, как правило, бывает вторичного происхождения, сопровождается различными физиологические и патологические состояния.

Весьма характерны изменения со стороны языка и слизистой ротовой полости. У больных отмечается снижение вкусовых ощущений, покалывание, жжение и чувство распирания в языке, особенно его кончике. При осмотре видны атрофические изменения слизистой языка, иногда трещины на кончике и по краям, в более тяжелых случаях возникают участки покраснения неправильной формы («географический язык») и афты. Атрофический процесс захватывает также слизистую губ и других отделов ротовой полости. Появляются трещины на красной кайме и заеды в углах рта (рис. 2). Слизистая оболочка сухая, наблюдаются изменения со стороны зубов: быстрое кариозное разрушение на фоне плохой гигиены полости рта (рис. 3).

В распознавании железодефицитной анемии решающая роль принадлежит лабораторному исследованию периферической крови (прежде всего на предмет выявления нарушений в обмене железа), а в некоторых случаях и костного мозга.

Традиционными клинико-биохимическими тестами при лабораторной диагностике железодефицитной анемии являются определение уровня гемоглобина, гематокрита и количество эритроцитов крови. При использовании гематологических автоанализаторов представляется возможным установление других показателей, имеющих диагностическую значимость при железодефицитной анемии, таких как: MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците), MCHC (средняя концентрация гемоглобина в эритроците), MCV (средний объем эритроцита), RDW (ширина распределения эритроцитов по объему). Среди биохимических показателей решающее значение в диагностике железодефицитных анемий имеют концентрация сыворо-

Рис. 1. Бледность кожных покровов.

Fig. 1. Skin pallor.



Рис. 2. Заеды в углах губ.

Fig. 2. Angular cheilitis.



точного ферритина, уровень сывороточного железа, общая железосвязывающая и латентная железосвязывающая способность сыворотки, насыщение трансферина железом. Результаты лабораторных анализов оценивает врач-гематолог.

Анемия, вызванная дефицитом витамина  $B_{12}$  и фолиевой кислоты, является весьма редкой формой малокровия. Это состояние представляет собой самостоятельное заболевание (анемия Аддисона–Бирмера), при котором снижается усвоение витамина  $B_{12}$ , чаще всего вследствие нарушения секреции гастромукопротеина на почве атрофического гастрита.

Пациенты жалуются на снижение аппетита, отвращение к некоторым пищевым продуктам (например, к мясу, хлебу). У некоторых из них задолго до развития анемии появляются чувство жжения и боль в языке. Аналогичное ощущение иногда бывает со стороны слизистой оболочки десен, губ, прямой кишки. При обследовании

Рис. 3. Кариозные поражения зубов.  
Fig. 3. Teeth with carious lesions.



Рис. 4. Воспалительные изменения языка.  
Fig. 4. Changes in the tongue caused by inflammation.



Рис. 5. Некротические изменения слизистой оболочки твердого нёба.  
Fig. 5. Mucosal necrosis on the hard palate.



у большинства больных обнаруживаются воспалительно-атрофические изменения слизистой оболочки языка в виде ярко-красных полос или пятен (рис. 4). Вследствие атрофии нитевидных сосочков язык имеет лакированный вид. В более тяжелых случаях одновременно вся поверхность и края языка покрыты участками воспаления ярко-красного цвета (глоссит Гунтера–Миллера). Описаны изъязвления языка. Аналогичные, но менее выраженные явления атрофических и воспалительных изменений наблюдаются на слизистой оболочке ротовой полости, горла и глотки.

**Картинка периферической крови.** Количество эритроцитов в некоторых случаях снижается до  $0,5-0,2 \times 10^{12}/л$ : в меньшей степени уменьшается содержание гемоглобина, так что цветовой показатель всегда превышает единицу, достигая иногда 1,4–1,6. Концентрация гемоглобина в эритроците возрастает. Появляются большие эритроциты, насыщенные гемоглобином, – макроциты и мегалоциты.

**Эритроцитозы.** Изменение показателей красной крови (увеличение количества эритроцитов, гематокрита, рост уровня гемоглобина) часто встречается в клинической практике врачей различных специальностей. Эти сдвиги характерны как для эритремии (полицитемия, болезнь Вакеза), так и для разновидностей вторичного эритроцитоза.

Общими являются жалобы больных на повышенную утомляемость, снижение работоспособности, тяжесть в голове и мучительную головную боль. Характерна также боль в области сердца, в костях и суставах. Типичен внешний облик больных: красно-цианотическая окраска кожи и видимых слизистых. Особенно отчетливо изменена окраска щек, кончиков ушей, губ и ладоней, конъюнктивы, языка, мягкого нёба. Сосуды склер обычно инъецированы (симптом «кроличьих глаз»).

**Иммуноаллергический агранулоцитоз** развивается вследствие индивидуальной гиперсенсibilизации к лекарственным веществам, химическим соединениям.

Клиника иммуноаллергического агранулоцитоза протекает остро или подостро, хотя и наблюдаются хронические случаи. Заболевание развивается у людей среднего возраста, чаще у женщин. После приема лекарства, к которому организм сенсibilизирован, появляется лихорадка с ознобом, в редких случаях крапивница, отек типа Квинке. Одновременно развивается резкая гранулоцитопения вплоть до полного отсутствия нейтрофилов. Результатом является падение защитных сил организма. У больных возникают некрозы и язвы на слизистой оболочке губ, ротовой полости, десен, миндалин, глотки (рис. 5). Нередко к некротическим изменениям присоединяется грибковая инфекция. Наблюдается местное увеличение периферических лимфатических узлов, особенно шейных, связанное с язвенно-некротическим процессом.

**Тромбоцитопения** является одной из наиболее частых форм геморрагического диатеза.

К основным клиническим симптомам тромбоцитопении любого генеза относятся кровотечения из слизистых оболочек и петехии. Наиболее характерными для тромбоцитопении являются обильные и длительные менструации, профузные кровотечения из десен, носа.

Опасные для жизни кровотечения наблюдаются после мелких операций, например экстракции зуба. Особенностью кожных геморрагий при тромбоцитопенических состояниях является их возникновение преимущественно без всяких видимых причин, мелкоочаговый характер, образование небольших синяков. Цвет их изменяется в зависимости от давности появления, т.е. пурпурно-красная окраска свежих экхимозов постепенно сменяется голубой, зеленоватой, желтой.

В анализах крови для всех видов тромбоцитопении характерно резкое снижение количества тромбоцитов (менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ ). Кровоточивость развивается, как правило, при уменьшении числа тромбоцитов до  $30 \times 10^9/\text{л}$ .

Лабораторная диагностика позволяет уточнить патологию свертывания крови. Удлинение активированного частичного тромбопластинового времени свидетельствует о дефиците одного из плазменных факторов. Протромбиновый тест может характеризоваться протромбиновым временем (в секундах), протромбиновым индексом (в процентах). Тромбиновое время характеризует образование фибринового сгустка из фибриногена. Лечение заболеваний крови осуществляет врач-гематолог. Стоматолог назначает местные воздействия, направленные на предупреждение вторичного инфицирования, уменьшения кровоточивости и воспалительной реакции, улучшения эпителизации и регенерации СОПР, обучает больного индивидуальной гигиене полости рта.

**Лейкозы** – характеризуются изменением (обычно прогрессирующим увеличением) количества лейкоцитов в крови, отклонением от нормы их морфологических и физиологических свойств. В молодом возрасте чаще наблюдаются острые, а в старших – хронические лейкозы. Этиологическим фактором может служить мутационное воздействие физических, химических и прочих факторов на клетки крови. Рассматривается также вирусная природа заболевания.

Начало болезни характеризуется общими симптомами: слабость, плохое самочувствие, повышенная температура, боль в горле. Характерны симптомы со стороны слизистой полости рта: геморрагии, язвенно-некротические поражения, гиперплазия и инфильтрация. Слизистая оболочка десны отечна, гиперемирована, легко кровоточит. Присоединяется некроз с образованием болезненных язв. Кровоточивость и язвенно-некротические процессы появляются на языке и других участках полости рта (рис. 6).

Язва при остром лейкозе начинается как небольшой участок некроза, окруженного венчиком синюшного цвета на фоне бледной слизистой оболочки. Некроз бурно распространяется и вскоре вокруг зубов или на других участках образуются язвы с грязно-серым налетом,

Рис. 6. Некротический налет в области дна полости рта.  
Fig. 6. Necrotic plaque on the mouth floor.



Рис. 7. Обильный творожистый налет при кандидозном стоматите.  
Fig. 7. Abundant cheesy plaque associated with candidal stomatitis.



отличающимся неприятным гнилостным запахом. Болезненные язвы распространяются вдоль зубов на преддверие полости рта, подъязычную область, нёбо, а также на подлежащие ткани. Травма, особенно удаление зуба, приводит к сильному кровотечению, а затем образованию глубокой язвы.

При остром лейкозе часто возникает инфильтрация соединительной ткани десен миелоидными клетками, в результате десны выглядят набухшими, покрывая до 2/3 коронки зуба. Возможна также гиперплазия десен.

В отличие от гипертрофического гингивита, попытка хирургического иссечения гиперплазированных участков или инфильтратов сразу вызывает кровотечение, а затем образование язвы.

Диагноз лейкоза подтверждается анализом крови. Отмечается увеличение числа лейкоцитов при лейкомиической или снижение – при алейкемической форме. Формула крови изменяется в пользу старых и незрелых клеток (так называемый «лейкемический провал»).

При хронических лейкозах характерным симптомом также является геморрагия десны на фоне синюшной или бледной отечной слизистой оболочки, сочетающаяся с кровотечениями из других участков полости рта, носа при отсутствии воспаления. При лимфолейкозах часто наблюдается увеличение лимфатических узлов, а также образование ограниченных опухолевидных узлов или инфильтратов на слизистой оболочке щек, языке, небных дужках. Инфильтрированные десны увеличиваются в размере настолько, что покрывают всю коронку зуба. Язвенно-некротические процессы бывают реже при хронических лейкозах, чем при острых. Удаление зуба приводит к тяжелому кровотечению.

Для картины крови характерен значительный лейкоцитоз (до  $100,0 \times 10^9/\text{л}$ ). В крови обнаруживаются предшественники обычных лейкоцитов – миелоциты, промиелоциты и миелобласты. Эта реакция носит название нейтрофильного сдвига влево. Выраженный лимфоцитоз характерен для хронического лимфолейкоза (уровень лимфоцитов более  $5 \times 10^9/\text{л}$ ).

Диагностика при гемобластозах включает в себя целый комплекс современных лабораторных методов исследования, многие из которых выполняются только в условиях специализированных стационаров.

### Осложнения при химиотерапии заболеваний крови

Клинические наблюдения и научные исследования показали, что проведение химиотерапии у пациентов с патологией крови и злокачественными новообразованиями вызывает различные осложнения в полости рта. Противоопухолевые средства угнетают общую реактивность организма, оказывают эффект метаболического воздействия на рост, созревание и замену клеток СОПР, воздействуя на ДНК, РНК и синтез белков. К таким препаратам относятся адриамицин, метотрексат, таксол и другие. На фоне снижения местных защитных механизмов, ослабления лейкоцитарной защиты, локального расстройства кровообращения, СОПР становится чувствительной к токсическим воздействиям противоопухолевых средств, банальной микрофлоре и другим повреждающим воздействиям.

У пациентов с лейкозом вероятность осложнений в полости рта достигает 50%, с лимфомой – 33%, с раком или саркомой – 12%. При этом основная клиническая проблема связана с воспалением СОПР, нарушением ее целостности, что открывает возможность проникновения условно-патогенных и патогенных микроорганиз-

мов, а также их дальнейшего системного распространения. Бактериальные, грибковые, вирусные и смешанной этиологии поражения в полости рта могут приводить к болезненности, ограничению приема пищи, ухудшению общего состояния организма, прерыванию химиотерапии и удлинению сроков госпитализации (рис. 7). У пациентов, страдающих от нейтропении, инфекции в ротовой полости в 25–54% случаев вызывают сепсис. В зависимости от клинических проявлений назначаются антибактериальные, противогрибковые и противовирусные средства общего действия. Однако, несмотря на активную общую терапию, в полости рта регистрируются существенные клинические проявления в виде элементов поражения: от помутнения до нарушения целостности слизистой оболочки.

Уровень гигиены у данной группы пациентов свидетельствует о неудовлетворительном уходе за полостью рта. Большое количество налета отмечается во всех возрастных группах. Существенно ухудшается уровень гигиены в процессе химиотерапевтического лечения, что связано с отказом от чистки зубов в этот период вследствие болезненных эрозий и язв в полости рта. Кроме того, увеличению количества налета способствует повышенное слущивание эпителия, наличие грибковой и смешанной флоры (рис. 8). У большинства пациентов отмечается кровоточивость десен, которая в ряде случаев наблюдается даже на фоне резкой бледности десны и всей СОПР.

Субъективные ощущения, такие как чувство жжения, утолщения слизистой оболочки, изменение вкусовых восприятий, дискомфорт в полости рта и болезненность у большинства лиц появляется на 3–5-е сутки после применения химиотерапевтических препаратов. После введения метотрексата отек слизистой оболочки отмечается во всех случаях, часто присоединяется помутнение эпителия. Нередко в полости рта наблюдается яркая гиперемия. Такие элементы поражения, как налеты, могут встречаться самостоятельно либо сопровождать эрозии. На фоне комплексного применения местных препаратов они пигментируются (рис. 9). Элементы поражения в виде одиночных эрозий на слизистой оболочке регистрируются чаще, чем множественные сливающиеся эрозии. В большинстве случаев встречаются 3–4 элемента, поражающие определенные зоны слизистой оболочки. Значительно реже в полости рта появляются длительно незаживающие язвы, после эпителизации которых остаются рубцы.

В тех случаях, когда воспалительные процессы локализованы, они не препятствуют гигиеническому уходу за полостью рта и не оказывают существенного влияния на общее состояние пациентов. Клиническое выздоровление наступает на 6–9-е сутки.

Множественные поражения слизистой оболочки, характеризующиеся нарушением целостности эпителия, вызывают резкую болезненность в полости рта, невозможность открывания рта, приема пищи, ухудшение общего состояния (рис. 10). Такой статус может удерживаться 20–27 сут, и в отдельных случаях требуется

Рис. 8. Кровоточивость десен на фоне обильного зубного налета.  
Fig. 8. Gingival bleeding associated with abundant deposits of dental plaque.



Рис. 9. Пигментированные некротические пленки и зубы.  
Fig. 9. Pigmented necrotic biofilms and teeth.



отмена дальнейшего введения химиотерапевтических препаратов вплоть до нормализации состояния слизистой полости рта.

В целях установления метаболических факторов риска возникновения вызываемых химиотерапией осложнений важно на предварительном этапе клинико-лабораторного исследования производить базовую оценку состояния здоровья пациента, для чего рекомендуется использование комплекса лабораторных

Рис. 10. Эрозия слизистой оболочки значительных размеров.  
Fig. 10. Large-sized oral mucosal erosion.



тестов, включающего в себя определение общего белка, альбумина, мочевины, мочевой кислоты, активности аспартат- и аланинаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы, содержания глюкозы, билирубина (общего, конъюгированного), холестерина,  $\alpha$ -холестерола, натрия, калия, железа, общей железосвязывающей способности сыворотки, содержания лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина, СОЭ и т.д. Лабораторные исследования назначает гематолог или врач лабораторной диагностики.

Выявление изменений отдельных показателей от возрастной нормы может служить «сигналом» неблагополучия в организме.

### Лучевые поражения

Лучевые поражения в полости рта могут развиваться в результате воздействия ионизирующей радиации на организм, и тогда они рассматриваются как проявления симптомов лучевой болезни. Травматические повреждения обнаруживаются на слизистой оболочке при лечении опухолей методами локального облучения (внутриканевого, дистанционного, короткофокусного). Выраженность клинической картины зависит не только от суммарной дозы и вида излучения, но и состояния органов полости рта до воздействия.

Обследование населения, проживающего на территориях, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС, обнаружило неспецифические изменения в полости рта, которые встречались достоверно чаще, чем у лиц, живущих в «чистых» зонах. Причем у детей эти различия выражены значительно, чем у взрослых. Элементы поражения представлены бледностью слизистой, мелкими кровоизлияниями (петехии, геморрагии), поверхностными эрозиями, а также десквамативным глосситом. Изменения красной каймы губ характеризуются сухостью, шелушением, трещинами, заедами. Нередко страдают слюнные железы, что приводит к гипосаливации, сухости в полости рта, субъективному ощущению дискомфорта

<i>Тактика врача-стоматолога при обнаружении элементов поражения слизистой оболочки</i> <i>Dentist's tactics when detecting elements of mucosal lesion</i>	
Возможные ситуации	Тактика стоматолога
Локальные проявления при наличии местного этиологического фактора	• Диагностика и лечение у стоматолога
	• Возможны дополнительные исследования
	• Терапия, как правило, местная
Локальные проявления при наличии общей причины	• Диагностика и лечение у стоматолога после дополнительных исследований и консультации у специалиста
	• Терапия местная, возможна общая
Локальные поражения на фоне общих заболеваний	• Осмотр стоматолога
	• Окончательный диагноз выставляет врач, специализирующийся в области данного заболевания (гематолог, дерматовенеролог, аллерголог и т.д.)
	• Лечение у специалиста по профилю патологии – общее (этиотропное, патогенетическое), у стоматолога – местное, чаще симптоматическое

и объективному проявлению элементов поражения, характерных для механической травмы. Обнаруживается увеличение подчелюстных и шейных лимфатических узлов, которые бывают плотными, болезненными при пальпации.

Общие симптомы в виде астении, скрытой депрессии, изменения картины крови, снижения резистентности организма могут быть выражены в большей или меньшей степени или вовсе отсутствовать.

Высокие дозы радиации вызывают существенные сдвиги в картине крови (лейкопения ниже  $4,0 \times 10^9/\text{л}$ ). Характерен нейтрофильный сдвиг вправо – значительное количество нейтрофилов с повышенной сегментированностью ядер. Уменьшение нейтрофилов называется лейкопенической реакцией. Развитие иммунодефицита приводит к тяжелым поражениям СОПР. Они характеризуются кровоточивостью, гиперпластическими и язвенно-некротическими процессами, которые осложняются грибковой и герпетической инфекцией, резистентной к обычному лечению и требуют сочетанной (общей и местной) терапии. В остром периоде заболевания хирургические и любые другие манипуляции, способные травмировать мягкие ткани, противопоказаны.

Согласно существующим представлениям, основой поражающего влияния лучевого воздействия на органы и ткани является активация процессов свободно-радикального окисления, вызываемая уменьшением антиокислительной (антирадикальной) активности.

С этих позиций целесообразно применить с профилактической целью (местно или системно) антиоксидантные средства, основанием к использованию которых может быть установление дисбаланса между содержанием антиоксидантов и продуктов свободнорадикального окисления липидов (в сторону преобладания последних).

Стоматолог осуществляет симптоматическое лечение, обучает пациента рациональной гигиене полости рта.

### Заключение

Стоматолог должен четко представлять признаки заболеваний, создающих угрозу жизни больного, чтобы выставить предположительный диагноз и своевременно направить пациента к специалисту: гематологу – при патологии крови; онкологу – при малигнизации опухоли или язвы, дерматологу – при кожных заболеваниях.

В ряде случаев пациенты, обратившиеся к стоматологу, являются потенциальным источником заразных болезней: СПИД, сифилис, туберкулез. В этих случаях стоматолог обязан направить больного в специализированное учреждение для уточнения диагноза и последующего лечения.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

### Литература / References

1. Борк К., Бургдорф В., Хедде Н. Болезни слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика и лечение. Атлас и руководство. Пер. с нем. Под ред. В.П. Адашкевича, И.К. Луцкой. М.: Мед. лит., 2011.  
[Bork K., Burgdorf V., Khede N. *Bolezni slizistoi obolochki polosti rta i губ. Klinika, diagnostika i lechenie. Atlas i rukovodstvo. Per. s nem.*
2. Луцкая И.К. Заболевания слизистой оболочки полости рта. 2-е изд. М.: Мед. лит., 2014.  
[Lutskaya I.K. *Zabolevaniia slizistoi obolochki polosti rta. 2nd ed. Moscow: Med. lit., 2014 (in Russian).*]

3. Борис С.П., Попруженко Т.В., Красько О.В. Факторы риска развития химиотерапевтического орального мукозита у детей и подростков, связанные с особенностями организма пациентов и основного заболевания. Современная стоматология. 2016; 4: 66–70.  
[Boris S.P., Popruzhenko T.V., Kras'ko O.V. Faktory riska razvitiia khimioterapevticheskogo oral'nogo mukozita u detei i podrostkov, svyazannye s osobennostiami organizma patsientov i osnovnogo zabolevaniia. Sovremennaiia stomatologiia. 2016; 4: 66–70 (in Russian).]
4. Коваль Н.И., Несин А.Ф., Коваль Е.А. Заболевания губ. Клиническая картина. Диагностика. Дифференциальная диагностика. Лечение. Профилактика: учеб. пособие. Под ред. А.В. Борисенко. Киев: ВСИ «Медицина», 2013.  
[Koval' N.I., Nesin A.F., Koval' E.A. Zabolevaniia губ. Klinicheskaia kartina. Diagnostika. Differentsial'naia diagnostika. Lechenie. Profilaktika: ucheb. posobie. Ed. A.V. Borisenko. Kiev: VSI Meditsina, 2013 (in Russian).]
5. Любимова Л.С., Акопян О.Г., Банченко Г.В., Савченко В.Г. Влияние полихимиотерапии на слизистую оболочку полости рта больных острыми миелобластными лейкозами. Стоматология. 2000; 3: 18–22.  
[Liubimova L.S., Akopian O.G., Banchenko G.V., Savchenko V.G. Vliianie polikhimioterapii na slizistuiu obolochku polosti rta bol'nykh ostrymi mieloblastnymi leukozami. Stomatologiia. 2000; 3: 18–22 (in Russian).]
6. Ayers KM, Colquhoun AN. Leukemia in children. Part 1: Orofacial complications and side-effects of treatment. Dent J 2000; 96 (424): 60–5.
7. Камышников В.С. О чем говорят медицинские анализы. Минск: Беларуская навука, 1997.  
[Kamyshnikov V.S. O chem govoriat meditsinskie analizy. Minsk: Belaruskaiia navuka, 1997 (in Russian).]
8. Луцкая И.К. Диагностический справочник стоматолога. 2-е изд. М.: Мед. лит, 2010.  
[Lutskaia I.K. Diagnosticheskii spravochnik stomatologa. 2nd ed. Moscow: Med. lit, 2010 (in Russian).]

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Луцкая Ирина Константиновна** – д-р мед. наук, проф., проф. каф. терапевтической стоматологии, Белорусская медицинская академия последипломного образования (БелМАПО). E-mail: lutskaia@mail.ru

**Irina K. Lutskaia** – D. Sci. (Med.), Prof., Belarusian medical academy of postgraduate education. E-mail: lutskaia@mail.ru

**Камышников Владимир Семенович** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической лабораторной диагностики, Белорусская медицинская академия последипломного образования (БелМАПО)

**Vladimir S. Kamyshnikov** – D. Sci. (Med.), Prof., Belarusian medical academy of postgraduate education

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021

# Медикаментозная кардиоверсия пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста на догоспитальном этапе

А.В. Сыров

ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия  
syrtan2002\_1@yahoo.com

## Аннотация

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма, требующим лечения и связанным с увеличением частоты случаев госпитализации и летальных исходов. При выборе тактики восстановления и сохранения синусового ритма у большинства пациентов с пароксизмом ФП без выраженного органического поражения сердца препаратом выбора является пропafenон, обладающий высоким уровнем безопасности и эффективности. Применение препарата в рамках тактики «таблетки в кармане» самим пациентом, внутривенно в условиях дневного стационара амбулаторного лечебного учреждения или врачами скорой медицинской помощи позволяет купировать пароксизм ФП у большинства пациентов на догоспитальном этапе. Пропафенон также является препаратом выбора для восстановления синусового ритма в стационарных условиях и для длительной плановой антиаритмической терапии у широкого круга пациентов с ФП.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, медикаментозная кардиоверсия, антиаритмическая терапия, пропafenон.

**Для цитирования:** Сыров А.В. Медикаментозная кардиоверсия пароксизмальной фибрилляции предсердий у больных пожилого и старческого возраста на догоспитальном этапе. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 26–32. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00046

## Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation paroxysm in elderly and senile patients at prehospital stage

Andrei V. Syrov

Moscow Consultative and Diagnostic Center №6, Moscow, Russia;  
People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia  
syrtan2002\_1@yahoo.com

## Abstract

Atrial fibrillation (AF) is the most common heart rhythm disorder requiring treatment and is associated with an increased rate of hospitalization and death. When choosing the tactics of restoring and maintaining sinus rhythm in most patients with AF paroxysm without pronounced organic heart damage, the drug of choice is propafenone, which has a high level of safety and efficacy. The use of the drug within the framework of a «pill in a pocket» by the patient himself, intravenously in a day hospital of an outpatient medical institution or by an ambulance team allows stopping AF paroxysm in most patients at the prehospital stage. Propafenone is also the drug of choice for inpatient sinus rhythm restoration and for long-term antiarrhythmic therapy in a wide range of patients with AF.

**Key words:** atrial fibrillation, pharmacological cardioversion, antiarrhythmic therapy, propafenone.

**For citation:** Syrov A.V. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation paroxysm in elderly and senile patients at prehospital stage. Clinical review for general practice. 2021; 3: 26–32. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00046

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенным нарушением сердечного ритма, требующим лечения и связанным с увеличением частоты случаев госпитализации и летальных исходов. Частота аритмии напрямую зависит от возраста и составляет в популяции 1–2%, достигая 12% в возрасте 75 лет и старше [1, 2]. ФП приводит к увеличению риска развития инсульта в 5 раз, и этот риск увеличивается с возрастом. Риск развития сердечной недостаточности увеличивается в 3 раза, деменции и летальности в 2 раза [3]. Высокая частота у пациентов пожилого и старческого возраста и высокий риск осложнений

определяет чрезвычайную актуальность проблемы лечения ФП. В большинстве случаев купирование пароксизмов ФП осуществляется на догоспитальном этапе бригадой скорой помощи, врачом амбулаторного лечебного учреждения или самостоятельно пациентом в рамках тактики «таблетки в кармане».

Одним из ключевых вопросов лечения ФП является выбор тактики лечения, проведение антиаритмической или пульсурежающей терапии. Аритмия имеет тенденцию к прогрессированию от пароксизмальной формы к персистирующей, для восстановления которой требуется медикаментозная или электрическая кардиовер-

сия, длительно персистирующей (длящейся более года) и постоянной форме. ФП считается постоянной, если восстановление синусового ритма невозможно или нецелесообразно [1, 2]. В первую очередь при пароксизме ФП врач должен принять решение о целесообразности восстановления синусового ритма, с учетом вероятности дальнейшего его сохранения, и при положительном решении выбрать метод восстановления синусового ритма.

### Принятие решения о восстановлении синусового ритма

При принятии решения о прерывании пароксизма ФП врач должен руководствоваться следующими соображениями:

- наличием осложнений, связанных с пароксизмом ФП;
- безопасностью применяемого антиаритмического препарата;
- вероятностью удержания синусового ритма после восстановления;
- переносимостью аритмии пациентом.

Если при пароксизме ФП развиваются угрожающие жизни пациента осложнения – острый коронарный синдром, острая сердечная недостаточность, очаговая неврологическая симптоматика, клинически значимая гипотония (артериальное давление ниже 90/60 мм рт. ст.), необходима экстренная госпитализация и восстановление синусового ритма электрической кардиоверсией.

Действующие европейские и российские рекомендации предлагают применять индекс EHRA (табл. 1) для определения тактики лечения на основании переносимости аритмии [1, 2]. При удовлетворительном самочувствии (I–II классы EHRA) может быть предпочтительным сохранение ФП и проведение пульсурежающей терапии. Имеются данные, что у пациентов в возрасте старше 65 лет тактика удержания синусового ритма не имеет преимуществ перед сохранением ФП с проведением пульсурежающей терапии [4–9]. Однако в последние годы появляются новые данные, подтверждающие преимущество восстановления и сохранения синусового ритма у разных групп больных, в частности в возрасте старше 65 лет [10, 11]. При принятии решения о купировании пароксизма ФП могут помочь критерии, представленные в табл. 2, основанные на целом ряде исследований [12–17].

### Медикаментозная кардиоверсия

Всех пациентов с пароксизмами ФП мы должны разделить на 2 группы: с выраженным органическим поражением сердца (ВОПС) и без. К ВОПС, применительно к ФП, мы должны отнести: нестабильное течение ишемической болезни сердца (ИБС), выраженное снижение систолической функции левого желудочка (фракция выброса <40%) и декомпенсация хронической сердечной недостаточности, выраженную гипертрофию левого желудочка (>14 мм), перенесенный ин-

Таблица 1. Индекс для оценки симптомов, связанных с ФП (EHRA) [1, 2]  
Table 1. Index for evaluation of symptoms associated with atrial fibrillation (EHRA) [1, 2]

Класс EHRA	Проявления
I	Симптомов нет
II	Легкие симптомы, не нарушающие повседневной активности
III	Выраженные симптомы, ограничивающие повседневную активность
IV	Тяжелая симптоматика, нормальная повседневная активность невозможна

Таблица 2. Критерии для принятия решения о тактике лечения ФП [18]  
Table 2. Criteria for deciding on the AF treatment tactics [18]

Контроль частоты лучше	Контроль ритма лучше
Персистирующая ФП (пароксизмы более 7 дней)	Пароксизмальная форма (пароксизмы не более 7 дней)
Симптоматика менее выражена	Симптоматика более выражена
Возраст ≥65 лет	Возраст <65 лет
Артериальная гипертония	Нет
Нет сердечной недостаточности	Сердечная недостаточность на фоне ФП
Неэффективность антиаритмических препаратов	Нет
Предпочтение пациента	

фаркт миокарда. При ВОПС восстановление синусового ритма, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, может быть не целесообразно. Если пароксизм ФП протекает без существенных осложнений, целесообразно решать вопрос о сохранении аритмии и проведении пульсурежающей терапии. У пациентов с осложненным течением ФП необходима экстренная госпитализация и восстановление синусового ритма не медикаментозной, а электрической кардиоверсией.

У пациентов с ВОПС применять препараты IC класса нельзя, и в арсенале врача фактически остаются только β-адреноблокаторы и амиодарон [1, 2, 19]. Кроме того, противопоказаниями к применению пропafenона, характерными для всех антиаритмических препаратов (ААП), являются: брадикардия <50 в 1 мин, синоатриальная (СА) и атриовентрикулярная (АВ) блокады 2–3-й степени, синдром слабости синусового узла, двухпучковые блокады ножек пучка Гиса, дигиталисная интоксикация. Учитывая наличие у пропafenона β-адреноблокирующих свойств, его применение у пациентов с выраженным бронхообструктивным синдромом нежелательно. Если же назначение пропafenона больным данного профиля необходимо, требуется строгий клинический контроль и динамика функции внешнего дыхания [19].

## Пропафенон

Пропафенон выделяется из ААП наличием большой международной и российской доказательной базы, эффективностью и безопасностью, а также наличием пероральной и внутривенной форм введения, что делает его препаратом выбора для практического врача в большом числе клинических ситуаций [22–43].

Согласно классификации E. Vaughan Williams (1984 г.), препарат относится к ААП IC класса. Механизм его действия заключается в увеличении времени проведения электрического импульса по СА-узлу и предсердиям. При применении пропафенона происходит удлинение интервала PQ и расширение комплекса QRS. Если на фоне лечения отмечено расширение комплекса QRS более чем на 25% либо удлинение интервала PQ более чем на 50% по сравнению с исходными значениями, то необходимо уменьшить дозу или отменить препарат. За счет  $\beta$ -адреноблолирующих свойств препарат урежает частоту сердечных сокращений (ЧСС) [19]. После приема внутрь действие пропафенона начинается через 1 ч, достигает максимума через 2–3 ч и длится около 8–12 ч. Таблетированную форму препарата принимают после еды. При внутривенном введении максимальная концентрация пропафенона достигается в течение 1-й минуты [19].

## Медикаментозная кардиоверсия пропафенон

Пропафенон является препаратом выбора для купирования пароксизма ФП у пациентов без ВОПС на догоспитальном этапе. Имеющаяся доказательная база подтверждает высокий уровень безопасности, эффективности и скорости действия препарата [23–48, 50, 51]. Частота восстановления ритма составляла 84% при назначении препарата в первые часы пароксизма и даже выше, при условии назначения в течение первого часа от момента возникновения пароксизма ФП [23]. Наличие двух форм пропафенона, пероральной и внутривенной, дает возможность применять препарат самостоятельно пациентом («таблетка в кармане»), врачами амбулаторного звена, бригадой скорой помощи и в стационаре [20–42, 50, 51].

Для купирования пароксизма ФП пропафенон назначается внутрь в дозе 600 мг. Более низкая доза – 450 мг назначается при массе тела менее 70 кг. Обычно синусовый ритм восстанавливается через 2–6 ч. Внутривенно препарат вводится болюсно или на разведении 5% раствором глюкозы в дозе 140 мг (2 мг/кг) в течение 10 мин. Если синусовый ритм не восстановился, через 1–2 ч препарат вводится повторно в прежней дозе. Собственный опыт применения в условиях дневного стационара амбулаторного центра показал высокую эффективность и безопасность препарата (применялся препарат Пропанорм®). Внутривенное введение препарата позволяет получить более быстрый результат в сравнении с пероральной формой. Синусовый ритм восстанавливается в течение периода времени от 30 мин до 2 ч.

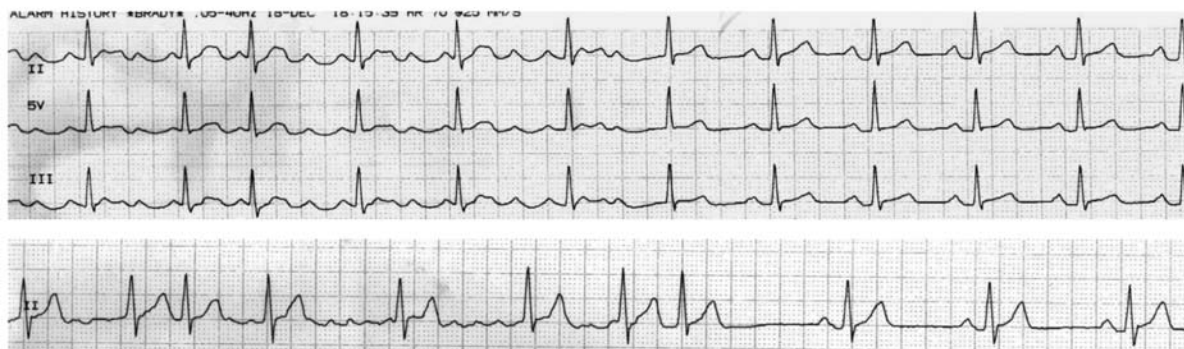
## Самостоятельное купирование пароксизма фибрилляции предсердий пациентом – «таблетка в кармане»

Вопрос восстановления синусового ритма при пароксизме ФП является крайне важным, так как это приводит к вызовам скорой помощи, увеличению частоты госпитализаций и, как следствие, снижению качества жизни. Однако восстановление синусового ритма возможно амбулаторно и в домашних условиях при применении тактики «таблетка в кармане». Единственным препаратом в России, рекомендованным как «таблетка в кармане», является пропафенон. Купирующий эффект препарата развивается уже через 2–6 ч после перорального приема, что крайне удобно при использовании в амбулаторных и домашних условиях.

Важные данные по применению пропафенона были получены в российских исследованиях, подтвердивших высокую эффективность и безопасность препарата при купировании пароксизмов ФП [48, 50, 51]. Результаты российского исследования ПРОМЕТЕЙ [48] показали, что эффективность 600 мг пропафенона при купировании пароксизмов ФП составила 84%. Высокая безопасность препарата у широкой категории пациентов была также показана в российском исследовании ПРОСТОП [49]. В исследованиях использовался препарат Пропанорм® (ПРО. МЕД. ЦС Прага). Р. Alboni и соавт. [20]

Рис. 1. Восстановление синусового ритма после назначения 600 мг пропафенона. ЭКГ-мониторирование в условиях отделения интенсивной терапии.

Fig. 1. Sinus rhythm restoration after administration of 600 mg propafenone. ECG monitoring in the intensive care unit.



оценивают эффективность пропafenона в 94%, при условии раннего начала использования препарата. В этом исследовании среднее время приема препарата после начала пароксизма ФП составляло 36 мин.

Собственный опыт применения пропafenона (Пропанорм®) в течение 5 лет в отделении интенсивной терапии с проведением ЭКГ-мониторирования у 106 пациентов не выявил ни одного клинически значимого проаритмического эффекта. Единичные случаи брадикардии носили временный, клинически незначимый характер и не требовали лечения. Примеры восстановления синусового ритма во время мониторингования электрокардиографии (ЭКГ) представлены на рис 1.

Условиями для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП в амбулаторных условиях с использованием пропafenона являются сроки ФП менее 48 ч или постоянный прием варфарина с международным нормализованным отношением (МНО) 2,0–3,0 или прямых оральных антикоагулянтов (дабигатрана этексилата, ривароксабана или апиксабана). Не должно быть неустраняемых причин ФП или осложненного течения пароксизма. Первое применение препарата должно осуществляться под контролем врача. Наличие данных об эффективности антиаритмической терапии при предыдущих восстановлениях синусового ритма является дополнительным аргументом в пользу прерывания пароксизма ФП. При впервые зарегистрирован-

ном пароксизме ФП, развитии осложнений (ангинозные боли, ишемия на ЭКГ, сердечная недостаточность, неврологическая симптоматика и т.п.), высокой ЧСС более 150 в 1 мин необходима госпитализация для восстановления синусового ритма.

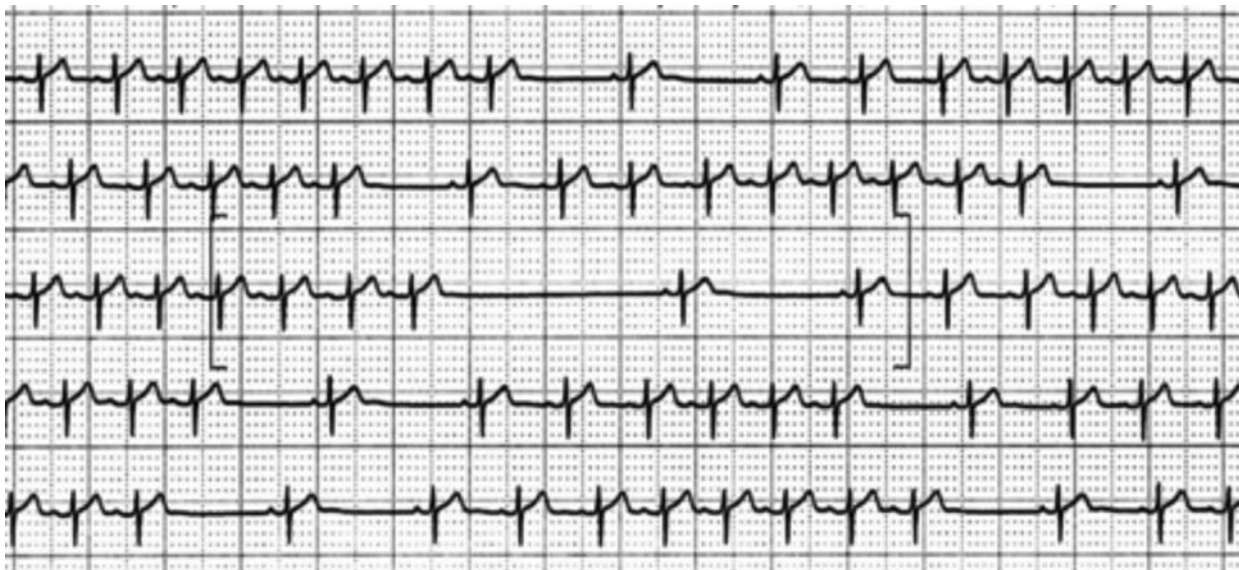
### **Длительная терапия пропafenоном**

В целом вероятность удержания синусового ритма при применении антиаритмических средств увеличивается примерно в 2 раза [49]. Если заболевание сердца отсутствует или не выражено, профилактику рецидивов ФП целесообразно начинать с  $\beta$ -адреноблокаторов, особенно когда аритмия четко связана с психическим или физическим напряжением (адренергическая ФП) [1]. В этой ситуации препаратом выбора также является пропafenон.

В последние годы появляется все больше данных о преимуществе сохранения синусового ритма у разных групп больных [10, 11].

Исследование, проведенное в Сеченовском университете, показало, что у больных артериальной гипертензией и пароксизмальной формой ФП плановая терапия пропafenоном (Пропанорм®, ПРО. МЕД. ЦС Прага) для сохранения синусового ритма способствовала улучшению сосудодвигательной функции эндотелия и уменьшению уровня коллаген-связывающей активности фактора фон Виллебранда. Особенно важно,

Рис. 2. Эпизоды остановки синусового узла при проведении антиаритмической терапии при суточном ЭКГ-мониторировании.  
 Fig. 2. Sinus arrest episodes during antiarrhythmic therapy detected by 24-hour ECG monitoring.



что преимущества препарата были продемонстрированы в сравнении с бисопрололом, назначенным для контроля ЧСС у пациентов с сохраненной ФП [52].

У пациентов с ИБС препаратом 1-й линии является соталол [1]. Однако, с учетом данных российских и зарубежных исследований [44–50] наличия  $\beta$ -блокирующих свойств, можно говорить о безопасном применении пропafenона у пациентов со стабильным течением ИБС, что нашло отражение в рекомендациях «Коморбидная патология в клинической практике», но не отражено в последних Российских рекомендациях по лечению ФП [1, 53]. У больных с умеренной гипертрофией левого желудочка (14 мм или меньше) применение пропafenона предпочтительнее соталола, так как соталол чаще оказывает аритмогенное действие. Проведенный метаанализ (The Cochrane Collaboration, 2012 г.) показал увеличение летальности при длительном применении соталола [54].

### Безопасность антиаритмической терапии

В настоящее время общепринята позиция, что контроль ритма не оказывает существенного влияния на смертность и частоту развития сердечно-сосудистых осложнений. Для уменьшения риска побочных эффектов антиаритмической терапии целесообразно выбирать минимальную эффективную дозу препарата, при этом длительность лечения должна быть как можно более короткой. Необходимо помнить, что назначение ААП противопоказано при удлинении интервала QT $>$ 500 мс, а при дисфункции синусового узла антиаритмическая терапия возможна только после имплантации постоянного электрокардиостимулятора [1, 2, 19].

После назначения ААП необходим ЭКГ-контроль для оценки длительности интервалов PQ и QT. Для всех ААП, кроме амиодарона, требуется исходная ЭКГ, через сутки и на 2–3-и сутки после начала лечения. Для амиодарона – исходная ЭКГ, через 1 и 4 нед. ААП необходимо отменить при появлении АВ-блокады или удлинении интервала QT $>$ 500 мс или более чем на 25% от исходного. Кроме того, целесообразным является выполнение суточного мониторирования ЭКГ для исключения эпизодов АВ- и СА-блокад, а также остановок в работе синусового узла [1, 2, 19].

### Заключение

Лечение ФП требует индивидуального подхода. При выборе тактики восстановления синусового ритма при пароксизме ФП ключевым вопросом является безопасность антиаритмической терапии. Пропафенон занимает особое место среди всех ААП. Препарат изучен у пациентов с широким спектром заболеваний в различных клинических ситуациях, в том числе при лечении ФП. В проведенных исследованиях он показал высокую эффективность и безопасность, в том числе и в сравнении с другими ААП. Быстрый антиаритмический эффект и наличие двух лекарственных форм, пероральной и инфузионной, позволяет применять препарат на всех этапах медицинской помощи: врачами скорой помощи, в амбулаторных и стационарных условиях и даже самостоятельно пациентами в рамках стратегии «таблетки в кармане». Применение препарата не рекомендуется у пациентов с документированным ВОПС.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.  
**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Фибрилляция и прерывание предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА и АССХ. 2020 г. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedaf.pdf> [Fibrillatsiia i trepetanie predserdii. Rekomendatsii VNOK, VNOA i ASSKh. 2020 g. <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/fedaf.pdf> (in Russian).]
2. 2020 Guidelines for of Atrial Fibrillation. ESC Clinical Practice Guidelines. <https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Atrial-Fibrillation-Management>
3. Zulkifly H, Lip G, Lane D. Epidemiology of atrial fibrillation. *Int J Clin Pract* 2018; 72 (3): 13070. DOI: 10.1111/ijcp.13070
4. AFFIRM Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1825–33.
5. Olshansky B, Rosenfeld LE, Warner AL et al. AFFIRM Investigators. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (7): 1201–8.
6. Karamichalakis N, Letsas K, Vlachos K et al. Managing atrial fibrillation in the very elderly patient: challenges and solutions. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 555–62.
7. Van Gelder IC, Hagens VE, Bosker HA et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347: 1834–40.
8. Roy D, Talajic M, Nattel S et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667–77.
9. Wyse DG. Pharmacotherapy for rhythm management in elderly patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2009; 25 (1): 25–9.
10. Kerzner R, Rich M. Atrial fibrillation in the elderly. *J Ger Cardiol* 2005; 2 (2): 68–73.
11. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A et al, on behalf of the EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients With Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383 (14): 1305–16.
12. Al-Khatib S, Allen LaPointe N, Chatterjee R et al. Rate- and rhythm-control therapies in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 160 (11): 760–73.
13. Caldeira D, David C, Sampaio C. Rate versus rhythm control in atrial fibrillation and clinical outcomes: updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Cardiovasc Dis* 2012; 105 (4): 226–38.
14. Carlsson J, Miketic S, Windeler J et al; STAF Investigators. Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (10): 1690–6.
15. Chatterjee S, Sardar P, Lichstein E et al. Pharmacologic rate versus rhythm-control strategies in atrial fibrillation: an updated comprehensive review and meta-analysis. *PACE* 2013; 36 (1): 122–33.
16. Hohnloser S, Kuck K, Lilienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation—Pharmacological Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): a randomized trial. *Lancet* 2000; 356 (9244): 1789–94.
17. Sethi N, Safi S, Nielsen E et al. The effects of rhythm control strategies versus rate control strategies for atrial fibrillation and atrial flutter: a protocol for a systematic review with meta-analysis and Trial Sequential Analysis Systematic Reviews 2017; 6: 47. DOI: 10.1186/s13643-017-0449-z
18. Gillis A, Verma A, Talajic M et al; CCS Atrial Fibrillation Guidelines Committee. Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines 2010: rate and rhythm management. *Can J Cardiol* 2011; 27: 47–59.
19. RList propafenone.
20. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the «pill-in-the-pocket» approach. *N Engl J Med* 2004; 351 (23): 2384–91.
21. Antonelli D, Darausha A, Rimbrot S et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Harefuah* 1999; 136 (11): 857–9.
22. Azpitarte J, Alvarez M, Bañ O et al. Value of single oral loading dose of propafenone in converting recent-onset atrial fibrillation. Results of a randomized, double-blind, controlled study. *Eur Heart J* 1997; 18 (10): 1649–54.
23. Boriani G, Biffi M, Capucci A et al. Oral loading with propafenone: a placebo-controlled study in elderly and nonelderly patients with recent onset atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21 (1Pt2): 2465–9.
24. Boriani G, Martignani C, Biffi M et al. Oral loading with propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation: a review on in-hospital treatment. *Drugs* 2002; 62 (3): 415–23.
25. Blanc J, Voinov C, Maarek M. Comparison of oral loading dose of propafenone and amiodarone for converting recent-onset atrial fibrillation. PARSIFAL Study Group. *Am J Cardiol* 1999; 84 (9): 1029–32.
26. Botto G, Capucci A, Bonini W et al. Conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm using a single oral loading dose of propafenone: comparison of two regimens. *Int J Cardiol* 1997; 58 (1): 55–61.
27. Capucci A, Villani GQ, Aschieri D, Piepoli M. Safety of oral propafenone in the conversion of recent onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo-controlled multicentre study. *Int J Cardiol* 1999; 68 (2): 187–96. Erratum in: *Int J Cardiol* 1999; 70 (2): 213.
28. Martignani C, Diemberger I, Ziacchi M et al. Oral loading of propafenone: restoring its role before restoring rhythm. *Europace* 2017; 19 (11): 1903.
29. Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (2): 542–7.
30. Hughes C, Sunderji R, Gin K. Oral propafenone for rapid conversion of recent onset atrial fibrillation—a review. *Can J Cardiol* 1997; 13 (9): 839–42.
31. Antonelli D, Freedberg NA, Feldman A et al. Intravenous propafenone for conversion of atrial fibrillation in the emergency room. *Harefuah* 2004; 143 (7): 471–4.
32. Boriani G, Capucci A, Lenzi T et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995; 108 (2): 355–8.
33. Capucci A, Boriani G. Intravenous administration of propafenone. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19 (6): 1368–9.
34. Cointe R, Metge M, Bru P et al. Intravenous and oral propafenone in the treatment and prevention of paroxysmal atrial fibrillation. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1993; 42 (4): 223–7.
35. Carerj S, Cavalli G, Magazù A et al. Treatment of recent atrial fibrillation with intravenous propafenone. *Cardiologia* 1989; 34 (1): 83–5.
36. Goy J, Métrailler J, Humair L, de Torrenté A. Restoration of sinus rhythm in atrial fibrillation of recent onset using intravenous propafenone. *Am Heart J* 1991; 122 (6): 1788–90.
37. Haefeli EW, Vozeh S, Ha HR, Follath F. Comparison of the pharmacodynamic effects of intravenous and oral propafenone. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48 (3): 245–54.
38. Liguori A, di Ieso N, D'Armiento F et al. Intravenous propafenone for suppression of symptomatic atrial fibrillation and atrial flutter in a first aid hospital. *Riv Eur Sci Med Farmacol* 1992; 14 (4): 229–32.
39. Madonia S, De Simone M, Brai G et al. Intravenous versus oral initial load of propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation in the emergency room: a randomized trial. *Ital Heart J* 2000; 1 (7): 475–9.
40. Margheri M, Fradella G, Maioli M et al. Efficacy of intravenous and per os propafenone in the ambulatory treatment of recent-onset atrial fibrillation. *G Ital Cardiol* 1992; 22 (3): 257–65.
41. Velázquez Rodríguez E, Cancino Rodríguez C, Arias Estrada S et al. Pharmacological cardioversion with intravenous propafenone in atrial fibrillation. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000; 70 (2): 160–6.
42. Zadura M, Grossmann G, Modrzewska A et al. Comparison of efficacy, safety and cost-effectiveness of intravenous versus oral propafenone in paroxysmal atrial fibrillation. *Pol Merkur Lekarski* 2001; 11 (62): 137–9.
43. Antman EM, Beamer AD, Cantillon C et al. Long-term oral propafenone therapy for suppression of refractory symptomatic atri-

- al fibrillation and atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12 (4): 1005–11.
44. Porterfield J, Porterfield L. Therapeutic efficacy and safety of oral propafenone for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63 (1): 114–6. *Am J Cardiol* 2004; 94 (5): 663–5.
  45. Kelly J, DeVore A, Wu J et al. Rhythm Control Versus Rate Control in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From Get With The Guidelines – Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: 011560. DOI:10.1161/JAHA.118.011560
  46. Kowey PR, Yannicelli D, Amsterdam E; COPPA-II Investigators. Effectiveness of oral propafenone for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004; 94 (5): 663–5.
  47. Darby A, DiMarco J. Management of Atrial Fibrillation in Patients With Structural Heart Disease. *Circulation* 2012; 125: 945–57.
  48. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Вертлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. ПРОМЕТЕЙ – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005; 4 (4): 66–9. [Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vertluzhskii A.V. et al. Propafenon pri vosstanovlenii sinusovogo ritma u bol'nykh s persistiruiushchei formoi fibrillatsii predserdii. PROMETEI – otkrytoe, mul'titsentrovое, pilotnoe issledovanie v Rossiiskoi Federatsii. *Kardiovaskuliarniaia terapiia i profilaktika*. 2005; 4 (4): 66–9 (in Russian).]
  49. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков и др. Эффективность и безопасность применения пропафенона (Пропанорма®) и амиодарона (Кордарона®) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне АГ, ИБС и ХСН с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Многоцентровое открытое рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование ПРОСТОП. *Российский кардиологический журнал*. 2010; 4: 56–72. [Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdnyakov et al. *Effektivnost' i bezopastnost' primeneniia propafenona (Propanorma®) i amiodarona (Kordarona®) u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii na fone AG, IBS i KhSN s sokhrannoi sistolicheskoi funktsiei LZh. Mnogotsentrovое otkrytoe randomizirovanное, prospektivное, sravnitel'noe issledovanie PROSTOR. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2010; 4: 56–72 (in Russian).]
  50. Тарасов А.В., Косых С.А., Бушуева Е.В. и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропафенона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Consilium Medicum*. 2019; 1: 81–6. [Tarasov A.V., Kosykh S.A., Bushueva E.V. et al. *Sravnenie effektivnosti in'ektsionnykh form antiaritmicheskikh preparatov propafenona i amiodarona pri provedenii farmakologicheskoi kardioversii paroksizmal'noi fibrillatsii predserdii. Consilium Medicum*. 2019; 1: 81–6 (in Russian).]
  51. Лукьянова И.Ю., Кузнецов А.В., Комарницкий В.М., Козырева А.Г. Изучение эффективности и безопасности препаратов для медикаментозной кардиоверсии у больных с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий на догоспитальном этапе. *Скорая медицинская помощь*. 2017; 4: 43–7. [Luk'ianova I.Yu., Kuznetsov A.V., Komarnitskii V.M., Kozyreva A.G. *Izuchenie effektivnosti i bezopastnosti preparatov dlia medikamentoznoi kardioversii u bol'nykh s paroksizmal'noi formoi fibrillatsii predserdii na dogospital'nom etape. Skoraia meditsinskaia pomoshch'*. 2017; 4: 43–7 (in Russian).]
  52. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И. Изменение функции эндотелия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий при лечении пропафеноном. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018; 17 (4): 40–5. [Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. *Izmenenie funktsii endoteliia u patientsov s paroksizmal'noi formoi fibrillatsii predserdii pri lechenii propafenonom. Kardiovaskuliarniaia terapiia i profilaktika*. 2018; 17 (4): 40–5 (in Russian).]
  53. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. *Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019; 1: 5–66. [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G. et al. *Komorbidnaia patologiya v klinicheskoi praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniia. Klinicheskie rekomendatsii. Kardiovaskuliarniaia terapiia i profilaktika*. 2019; 1: 5–66 (in Russian).]
  54. Lafuente-Lafuente C, Longas-Tejero MA, Bergmann JF, Belmin J. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 5: 1–154. DOI: 10.1002/14651858.CD005049.pub3

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Сыров Андрей Валентинович** – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ «КДЦ №6 ДЗМ», доцент каф. общей врачебной практики ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: syrman2002\_1@yahoo.com  
**Andrei V. Syrov** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Consultative and Diagnostic Center №6; Assoc. Prof., People's Friendship University of Russia. E-mail: syrman2002\_1@yahoo.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.04.2021  
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2021

# Роль гипогликемии в риске возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа. Значимость гликемического контроля

Н.А. Петунина<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
ostroumova.olga@mail.ru

## Аннотация

Сахарный диабет остается глобальной медико-социальной проблемой в том числе из-за развития макро- и микрососудистых осложнений, вызванных гипо- или гипергликемическими состояниями. Практикующему врачу необходимо понимать патофизиологические механизмы развития неблагоприятных явлений, ассоциированных с диабетом, у пациентов разного возраста, варианты контроля течения заболевания. В связи с этим важным становится обучение больных диабетом навыкам самоконтроля глюкозы крови.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, гипогликемия, гипергликемия, глюкометр.

**Для цитирования:** Петунина Н.А., Остроумова О.Д. Роль гипогликемии в риске возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа. Значимость гликемического контроля. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 33–38. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00047

## Hypoglycemia and the risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. The importance of glycemic control

Nina A. Petunina<sup>1</sup>, Olga D. Ostroumova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
ostroumova.olga@mail.ru

## Abstract

Diabetes mellitus remains a global medical and social challenge partly because of microvascular and macrovascular complications resulting from hypo- and hyperglycemia. Medical practitioners must be aware of pathophysiological mechanisms underlying the diabetes-related adverse events in patients of various ages, as well as of the disease control options. Therefore, teaching the diabetic patients to self-monitor blood glucose is important.

**Key words:** diabetes mellitus, hypoglycemia, hyperglycemia, glucose meter.

**For citation:** N.A. Petunina, O.D. Ostroumova. Hypoglycemia and the risk of cardiovascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. The importance of glycemic control. Clinical review for general practice. 2021; 3: 33–38. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00047

В рамках дискуссионного клуба на профессиональном медицинском портале CON-MED.RU Нина Александровна Петунина, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии ИКМ им. Н.В. Склифосовского (Сеченовский Университет), и Ольга Дмитриевна Остроумова, профессор, д-р мед. наук, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, побеседовали о роли гипогликемии в риске возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД 2) и значимости гликемического контроля.

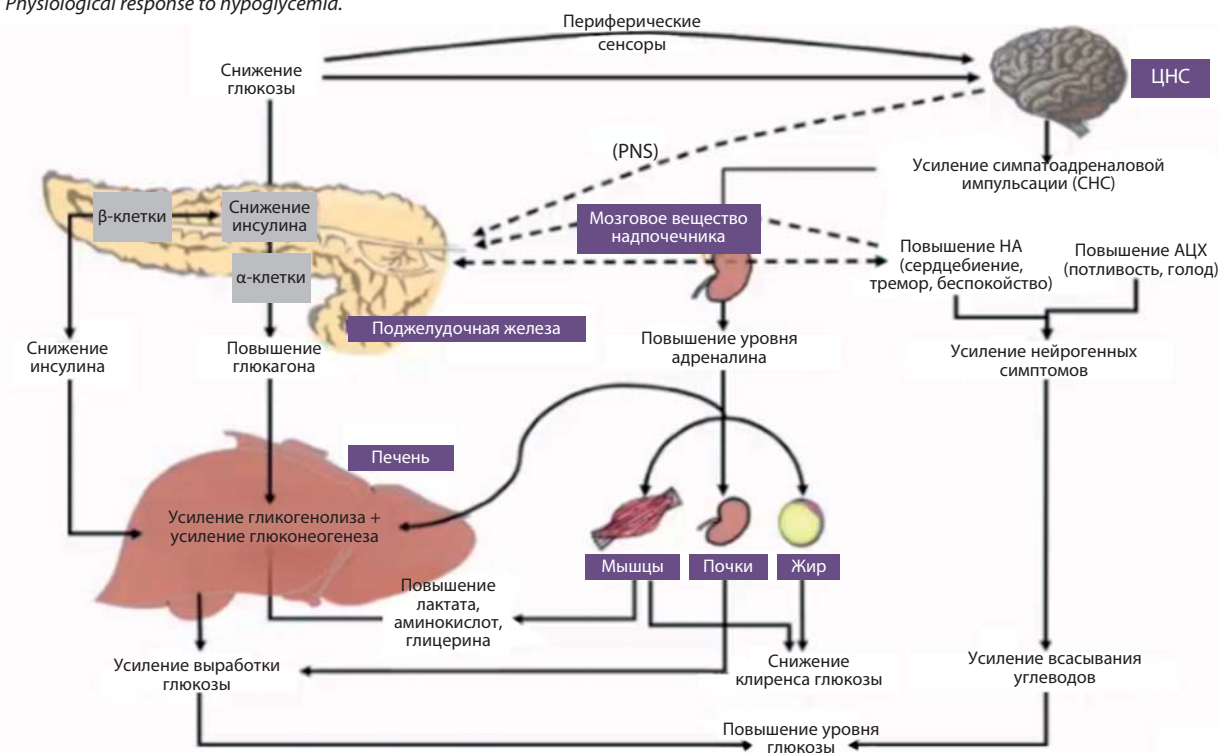
Сахарный диабет (СД) остается глобальной медико-социальной проблемой. В 2019 г. Международная Федерация диабета заявила о 463 млн больных, и ожида-

ется, что к 2045 г. цифра вырастет до 626 млн. Врачу важно контролировать заболевание и найти баланс между жестким гликемическим контролем, удержанием конкретных цифр, ведущих к снижению различных осложнений в отношении гликемии, и эффективностью и безопасностью терапии.

Под гипогликемией понимается снижение концентрации глюкозы в плазме крови менее 2,8 ммоль/л в сочетании с клиническими проявлениями или менее 2,2 ммоль/л вне зависимости от симптоматики. Если гипогликемия сопровождается потерей сознания, то такое состояние называют гипогликемической комой.

Физиологическая реакция на гипогликемию у здорового человека начинается с импульсации от периферических сенсоров в центральную нервную систему (рис. 1).

Рис. 1. Физиологическая реакция на гипогликемию.  
Fig. 1. Physiological response to hypoglycemia.



Процессы сводятся к повышению уровня глюкозы посредством ее эндогенной выработки, снижения клиренса глюкозы, усиления ее всасывания, и управляются двумя ключевыми регуляторами углеводного обмена, инсулином и глюкагоном. Происходит снижение секреции инсулина  $\beta$ -клетками, повышение продукции глюкагона  $\alpha$ -клетками, усиление гликогенолиза и глюконеогенеза. На втором этапе при участии адреналина включается механизм снижения клиренса глюкозы, усиления всасывания углеводов. Однако у больных СД эти процессы нарушены, поэтому такие пациенты уязвимы для развития гипогликемии.

Синдром гипогликемии имеет разные причины – это и органический гиперинсулинизм вследствие инсулиномы, и гиперплазия островков поджелудочной железы, и аутоиммунная патология и пр. Может наблюдаться гипогликемия без повышения содержания инсулина в плазме крови (при непанкреатических опухолях, недостаточности контринсулиновых гормонов), реактивная гипогликемия, а также гипогликемия экзогенной природы (ятрогенная при СД, алкогольная). Среди важных причин развития гипогликемии, связанной с сахароснижающей терапией, частыми становятся передозировка инсулина, препаратов сульфаниламочевин, глинидов из-за ошибок врача или пациента, а также неисправности шприц-ручки или глюкометра; изменение фармакокинетики препаратов (неправильная техника введения, замедленное выведение), повышение чувствительности к инсулину, нарушение диеты.

Согласно определению, данному Американской диабетической ассоциацией, у пациентов с СД гипоглике-

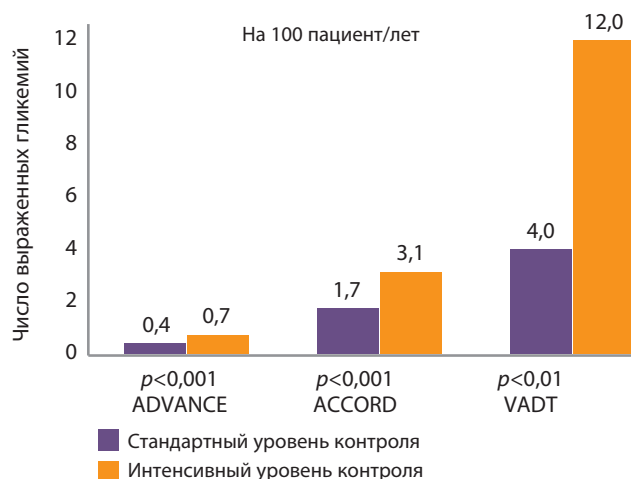
мией считается состояние, характеризующееся нейрогликопеническими и/или нейрогенными симптомами, низкой концентрацией глюкозы в плазме и облегчением симптомов после введения углеводов. Критическим уровнем глюкозы, который может вызвать симптомы гипогликемии у пациентов, получающих инсулин или препараты, стимулирующие секрецию инсулина, является значение менее 3,9 ммоль/л (70 мг/дл). Различают тяжелую (если пациенту требуется медицинская помощь), подтвержденную симптомную, бессимптомную (с лабораторно подтвержденным снижением уровня глюкозы, но без клинической картины), вероятную симптомную (без лабораторного подтверждения) и относительную гипогликемию.

Как правило, для диапазона глюкозы 3,6–3,9 ммоль/л клиническая картина не характерна. Симптомы – беспокойство, бледность, расширение зрачков, сердцебиение, тремор, потливость – возникают при цифрах ближе к 3,0 ммоль/л. При значениях ниже 2,8 ммоль/л нередко развивается когнитивная дисфункция (амнезия, атаксия, спутанность сознания, слабость, головная боль, сонливость, судороги). В целом симптомы гипогликемии можно разделить на нейрогенные (адренергические – сердцебиение, тремор, тревога; холинергические – потливость, голод, парестезии) и нейрогликопенические (когнитивные нарушения, изменение поведения, психомоторные отклонения, судороги, кома).

Важно учитывать не только такие традиционные факторы риска развития гипогликемий, как прием инсулина и его аналогов (по данным некоторых работ – до 50%) и некоторых пероральных сахароснижающих пре-

Рис. 2. Возрастание частоты развития гипогликемий с усилением интенсивности терапии; результаты ADVANCE<sup>1</sup>, ACCORD<sup>2</sup> и VADT<sup>3</sup>.

Fig. 2. Relationship between increased incidence of hypoglycemia and high treatment intensity; results of ADVANCE<sup>1</sup>, ACCORD<sup>2</sup> and VADT<sup>3</sup>.



<sup>1</sup>ADVANCE Collaborative Group. N Engl J Med 2008; 385: 2560–72. <sup>2</sup>ACCORD Study Group N Engl J Med 2008; 385: 2545–59. <sup>3</sup>Duckworth W. N Engl J Med 2009; 360: 129–39.

паратов (до 30%), но и пожилой возраст, нарушение диеты, длительность течения диабета, ухудшение функции почек и печени, прием алкоголя, повышенную физическую нагрузку. Кроме того, важным фактором риска развития гипогликемий становится интенсивная терапия (рис. 2). Так, по данным исследований ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), специалисты были вынуждены прекратить такое лечение после 3,5 года наблюдения из-за высокой летальности.

Исследователи сообщают, что, по данным непрерывного мониторинга уровня глюкозы в крови, в когорте пациентов, страдающих диабетом, более чем у 50% возникают бессимптомные (нераспознанные) эпизоды гипогликемии. Важно помнить, что гипогликемия, даже бессимптомная, может подвергать здоровье значительному риску. В частности, продемонстрировано, что гипогликемия является значимым фактором риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциирована с увеличением частоты болей в грудной клетке и патологическими изменениями на электрокардиографии.

Особо уязвимыми при гипогликемии становятся пожилые люди. У тех, кто получает инсулин или препараты сульфонилмочевины, симптомы часто неспецифичны: это и неустойчивость походки, и сонливость, и предобморочное состояние, и нарушение концентрации, и головокружение, и слабость, которые часто могут сопутствовать также и возрастным изменениям. У пациентов, принимающих сульфонилмочевину (глибурид), гипогликемические эпизоды наблюдаются чаще, чем при лечении метформином или тиазолин-

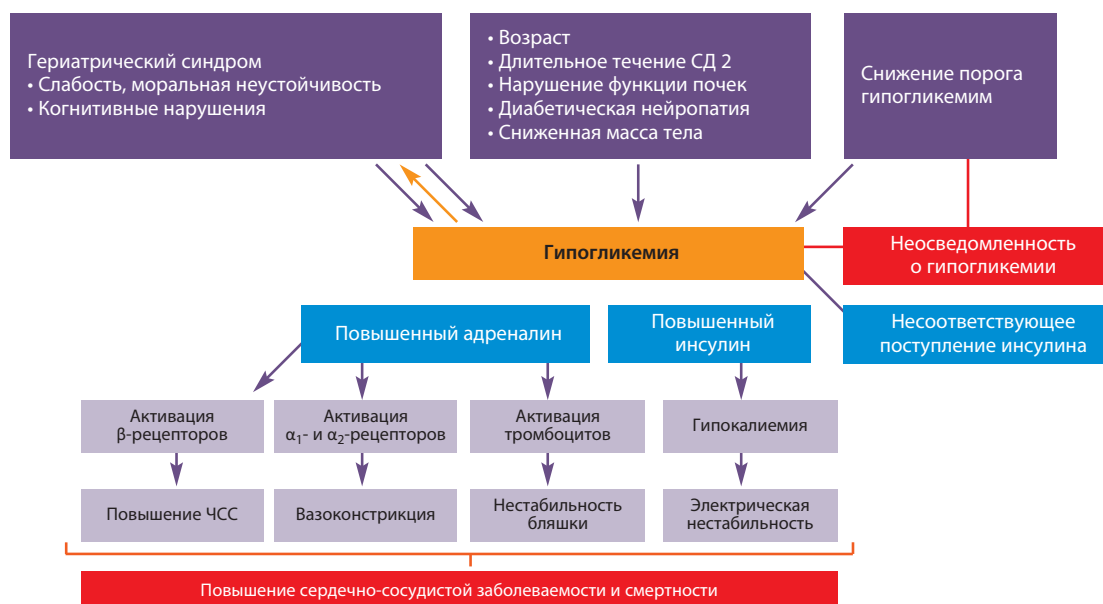
дионом. У пожилых при гипогликемии также характерны транзиторная церебральная ишемия, вертебро-базилярная недостаточность, аритмия. Возраст вносит свои коррективы: так, в исследовании гипогликемического профиля у мужчин было показано, что среди пожилых распознавание симптомов происходило хуже, и снижение психомоторной активности, ассоциированной с гипогликемией, было выражено сильнее.

Таким образом, гипогликемия в пожилом возрасте сочетается с гериатрическим синдромом (депрессией, деменцией, склонностью к падениям). Течение болезни зачастую усугубляется нарушенной функцией почек, диабетической нейропатией, сниженной массой тела, когнитивными нарушениями и неосведомленностью о возможности возникновения гипогликемии (рис. 3), а физиологическая компенсаторная реакция с выбросом адреналина приводит к повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС), вазоконстрикции, электрической нестабильности. Кроме того, у пожилых пациентов с СД 2 чаще развивается гипогликемическая кома, индуцированная медикаментозными препаратами. Поэтому очень важно предотвращать развитие гипогликемических состояний.

Известно, что изменения уровня креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации перед назначением сахароснижающей терапии косвенно указывают на риск развития гипогликемии у пожилого человека. Следует помнить, что если эпизоды гипогликемии у пациента часто проходят бессимптомно, то единственным способом выявления становится мониторинг уровня глюкозы до и после приема пищи. В 2019 г. Российская ассоциация эндокринологов обновила показатели контроля углеводного обмена у пожилых пациентов (см. таблицу), разделив их на функционально независимых и зависимых с наличием или без старческой астении или деменции. Также в «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД» прописано, что «предпочтение имеют препараты из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 как обладающие наиболее благоприятным профилем безопасности, в том числе в отношении развития гипогликемии и возможности применения при любой стадии хронической болезни почек», которая повышает риск развития тяжелой гипогликемии (нарушенная функция почек увеличивает риск развития медикаментозно-индуцированной гипогликемии у пациентов, получающих лечение препаратами, усиливающими секрецию β-клеток, или инсулином). Что касается рекомендаций по выбору сахароснижающей терапии у пациентов старшей возрастной группы, то стоит начинать лечение с базальных инсулинов (НПХ-инсулин, гларгин, детемир, деглудек) или с комбинированных препаратов. Интенсивная инсулиноterapia возможна только при сохранении когнитивных функций пожилого пациента, после обучения основным правилам инсулинотерапии и самоконтроля уровня глюкозы.

Что касается анамнеза пациентов, то продолжительность заболевания СД 1 и СД 2 непосредственно связана

Рис. 3. Факторы, повышающие риск гипогликемии и ее последствия у пожилых пациентов с СД 2.  
 Fig. 3. Risk factors for hypoglycemia and consequences of hypoglycemia in elderly patients with type 2 diabetes mellitus.



Avogaro A et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 2014. DOI: 10.1111/dom.12319

**Показатели контроля углеводного обмена (индивидуальные цели лечения). Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c<sup>1</sup>**  
*Indicators of carbohydrate metabolism adequacy (individualized treatment targets). Algorithm for individualized treatment target selection based on HbA1c levels<sup>1</sup>*

Категории пациентов → Клинические характеристики/ риски	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилые возраст			
			Функционально независимые	Функционально зависимые		
				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний <sup>2</sup> и/или риска тяжелой гипогликемии <sup>3</sup>	<6,5%	<7,0%	7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими.

<sup>1</sup> Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT (Diabetes Control and Complications Study): до 6%.  
<sup>2</sup> Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019; 22 (S1): 1–212. DOI: 10.14341/DM221S1  
<sup>3</sup> ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе; шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).  
<sup>4</sup> Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек С3-5, деменция.

с частотой развития гипогликемии. Предшествующее снижение глюкозы крови ослабляет ингибирующий регуляторный ответ на последующую гипогликемию аналогичного уровня даже у взрослых людей, не страдающих диабетом.

Особенно опасна тяжелая гипогликемия – эпизоды снижения уровня глюкозы, при котором мыслитель-

ные процессы у пациента нарушены настолько, что он неспособен самостоятельно справиться со своим состоянием. Максимальные риски были выявлены у лиц, страдающих нейропатией, имеющих в анамнезе СД более 16 лет, с низким индексом массы тела (менее 25), уровнем креатинина крови более 88,5 ммоль/л и у пожилых. К осложнениям тяжелой гипогликемии отно-

сят повышение риска нарушений ритма сердца и сердечно-сосудистой смертности, и прогрессирующую нейрогликопению. Помимо этого, гипогликемия негативно влияет на качество жизни и удовлетворенность лечением, что приводит к снижению комплаентности, нарушению приема препаратов и усугублению имеющихся проблем. Боязнь гипогликемии и риск ее развития при лечении могут заставить пациента прекратить прием препаратов, что является распространенной причиной недостаточной компенсации уровня гликемии. Важнейшей задачей становится обучение пациентов навыкам распознавания начала гипогликемии и регулярного самоконтроля глюкозы крови.

На протяжении многих лет устройства для самоконтроля глюкозы крови проходили постоянную модернизацию. В частности, одной из новейших разработок стала «умная система» Контур Плюс Уан (Contour Plus One). Стоит обратить внимание, что глюкометр Контур Плюс Уан интегрируется с мобильным приложением Контур Диабетис (Contour Diabetes), что позволяет по-новому управлять самоконтролем. Глюкометр продемонстрировал высокую точность в лабораторных (превосходит требования стандарта ISO 15197:2013) и клинических условиях\*. Функция «Умная подсветка» предоставляет мгновенную обратную связь и сообщает, что показание уровня глюкозы в крови находится в пределах диапазона целевого значения (зеленый цвет), выше (желтый) или ниже (красный).

Приложение Contour Diabetes – это простой и понятный инструмент, который может помочь улучшить контроль СД, регистрирует и организует показания уровня глюкозы крови в персонализированном профиле, позволяет дистанционно отслеживать уровень глюкозы как у пожилых пациентов, так и у детей. По данным исследования, пациенты, использующие глюкометр Контур Плюс Уан (Contour Plus One), удовлетворены его применением\*.

Проф. О.Д. Остроумова озвучила взгляд кардиолога на проблемы пациентов с СД. Так, смертность у таких больных ассоциирована в основном с сердечно-сосудистыми причинами, среди которых лидирующие позиции занимают сердечная недостаточность, инсульт, инфаркт миокарда. Поэтому основными целями терапии СД становятся снижение сердечно-сосудистого риска и улучшение качества жизни, в частности – сохранение когнитивных функций.

В 2019 г. обновилось руководство Европейского общества кардиологов, в котором четко прописаны основные направления терапии диабета: немедикаментозная коррекция заболевания, контроль гликемии и артериального давления, уровня липидов и проч. Особое внимание уделено постулату о том, что чрезвычайно важно избегать гипогликемий как основного фактора риска смертности, и для обеспечения оптимального контроля гликемии при СД 2 необходимо рассмотреть возможность самоконтроля глюкозы.

Механизм влияния гипогликемии на повышение сердечно-сосудистого риска реализуется через множество патофизиологических механизмов (рис. 4). Большую роль играют нарушения ритма сердца и гемодинамические изменения, воспалительные явления, развитие тромбозов, закономерно приводящие к повреждению мозга и сосудистым событиям. Причем гипогликемия повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС), в том числе инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, инсульта и смертность от всех причин у всех возрастных категорий пациентов с СД.

Когнитивные нарушения появляются на самых ранних стадиях болезни. Микроангиопатия становится важнейшим механизмом этих изменений. У пациентов с СД и эпизодами гипогликемии повышается риск деменции, как сосудистой, так и при болезни Альцгеймера, страдают управляющие функции, внимание, память, праксис, гнозис, социальный интеллект.

Вопреки распространенному мнению, высокий уровень гликированного гемоглобина не снижает риск гипогликемии. Так, Бостоновское исследование показало, что большинство пациентов с уровнем HbA<sub>1c</sub> > 8%, получавшие инсулин, имели хотя бы 1 эпизод гипогликемии (в среднем – 4), большинство из которых происходило ночью и не было замечено больными.

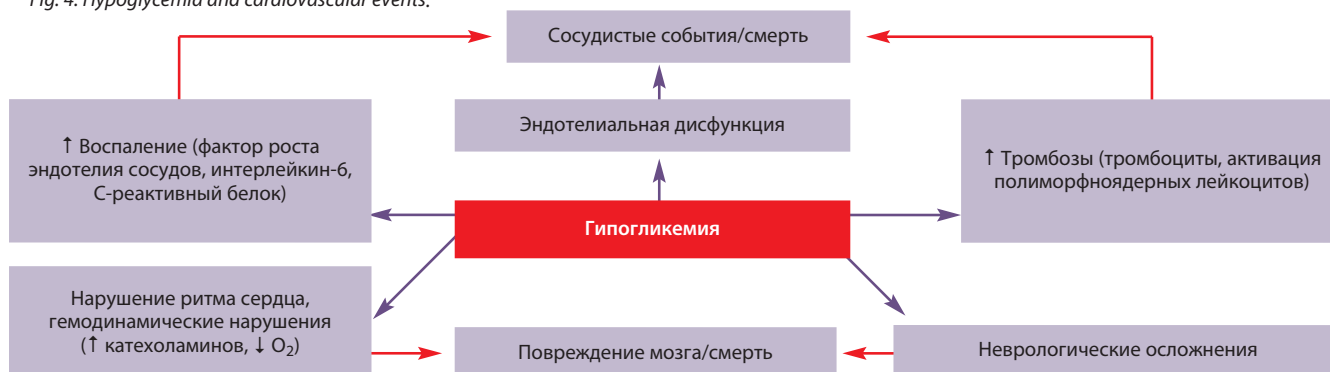
Большой интерес для практикующего специалиста представляет лекарственно-индуцированная гипогликемия, к которой чаще всего приводит прием не только сахароснижающих, но и таких препаратов, как хинолоны, β-адреноблокаторы (β-АБ), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), индометацин и др. Ингибиторы АПФ способствуют гипогликемии у пациентов без диабета крайне редко – в основном в старческом возрасте или при тяжелом соматическом заболевании. У пациентов с СД препараты этой группы (например, каптоприл) способствуют увеличению чувствительности тканей к инсулину. Однако, поскольку терапия ингибиторами АПФ улучшает прогноз ряда сердечно-сосудистых заболеваний при СД, на сегодняшний день не рекомендовано прекращение терапии при развитии гипогликемии у пациентов с факторами риска ее возникновения.

Лечение неселективными β-АБ также ассоциировано с возникновением гипогликемии, причем как у больных СД, так и у пациентов без него. Нередко β-АБ «маскируют» клинику гипогликемии (отсутствуют тремор, сердцебиение, голод, раздражительность и спутанность сознания), в таком случае единственным симптомом может оказаться повышенное потоотделение. Что касается селективных β-АБ, в большинстве своем они гипогликемию не вызывают.

Существуют работы, показывающие возможность развития гипогликемии у пациентов с СД на фоне приема хинолонов. Механизм (в частности, у гатифлоксацина) связан с повышением уровня инсулина и снижением уровня глюкозы крови. Фторхинолоны вызы-

\*Bailey T. et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2017; 11 (4): 736–743.

Рис. 4. Гипогликемия и сердечно-сосудистые события.  
Fig. 4. Hypoglycemia and cardiovascular events.



Desouza CV. Diabetes Care 2010; 1389-94.

вают гипогликемию косвенно, через блокаду АТФ в калий-зависимых каналах  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что повышает высвобождение инсулина. Также препараты этой группы могут потенцировать действие различных сахароснижающих препаратов (например, сульфонилмочевины) – этот негативный эффект не зависит от дозы и проявляется обычно в течение первых трех дней терапии, провоцируя малосимптомные эпизоды гликемии.

Практикующему врачу важно знать, какие препараты вызывают гипергликемию, чтобы не допускать увеличения дозировки сахароснижающей терапии. Речь идет о таких группах лекарств, как статины, тиазидные и тиазидоподобные диуретики (кроме индапамида),  $\beta$ -адреномиметики, глюкокортикостероиды и пр. Так, дозозависимый эффект тиазидных диуретиков основан на возникновении гипокалиемии, которая способствует нарушению секреции инсулина поджелудочной железой. Препараты этой группы активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что приводит к ухудшению кровотока в поперечно-полосатой мускулатуре и снижению утилизации глюкозы тканью, гипергликемии и росту инсулинорезистентности.

Таким образом, выбор препаратов у пациентов с СД должен осуществляться с учетом возможных рисков развития неблагоприятных побочных реакций, и предпочтение следует отдавать тем препаратам, которые имеют наименьший риск их развития. Необходим мониторинг уровня глюкозы в плазме крови до начала лечения и с определенной периодичностью на фоне проводимой терапии.

Удобным глюкометром стал Контур Плюс Уан (Contour Plus One), приложение Contour Diabetes для кото-

рого доступно на платформах Apple и Android. Принцип светофора, реализованный в функции «Умная подсветка», помогает отслеживать гипер- и гипогликемию, выделенные, соответственно, желтым и красным цветом. Пациентам с СД, интуитивно понятны цвета «Умной подсветки», результат, а также подсказки к действию сразу отображаются на экране смартфона. При гипогликемии глюкометр Контур Плюс Уан обеспечивает высокую точность измерения глюкозы крови, а приложение Contour Diabetes предлагает варианты последующих действий, которые необходимо предпринять после получения критически низкого значения показателя, дает советы о том, как поднять уровень глюкозы крови и предлагает пациенту возможность автоматически запустить 15-минутный таймер для напоминания о повторном тестировании или позвонить родственнику.

Технология «Второй шанс» позволяет пользователю в течение 60 с повторно измерить уровень глюкозы в крови при помощи той же полоски, если первого образца крови недостаточно. В приложении можно вносить данные о приеме пищи, физической нагрузке, лекарственных препаратах – это особенно важно в свете возможного лекарственно-индуцированного изменения сахара крови. Приложение Contour Diabetes оценивает показатели и обнаруживает тенденции для структурирования самоконтроля глюкозы.

Знания о нюансах развития гипо- или гипергликемий, патогенетических механизмах их возникновения, информирование о необходимости самоконтроля глюкозы крови у пациентов чрезвычайно важно для понимания и управления рисками СД, микро- и макрососудистых осложнений.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Петунина Нина Александровна** – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. эндокринологии ИКМ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», главный внештатный консультант по эндокринологии Управления делами Президента Российской Федерации, главный внештатный специалист эндокринолог Минздрава РФ в ЦФО. E-mail: napetunina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9390-1200

**Nina A. Petunina** – D. Sci. (med.), Prof., Sechenov First Moscow State medical university (Sechenov university). E-mail: napetunina@mail.ru. ORCID: 0000-0001-9390-1200

**Остроумова Ольга Дмитриевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225

**Olga D. Ostroumova** – D. Sci. (med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2021

# Принципы рациональной антибактериальной терапии респираторных инфекций

О.В. Фесенко

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия  
ofessenko@mail.ru

## Аннотация

Продолжающийся рост устойчивости возбудителей инфекционных заболеваний и резкое уменьшение количества новых антибактериальных препаратов делает выбор рациональной антибиотикотерапии одной из актуальных проблем современной медицины. Актуальность данной проблемы возрастает и потому, что стратегические и тактические ошибки при лечении респираторных инфекций оказывают существенное влияние на его исход. В статье рассматриваются принципы антибактериальной терапии респираторных инфекций, основанные на современных федеральных рекомендациях по ведению инфекционных заболеваний дыхательных путей. Приведен клинический пример рационального выбора антибиотикотерапии у пациента с внебольничной пневмонией.

**Ключевые слова:** респираторные инфекции, внебольничная пневмония, антибактериальная терапия, резистентность, рациональное применение антибиотиков.

**Для цитирования:** Фесенко О.В. Принципы рациональной антибактериальной терапии респираторных инфекций. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 39–44. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00048

## Principles of respiratory tract infection rational antibiotic therapy

Oksana V. Fesenko

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
ofessenko@mail.ru

## Abstract

Continuously increasing resistance of infectious agents together with rapid decrease in the number of novel antibacterial drugs makes the rational antibiotic selection one of the important challenges facing modern medicine. The urgency of the issue is also growing because of strategic and tactical mistakes in treatment of respiratory tract infections significantly affecting the disease outcome. The paper reports principles of respiratory tract infection antibiotic therapy based on contemporary federal guidelines on management of infectious respiratory tract diseases. Clinical example of rational antibiotic therapy selection in patient with community-acquired pneumonia is provided.

**Key words:** respiratory tract infections, community-acquired pneumonia, antibiotic therapy, resistance, rational antibiotic use.

**For citation:** Fesenko O.V. Principles of respiratory tract infection rational antibiotic therapy Clinical review for general practice. 2021; 3: 39–44. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00048

## Введение

Современную терапию респираторных инфекций уже невозможно представить без назначения антибактериальных препаратов. Однако выбор антимикробного препарата в конкретной клинической ситуации нередко вызывает у врача много вопросов. Это связано с невозможностью в большинстве случаев этиологической расшифровки инфекционного процесса, меняющимися представлениями об этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей, ростом резистентности микроорганизмов. Затрудняют выбор антибиотика в ряде случаев и недостаточные знания практикующих врачей об особенностях фармакокинетики, спектрах антимикробной активности и токсичности современных антибактериальных препаратов. Согласно некоторым международным исследованиям более 60% назначений антибиотиков выполнено необоснованно или нерационально [1, 2], а стратегические и тактические ошибки при лечении респираторных инфекций оказывают существенное влияние на его исход.

## Клинический пример

Пациент Т., 59 лет, обратился к терапевту с жалобами на кашель с желтой мокротой, повышение температуры тела до 37,8 °С, слабость.

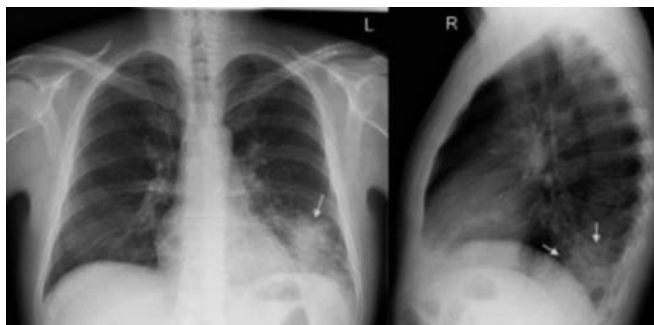
Из анамнеза известно, что заболел остро 4 дня назад, когда отметил повышение температуры тела до 37,5 °С. Самостоятельно принимал жаропонижающие препараты, однако температура не снижалась. Через 2 дня присоединились кашель и боль в грудной клетке слева при глубоком дыхании.

Пациент не курит, алкоголем не злоупотребляет. Профессиональных вредностей нет. Аллергоанамнез без особенностей.

В анамнезе: артериальная гипертензия и сахарный диабет 2-го типа (постоянно принимает глибенкламид).

При осмотре: состояние средней тяжести, температура тела 37,5° С. Частота дыхания 20 в минуту. При перкуссии – незначительное притуплении перкуторного звука в нижних отделах левого легкого. Дыхание везикулярное, слева в нижних отделах несколько

Рис. 1. Рентгенограмма пациента Т. при первичном обращении.  
Fig. 1. X-ray of patient T. at initial visit.



ослаблено, там же выслушивается крепитация. Sat – 96%.

Тоны сердца приглушены, ритмичные. Пульс – 78 в минуту, артериальное давление – 130/80 мм рт. ст.

Клинический анализ крови: лейкоциты –  $10,7 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилы сегментоядерные – 70%, нейтрофилы палочкоядерные – 4%, СОЭ – 28 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза – 4,5 ммоль/л, С-реактивный белок – 115 мг/л, общий белок – 76 мг/л, креатинин – 81 мкмоль/л.

Анализ мочи – без особенностей.

При рентгенографии органов грудной клетки на фоне нормального легочного рисунка в нижних отделах левого легкого выявлено затенение (инфильтрация) легочной ткани (рис. 1).

Данные анамнеза, осмотра и выполненного обследования позволили установить диагноз: внебольничная пневмония нижней доли левого легкого нетяжелого течения неуточненной этиологии.

### Принципы выбора и проведения эффективной антибактериальной терапии

Для эффективной антибактериальной терапии врачу следует придерживаться основных принципов:

- установление точного диагноза;
- знание этиологии заболеваний;
- учет клинико-эпидемиологической ситуации в регионе (устойчивость возбудителя);

- учет роли индивидуальных факторов риска инфицирования резистентным возбудителем;
- оценка эффективности антибактериальной терапии;
- продолжительность антибактериальной терапии;
- соответствие проводимой антибактериальной терапии клиническим рекомендациям.

### Установление точного диагноза

Серьезной проблемой терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей является неоправданно частое назначение антимикробных препаратов без соответствующих показаний и, в первую очередь, их применение при вирусных инфекциях.

Ошибки могут быть обусловлены как неправильной трактовкой симптоматики, когда острая респираторная инфекция (ОРВИ) принимается за бактериальную инфекцию, так и стремлением не допустить бактериальное осложнение вирусной инфекции. Антибиотики не предотвращают бактериальную суперинфекцию, более того они способствуют селекции более агрессивных патогенов и развитию нежелательных побочных явлений. Следует всегда помнить, что нерациональное использование антибактериальной терапии имеет серьезные последствия [3].

### Знание этиологии заболеваний

Если бактериальная этиология заболевания высоковероятна, то следующим шагом является выбор препарата, активного в отношении потенциального возбудителя инфекционного заболевания. В подавляющем большинстве случаев антимикробная терапия назначается эмпирически, т.е. возбудитель и его чувствительность к антибиотикам не устанавливаются.

Спектр антимикробной активности препарата в этом случае должен включать большинство вероятных бактериальных возбудителей инфекции данной локализации. В случае бактериальной инфекции дыхательных путей препарат должен проявлять активность в отношении наиболее частых возбудителей: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* (табл. 1).

Таблица 1. Наиболее частые бактериальные возбудители респираторных инфекций  
Table 1. The most common causative agents of respiratory tract infections

Возбудитель	Характеристика
Пневмококк ( <i>S. pneumoniae</i> )	Самый частый бактериальный возбудитель респираторных инфекций. Выделено более 90 различных серотипов пневмококков (все потенциально патогенны, тяжелые инфекции вызывают примерно 20). Пневмококком вызываются до 70% всех пневмоний, около 25% средних отитов, 5–15% гнойных менингитов, около 3% эндокардитов [4–6]
Гемофильная палочка ( <i>H. influenzae</i> )	Инфекция наиболее часто протекает в форме ринофарингита или ОРВИ без специфических особенностей, что может приводить к диагностическим ошибкам. <i>H. influenzae</i> способна вызывать тяжелые заболевания: пневмонии, обострения ХОБЛ, синусит, менингит, сепсис [7]
<i>M. catarrhalis</i>	Часто участвует в развитии респираторных инфекций, особенно у детей. Часто присутствует в комбинации с гемофильной палочкой и пневмококком. Второй по частоте возбудитель бактериальных обострений ХОБЛ [8]
$\beta$ -гемолитический стрептококк группы А (пиогенный стрептококк, <i>S. pyogenes</i> )	Вызывает широкий круг заболеваний, таких как ангина, фарингит, скарлатина, рожистое воспаление, паратонзиллярный абсцесс, флегмона шеи, сепсис, отит, менингит, стрептодермия, ревматизм, гломерулонефрит [9]

### Учет клинико-эпидемиологической ситуации в регионе (устойчивость возбудителя)

Основным ограничением эффективности антимикробных препаратов является способность патогенных микроорганизмов формировать резистентность к их действию, что является серьезной проблемой [10, 11]. Этот процесс многократно ускоряется при необоснованном и избыточном применении антибиотиков в качестве средств профилактики, в том числе в последний год, с учетом возросшей частоты самолечения антибактериальными препаратами симптомов, свойственных новой вирусной инфекции COVID-19.

Важной проблемой является устойчивая тенденция увеличения доли резистентных штаммов пневмококков к  $\beta$ -лактамам и макролидам. Так, чувствительность пневмококков к пенициллину в последние годы снизилась до 96,3%, к цефтриаксону – до 91,9%. Согласно информации, полученной с помощью открытой онлайн-платформы анализа данных по резистентности к антибиотикам (AMRmap), в настоящее время в России при внебольничных инфекциях устойчивость пневмококков к современным макролидам уже превышает 30% [12].

Уровень устойчивости среди клинических штаммов *H. influenzae* к аминопенициллинам также возрастает, и, как показывают последние исследования, в России составляет 19% [13].

В настоящее время подавляющее большинство клинических изолятов *M. catarrhalis* продуцируют  $\beta$ -лактамазы, которые ингибируются клавулановой кислотой [14].

### Роль индивидуальных факторов риска инфицирования резистентным возбудителем

Микробный пейзаж внебольничных инфекций может включать индивидуальные устойчивые штаммы микроорганизмов. Именно поэтому при выборе того или иного антибиотика необходимо прогнозировать риски наличия резистентных патогенов. Методология такого прогнозирования заключается в стратификации пациентов по факторам риска.

Факторы риска инфицирования лекарственно-устойчивыми возбудителями [15]:

- прием антибиотиков в течение предшествующих 3 мес;
- госпитализация в течение предшествующих 3 мес;
- пребывание в домах длительного ухода;
- лечение в дневных стационарах поликлиник;
- контакт с детьми, посещающими дошкольные учреждения;
- иммунодепрессивные заболевания/состояния;
- множественная коморбидность;
- хронические заболевания органов дыхания: бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- сахарный диабет;
- алкоголизм;
- лечение гемодиализом;
- недавние путешествия.

Ключевыми параметрами стратификации выступают: прием антибиотиков в течение последних трех

месяцев и наличие сопутствующей патологии. Такой подход позволяет изначально сделать выбор в пользу препаратов, способных преодолеть возможные механизмы резистентности возбудителей [15].

### Оценка эффективности антибактериальной терапии

Первоначальная оценка эффективности терапии должна проводиться через 48–72 ч после начала лечения. Критериями эффективности в эти сроки являются снижение температуры, уменьшение симптомов интоксикации и других проявлений (например, одышки). Если у пациента сохраняются высокая лихорадка и интоксикация или симптоматика прогрессирует, лечение следует признать неэффективным. В этом случае необходимо пересмотреть тактику антибактериальной терапии и повторно оценить целесообразность госпитализации пациента [16].

### Продолжительность антибактериальной терапии

Оптимальная длительность лечения пациентов с респираторными инфекциями остается предметом обсуждения. Например, при нетяжелой внебольничной пневмонии ключевым критерием отмены антибактериальной терапии является стойкая нормализация температуры тела на протяжении 48–72 ч при положительной динамике других симптомов и отсутствии признаков клинической нестабильности. При таком подходе длительность лечения обычно не превышает 7 дней. К критериям адекватности антибактериальной терапии эксперты относят: стойкое снижение температуры тела  $\leq 37,2$  °C, отсутствие симптомов интоксикации, дыхательной недостаточности (частота дыхания менее 20 в минуту), гнойной мокроты, положительную динамику показателей периферической крови (количество лейкоцитов в крови  $< 10 \times 10^9$ /л, нейтрофилов  $< 80\%$ , юных форм  $< 6\%$ ), а также отсутствие отрицательной динамики на рентгенограмме.

Сохранение отдельных клинических, лабораторных или рентгенологических признаков пневмонии не является абсолютным показанием к продолжению антибактериальной терапии или ее модификации. В подавляющем большинстве случаев их разрешение происходит самостоятельно или под влиянием симптоматической терапии. Длительно сохраняющийся субфебрилитет не является признаком бактериальной инфекции. Рентгенологические проявления при пневмонии разрешаются медленнее клинических симптомов, поэтому контрольная рентгенография грудной клетки не может служить критерием для определения длительности антибактериальной терапии [17].

### Соответствие проводимой антибактериальной терапии клиническим рекомендациям

Согласно федеральному закону №489-ФЗ от 25.12.2018, клинические рекомендации, утвержденные Минздравом России, являются обязательными при

**Таблица 2. Амоксициллин/клавуланат (Амоксиклав®) обладает высокой активностью в отношении основных возбудителей респираторных инфекций [26]**

*Table 2. Amoxicillin/clavulanic acid (Amoxiklav®) possesses high activity against the major causative agents of respiratory tract infections [26]*

Возбудитель	Амоксициллин/клавуланат	Амоксициллин	Цефиксим	Азитромицин
<i>S. pneumoniae</i> (ПРП)	++	++	0	++
<i>S. pneumoniae</i> (ПЧП)	+++	+++	++	+++
<i>H. influenzae</i>	+++	++	+++	++
<i>M. catarrhalis</i>	+++	0	+++	++
<i>S. pyogenes</i>	+++	+++	+++	+++
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	++	0	+++	0
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	+++	0	0	++

Примечание. +++ – высокая активность, ++ – хорошая активность, 0 – отсутствие клинически значимой активности, ПЧП – пенициллинчувствительные пневмококки, ПРП – пенициллинрезистентные пневмококки, MSSA – метициллинчувствительные *S. aureus*.

**Таблица 3. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых [22]**

*Table 3. Antibiotic therapy of community-acquired pneumonia in adults [22]*

Группа	Ключевые возбудители	Препараты (пероральный прием)
Пациенты без сопутствующих заболеваний <sup>1</sup> , не принимали антибиотики <sup>2</sup> ≤3 мес	<i>S. pneumoniae</i> , <i>M. pneumoniae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>	Препараты выбора: амоксициллин; альтернативные препараты: макролиды <sup>3</sup>
Пациенты с сопутствующими заболеваниями <sup>1</sup> и/или принимали антибиотики <sup>2</sup> ≤3 мес	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>C. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Enterobacteriaceae</i>	Препараты выбора: амоксициллин/клавуланат или другой ИЗП; альтернативные препараты: «респираторный» хинолон, цефдиторен

<sup>1</sup>ХОБЛ, сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, истощение. <sup>2</sup>Прием ≥2 дней. <sup>3</sup>Нецелесообразно использование в регионах с уровнем резистентности >25% (Москва, Санкт-Петербург). ИЗП – ингибиторозащищенные аминопенициллины.

оказании медицинской помощи населению [18]. Качество лечения напрямую зависит от степени выполнения клинических рекомендаций.

Во всем мире отмечается неуклонный рост резистентности бактериальных возбудителей к незащищенным аминопенициллинам. К настоящему времени эти препараты утратили свое значение в лечении многих инфекций, в этиологической структуре которых преобладают бактерии с высоким уровнем вторичной резистентности, прежде всего за счет продукции β-лактамаз. Это объясняется тем, что аминопенициллины, как и природные пенициллины, подвержены гидролизу всеми известными β-лактамазами. Незащищенные аминопенициллины могут рассматриваться в качестве препаратов стартовой терапии только у пациентов без факторов риска инфицирования лекарственно-устойчивыми возбудителями [19–24].

В клинических рекомендациях по лечению пневмонии у взрослых и детей отсутствуют некоторые пероральные цефалоспорины III поколения (Цефиксим, Цефтибутен). Всемирная организация здравоохранения не рекомендует использовать эти препараты для лечения респираторных инфекций, в связи с низкой активностью указанных препаратов в отношении пневмококка. Согласно заключению Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности все штаммы пневмококка могут оцениваться как

**Рис. 2. Рентгенограмма пациента Т. после проведенного курса лечения.**

*Fig. 2. X-ray of patient T. after treatment.*



резистентные к цефиксиму без предварительного тестирования, поэтому определение чувствительности пневмококка к цефиксиму не рекомендуется [25, 26].

В рекомендациях по лечению респираторных инфекций важное место занимает амоксициллин/клавуланат. Препарат обладает высокой стабильной активностью в отношении основных бактериальных возбудителей инфекций респираторной системы и ЛОР-органов: *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, анаэробов (табл. 2). Амоксициллин/клавуланат – препарат выбора у больных с фактором риска инфицирования лекарственно-устойчивыми возбудителями и/или высокой вероятностью участия β-лактамазпродуцирующих возбудителей [19–24].

## Выбор антибактериальной терапии у пациента Т.

Основываясь на рекомендациях по ведению внебольничной пневмонии и учитывая наличие у больного сахарного диабета, являющегося фактором риска инфицирования лекарственно устойчивым возбудителем пневмонии, пациенту был назначен амоксициллин/клавулатнат (Амоксиклав®) в дозе 1000 мг 2 раза в день (табл. 3) [22].

При осмотре через 3 дня отмечено улучшение состояния больного. Нормализовалась температура тела, исчезли слабость и боль в грудной клетке при дыхании, прекратился кашель. При аускультации – некоторое ослабление дыхания слева в нижних отделах.

При рентгенографии органов грудной клетки, выполненной через 14 дней, отмечено отсутствие инфильтрации на фоне некоторого усиления легочного рисунка, корни легких структурны, синусы свободны (рис. 2).

Пациенту рекомендовано наблюдение участковым терапевтом, эндокринологом, пульмонологом в течение года, вакцинация против гриппа, пневмококка.

## Заключение

Серьезными проблемами терапии инфекций верхних и нижних дыхательных путей является неоправданно частое назначение антимикробных препаратов без соответствующих показаний, что приводит к увеличению резистентности патогенных микроорганизмов. В связи с этим основными принципами рациональной антибактериальной терапии являются: точное установление диагноза, выбор стартового антибиотика с учетом возбудителя, учет уровня резистентности в стране и регионе, а также индивидуальных факторов риска инфицирования резистентными возбудителями. На эффективность антибактериальной терапии, несомненно, влияют соблюдение точной дозировки препарата, корректная оценка эффективности и продолжительности антимикробной терапии. Ведение пациентов с внебольничными инфекциями дыхательных путей должно соответствовать клиническим рекомендациям, утвержденным Минздравом России.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. WHO Model List of Essential Medicines, 20th List (March 2017). The selection and use of essential medicines. Report of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines, 2017 (including the 20th WHO Model List of Essential Medicines and the 6th WHO Model List of Essential Medicines for Children). [www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en)
2. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163 (4): 487–94.
3. Козлов Р.С., Голуб А.В. Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 4: 310–3. [Kozlov R.S., Golub A.V. To stop the progress of antimicrobial resistance today means to give a chance of mankind surviving tomorrow. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019; 4: 310–3 (in Russian).]
4. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009; 374 (9693): 893–902. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61204-6
5. Kolditz M, Tesch F, Mocke L et al. Burden and risk factors of ambulatory or hospitalized CAP: a population based cohort study. *Respir Med* 2016; 121: 32–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.10.015
6. Zhang Z, Chen M, Yu Y et al. Antimicrobial susceptibility among *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected globally between 2015 and 2017 as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (TEST). *Infect Drug Resist* 2019; 12: 1209–20. DOI: 10.2147/IDR.S203121
7. Giufrè M, Fabiani M, Cardines R et al. Increasing trend in invasive non-typeable *Haemophilus influenzae* disease and molecular characterization of the isolates, Italy, 2012–2016. *Vaccine* 2018; 36 (45): 6615–22. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.09.060
8. Liapikou A, Torres A. The clinical management of lower respiratory tract infections. *Expert Rev Respir Med* 2016; 10: 441–52. DOI: 10.1586/17476348.2016.1156537
9. Handbook of microbiological media. Roland M. Atlas. 2nd ed. CRS Press, 1997.
10. One world, one fight! *Antimicrob Resist Infect Control* 2015; 4: 49. DOI: 10.1186/s13756-015-0091-2
11. Zumla A, Memish ZA, Maeurer M et al. Emerging novel and antimicrobial-resistant respiratory tract infections: new drug development and therapeutic options. *Lancet Infect Dis* 2014; 14: 1136–49. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70828-X
12. Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А. и др. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017; 19 (2): 84–90. [Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A. et al. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2017; 19 (2): 84–90 (in Russian).]
13. Torumkuney D et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73 (Suppl. 5): v14–v21.
14. Dabernat H, Delmas C. Epidemiology and evolution of antibiotic resistance of *Haemophilus influenzae* in children 5 years of age or less in France, 2001–2008: a retrospective database analysis. *Eur J Clin Microb Infect Dis* 2012; 31 (10): 2745–53.
15. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция совета экспертов. *Справочник поликлинического врача*. 2018; 1: 6–10. [Empiricheskaja antibakterial'naja terapija infektsii dykhatel'nykh putei s uchetom faktorov riska rezistentnoi flory. Rezoliutsiia soveta ekspertov. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha*. 2018; 1: 6–10 (in Russian).]
16. Harris AM, Hicks LA, Qaseem A. Appropriate antibiotic use for acute respiratory tract infection in adults: advice for high-value care from the American College of Physicians and the Centers for Disease Control and Prevention. *Ann Intern Med* 2016; 164: 425–34. DOI: 10.7326/M15-1840
17. Респираторная медицина: руководство: в 3 т. Т. 2. Под ред. А.Г. Чулалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017. [Respiratornaia meditsina: rukovodstvo: v 3 t. T. 2. Ed. A.G. Chuchalini. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Litterra, 2017 (in Russian).]
18. Федеральный закон от 25 декабря 2018 г. №489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федераль-

- ный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций» Минздрава России. <http://cr.rosminzdrav.ru/>  
[Federal'nyi zakon ot 25 dekabria 2018 g. №489-FZ "O vnesenii izmenenii v stat'iu 40 Federal'nogo zakona "Ob obiazatel'nom meditsinskom strakhovanii v Rossiiskoi Federatsii" i Federal'nyi zakon "Ob osnovakh okhrany zdorov'ia grazhdan v Rossiiskoi Federatsii" po voprosam klinicheskikh rekomendatsii" Minzdrava Rossii. <http://cr.rosminzdrav.ru/> (in Russian).]
19. Клинические рекомендации. Оtit средний острый. Минздрав России. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М., 2016.  
[Klinicheskie rekomendatsii. Otit srednii ostryi. Minzdrav Rossii. Natsional'naia meditsinskaia assotsiatsiia otorinolaringologov. Moscow, 2016 (in Russian).]
  20. Клинические рекомендации. Острый синусит. Минздрав России. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М., 2016.  
[Klinicheskie rekomendatsii. Ostryi sinusit. Minzdrav Rossii. Natsional'naia meditsinskaia assotsiatsiia otorinolaringologov. Moscow, 2016. (in Russian).]
  21. Клинические рекомендации. Острый тонзиллофаринит. Минздрав России. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. М., 2016.  
[Klinicheskie rekomendatsii. Ostryi tonsillofarinit. Minzdrav Rossii. Natsional'naia meditsinskaia assotsiatsiia otorinolaringologov. Moscow, 2016 (in Russian).]
  22. Федеральные клинические рекомендации. Внебольничная пневмония. Минздрав России. РРО. МАКМАХ. М., 2018.  
[Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Vnebol'nichnaia pnevmonia. Minzdrav Rossii. RRO. MAKMAKh. Moscow, 2018 (in Russian).]
  23. Эмпирическая антибактериальная терапия инфекций дыхательных путей с учетом факторов риска резистентной флоры. Резолюция совета экспертов. Справочник поликлинического врача. 2018; 1: 6–10.  
[Empiricheskaia antibakterial'naia terapiia infektsii dykhatel'nykh putei s uchedom faktorov riska rezistentnoi flory. Rezoliutsiia soveta ekspertov. Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2018; 1: 6–10 (in Russian).]
  24. Федеральные клинические рекомендации. Хроническая обструктивная болезнь легких. Минздрав России. РРО. М., 2016.  
[Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaiia obstruktivnaia bolezni' legkikh. Minzdrav Rossii. RRO. Moscow, 2016 (in Russian).]
  25. WHO Model List of Essential Medicines for Children. 6th List [updated 2017 March; cited 2017 Oct 9]. [http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th\\_EMLc2017.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th_EMLc2017.pdf)
  26. Справочник по антимикробной терапии. Выпуск 2. Под ред. Р.С. Козлова, А.В. Дехнича. Смоленск: МАКМАХ, 2010.  
[Spravochnik po antimikrobnaii terapii. Vypusk 2. Ed. R.S. Kozlov, A.V. Dekhnych. Smolensk: MAKMAKh, 2010 (in Russian).]
  27. Веселов А.В. Амоксициллин/клавуланат: особенности фармакокинетики и фармакодинамики при терапии респираторных инфекций. Практическая пульмонология. 2008; 4: 33–6.  
[Veselov A.V. Amokitsillin/klavulanat: osobennosti farmakokinetiki i farmakodinamiki pri terapii respiratornykh infektsii. Prakticheskaiia pul'monologiiia. 2008; 4: 33–6 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Фесенко Оксана Вадимовна** – д-р мед. наук, проф. каф. пульмонологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ofessenko@mail.ru  
**Oksana V. Fesenko** – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ofessenko@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.04.2021  
Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2021

# *Helicobacter pylori*: долгая история одного клинического случая

Н.Н. Дехнич, А.А. Тряпышко

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия  
n.dekhnich@mail.ru

## Аннотация

В статье приводится клинический случай пациентки Ф. 44 лет с диагнозом: Функциональная диспепсия. Диспепсия, ассоциированная с *Helicobacter pylori*. Хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*. Пациентку на протяжении 12 лет беспокоят симптомы диспепсии. За это время проведено обследование дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Органической патологии не выявлено. Было проведено три линии эрадикации инфекции *H. pylori*. Полной клинической ремиссии после каждого курса эрадикации инфекции *H. pylori* достичь не удалось.

**Ключевые слова:** функциональная диспепсия, *Helicobacter pylori*.

**Для цитирования:** Дехнич Н.Н., Тряпышко А.А. *Helicobacter pylori*: долгая история одного клинического случая. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 46–50. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00049

## *Helicobacter pylori*: a long history of one clinical case

Natalya N. Dekhnich, Andrei A. Tryapushko

Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia  
n.dekhnich@mail.ru

## Abstract

The article presents a clinical case of a 44-year-old female patient F. with a diagnosis of Functional dyspepsia. Dyspepsia associated with *Helicobacter pylori*. Chronic gastritis associated with *H. pylori*. The patient has been complaining of dyspepsia, shortness of breath, vomiting for 12 years. During this time, the respiratory, cardiovascular and digestive systems were examined, but no organic pathology was revealed. Three lines of *H. pylori* eradication were performed. Complete clinical remission after each course of *H. pylori* eradication was not achieved.

**Key words:** functional dyspepsia, *Helicobacter pylori*.

**For citation:** Dekhnich N.N., Tryapushko A.A. *Helicobacter pylori*: a long history of one clinical case. Clinical review for general practice. 2021; 3: 46–50. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00049

## Жалобы

Пациентка Ф. 44 лет обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на боли в эпигастральной области, чувство переполнения в эпигастрии после еды, тошноту, вздутие живота, чувство нехватки воздуха после приема пищи, в связи с чем самостоятельно вызывает рвоту, приносящую облегчение, склонность к запорам. Данные жалобы беспокоят больную на протяжении более 6 мес, усиливаются после приема пищи.

Таким образом, на основании жалоб пациентки можно выделить следующие клинические симптомы: диспепсия, одышка, метеоризм. Симптомы диспепсии могут наблюдаться у пациентов с функциональной диспепсией (ФД), идиопатическим гастропарезом, целиакией, сахарным диабетом, системной склеродермией, у пациентов с инфильтративными поражениями желудка (при болезни Менетрие, болезни Крона, амилоидозе, саркоидозе), хронической сердечной недостаточностью (конгестивная гастропатия), хронической почечной недостаточностью, гипер- и гипотиреозом, гиперпаратиреозом, хронической надпочечниковой недостаточностью, лучевой болезнью, постваготомическими расстройствами, а также у беременных [1]. Часто

метеоризм является сопутствующим симптомом запора при функциональных заболеваниях, а также может быть проявлением избыточного бактериального роста, дисбиоза, висцеральной гиперчувствительности, диссинергии мышц брюшного пресса [2–4]. Одышка может быть проявлением заболеваний дыхательной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Сочетание данных симптомов позволяет заподозрить заболевание верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и при исключении органической патологии, можно думать о функциональных нарушениях.

## Анамнез заболевания

Пациентка считает себя больной с 32 лет (2009 г.), когда на фоне общего благополучия стала беспокоить тяжесть в эпигастрии после еды, тошнота, чувство нехватки воздуха после приема пищи, вздутие живота. Пациентка обратилась к участковому терапевту, после чего был назначен комплекс обследований. По результатам эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) был выявлен поверхностный гастрит. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружен полип желчного пузыря (5×5 мм). Электрокардио-

Таблица 1. Последовательность схем эрадикации инфекции *H. pylori* у пациентки Ф.  
Table 1. Sequence of schemes for eradication of *H. pylori* infection in female patient F.

№	Схема эрадикации	Длительность терапии	Дата проведения	Контроль эрадикации
1	Стандартная тройная терапия (терапия первой линии)	7 дней	24.09.2016 – 30.09.2016	Антиген <i>H. pylori</i> в кале (29.11.2016) – положительный
2	Квадротерапия с препаратом висмута (терапия второй линии)	10 дней	1.11.2016 – 10.11.2016	Антиген <i>H. pylori</i> в кале (13.02.2017) – положительный
3	Тройная терапия с левофлоксацином (терапия третьей линии)	10 дней	14.04.2017 – 23.04.2017	Антиген <i>H. pylori</i> в кале (20.06.2018) – отрицательный
4	Стандартная тройная терапия + висмут трикалия дицитрат + пробиотик (терапия первой линии, усиленная препаратом висмута и пробиотиком)	14 дней	12.03.2021 – 25.03.2021	Запланирован

Таблица 2. Критерии оценки чувствительности *H. pylori* к АМП [5]  
Table 2. Antimicrobial susceptibility criteria for *H. pylori* [9]

Препарат	МПК, мг/л		МПК, мг/л для штамма, выделенного у пациентки Ф.
	Чувствительный*, ≤	Резистентный*, >	
Амоксициллин	0,125	0,125	0,016
Кларитромицин	0,25	0,5	0,016
Левофлоксацин	1,0	1,0	0,25
Тетрациклин	1,0	1,0	0,06
Метронидазол	8,0	8,0	1,0
Рифампицин	1,0	1,0	0,125

\*Данные критерии не являются клиническими, а представляют собой эпидемиологические пограничные значения, разделяющие штаммы с природной чувствительностью и штаммы со сниженной чувствительностью. МПК – минимальная подавляющая концентрация.

графия (ЭКГ) сердца – без патологии. На эхокардиографии (ЭхоКГ) систолическая и диастолическая функции желудочков сохранены (фракция выброса 68%). Общий анализ крови и биохимический анализ крови без патологии. Для определения лактазной недостаточности была выполнена проба с лактозой: лактазной недостаточности не выявлено. По поводу одышки были выполнены: спирометрия: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) = 93+10%, форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) = 81%, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ=100, рентгенография органов грудной клетки (ОГК) и осмотр пульмонолога – патологии со стороны органов дыхания не выявлено. Были рекомендованы омепразол, урсодезоксихолевая кислота, комбинация алверина и симетикона. Симптомы заболевания в незначительной степени уменьшились.

В возрасте 38 лет (2015 г.), вновь усилилась тяжесть в эпигастрии, тошнота, чувство нехватки воздуха после приема пищи, вздутие живота и появились боли в эпигастрии. При проведении обследования была выполнена ЭГДС: пищевод проходим свободно, слизистая розовая, «зубчатая линия» прослеживается, кардия смыкается плотно. Желудок обычных размеров, форма промежуточная, расправляется воздухом свободно, натошак содержит умеренное количество жидкости (слизь). Определяется очаговая гиперемия и отек сли-

зистой оболочки в антруме. Отмечается гиперплазия складок. Перистальтика сохраненная. Угол «чистый». Гиперпластический гастрит наблюдается в антруме и в теле. Лимфоидная гастропатия в антруме и теле желудка. Привратник функционирует. Дуоденогастральный рефлюкс отсутствует. Двенадцатиперстная кишка: луковица деформирована, нисходящий отдел не деформирован. Слизистая розовая. БДС в типичном месте, без патологии. Заключение: Поверхностный гастрит. Гиперпластический гастрит. Халазия кардии. При гистологическом исследовании биоптата тела желудка выявлен хронический фундальный гастрит: воспаление (+++), активность (++), атрофия (+), *Helicobacter pylori* (+), метаплазия (-). Также была выполнена видеокOLONOSКОПИЯ, где патологии не выявлено. От лечения инфекции *H. pylori* пациентка воздержалась.

Через год в возрасте 39 лет (2016 г.) обратилась к гастроэнтерологу с жалобами на тошноту, дискомфорт и периодические боли в эпигастрии. Было выполнено рентгенологическое исследование желудка с барием, по результатам которого эвакуация бария из желудка не была нарушена. На основании жалоб, анамнеза, инструментального обследования был выставлен диагноз: Диспепсия неуточненная. Хронический гастрит (поверхностный, гиперпластический), индуцированный *H. pylori*. В соответствии с диагнозом пациентке

рекомендована диета №1 и назначена 7-дневная антигеликобактерная стандартная тройная терапия первой линии: эзомепразол (Эманера, KRKA, Словения) 20 мг 2 раза в сутки + кларитромицин (Кладид, AbbVie, S.r.l., Италия) 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин (Флемоксин солютаб, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 1000 мг 2 раза в сутки (табл. 1). Терапию первой линии пациентка приняла в полном объеме без нежелательных лекарственных реакций, но эрадикации *H. pylori* достигнуто не было (обнаружен антиген *H. pylori* в кале методом иммуноферментного анализа (ИФА) не ранее чем через 1 мес после окончания курса антигеликобактерной терапии). У пациентки сохранялись периодические боли в эпигастрии, в связи с чем большей была назначена 10-дневная антигеликобактерная терапия второй линии – четырехкомпонентная терапия на основе препарата висмута: эзомепразол (Эманера, KRKA, Словения) 20 мг 2 раза в сутки + висмута трикалия дицитрат (Улькавис, KRKA, Словения) 120 мг 3 раза в сутки и на ночь + метронидазол (Трихопол, Polpharma, Польша) 500 мг 3 раза в сутки + тетрациклин 500 мг 4 раза в сутки. Терапию второй линии пациентка приняла в полном объеме без нежелательных лекарственных реакций, но эрадикации *H. pylori* также достигнуто не было (обнаружен антиген *H. pylori* в кале методом ИФА не ранее чем через 1 мес после окончания курса антигеликобактерной терапии). У пациентки по-прежнему сохранялись периодические боли в эпигастрии.

Было принято решение выполнить гастроскопию со взятием 2 биоптатов антрального отдела и 2 биоптатов тела желудка на посев и определение чувствительности *H. pylori* к антимикробным препаратам (АМП) для назначения антигеликобактерной терапии третьей линии. На гастроскопии был обнаружен поверхностный гастрит, из взятых биоптатов получен рост колоний *H. pylori*, после чего выполнено определение чувствительности *H. pylori* к АМП (табл. 2). На основании полученных данных пациентке была рекомендована 10-дневная антигеликобактерная терапия третьей линии: эзомепразол (Эманера, KRKA, Словения) 20 мг 2 раза в сутки + левофлоксацин (Таваник, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Германия) 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин (Флемоксин солютаб, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 1000 мг 2 раза в сутки 10 дней. Терапию третьей линии пациентка приняла в полном объеме без нежелательных лекарственных реакций. Эрадикация *H. pylori* была достигнута (антиген *H. pylori* в кале не обнаружен методом ИФА, исследование было проведено не ранее чем через 1 мес после окончания курса антигеликобактерной терапии). Однако симптомы заболевания не купировались полностью.

Через год повторно выполнена гастроскопия, в ходе которой был выявлен поверхностный гастрит. При гистологическом исследовании биоптата антрального отдела желудка выявлен хронический антральный гастрит: воспаление (+), активность (-), атрофия (+;-), *H. pylori* (-), метаплазия (-).

Настоящее ухудшение было отмечено пациенткой около года назад, когда постепенно стало нарастать чувство переполнения в эпигастрии после еды, тошнота, вздутие живота, чувство нехватки воздуха после приема пищи, боли в эпигастрии, не лечилась. Обратилась к гастроэнтерологу.

При анализе данных анамнеза заболевания можно установить, что выполненные обследования дыхательной системы (спирография с бронходилатационной пробой, рентгенография ОГК, осмотр пульмонолога) и сердечно-сосудистой системы (ЭхоКГ, ЭКГ) исключают связь одышки с заболеваниями органов дыхания и сердца. Таким образом, одышка, с высокой долей вероятности, связана с заболеванием ЖКТ. В виду отсутствия у пациентки сахарного диабета и патологии при рентгенологическом исследовании желудка с барием, диагноз гастропарез желудка можно исключить. При выполнении ЭГДС, колоноскопии, УЗИ органов брюшной полости органической патологии системы пищеварения не выявлено. Поэтому симптомы диспепсии – тошнота, рвота, чувство нехватки воздуха – связаны с функциональными нарушениями и наличием инфекции *H. pylori*.

#### Анамнез жизни

Пациентка имеет высшее образование. Не курит. Алкоголем не злоупотребляет. Перенесла три операции по поводу паховой, пупочной грыж и миомы матки. Аллергический и наследственный анамнез не отягощены.

#### Данные объективного обследования

Общее состояние удовлетворительное. Рост 158 см, масса тела 55 кг, индекс массы тела 22 кг/м<sup>2</sup>. Кожные покровы телесного цвета, чистые. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, звучные. Частота сердечных сокращений 66 в минуту. Артериальное давление 140/80 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, болезненный в эпигастрии. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Периферических отеков нет.

Учитывая наличие симптомов болезненности в эпигастрии, была выполнена ЭГДС с биопсией. Выявлен поверхностный, лимфоидный гастрит нижней трети тела и антрума желудка. Заключение гистолога: в биоптате слизистая антрального типа без атрофии с диффузной умеренной полиморфноклеточной воспалительной инфильтрацией собственной пластинки. В слизи очаговые небольшие скопления *H. pylori*. Хронический антральный гастрит: воспаление (+++), активность (+), атрофия (-), *H. pylori* (+), метаплазия (-). Также был выполнен <sup>13</sup>C-уреазный дыхательный тест для подтверждения инфекции *H. pylori*, результат которого оказался положительным (7,6% при норме <4,00%).

#### Клинический диагноз

Функциональная диспепсия. Диспепсия, ассоциированная с *H. pylori*. Хронический гастрит, ассоциированный с *H. pylori*.

## Лечение и тактика ведения больной

После завершения последней эрадикационной терапии прошло более 4 лет. За это время пациентка не принимала АМП. Вероятно, повторное инфицирование произошло тем же штаммом *H. pylori*, который остался циркулировать внутри семьи. Этот штамм был чувствителен ко всем АМП, включая амоксициллин и кларитромицин. В этой связи для достижения максимально успешной эрадикации пациентке была рекомендована стандартная тройная терапия максимальной продолжительности (14 дней), усиленная препаратом висмута трикалия дицитрата и пробиотиком: эзомепразол (Эманера, KRKA, Словения) 20 мг 2 раза в сутки + кларитромицин (Клацид, AbbVie, S.r.l., Италия) 500 мг 2 раза в сутки + амоксициллин (Флемоксин солютаб, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 1000 мг 2 раза в сутки + висмута трикалия дицитрат (Де-нол, Astellas Pharma Europe, B.V., Нидерланды) 240 мг 2 раза в сутки + пробиотический комплекс: живые бифидобактерии, лактобактерии, молочнокислые микроорганизмы (Необиотик лактобаланс, Селл Биотек Ко., Лтд., Корея 1 капсула 1 раз в сутки). Терапию пациентка перенесла в полном объеме без нежелательных лекарственных реакций. Планируется контроль эрадикации *H. pylori* не ранее чем через 1 мес после окончания антигеликобактерной терапии при условии отмены ингибиторов протонной помпы за 14 дней до проведения <sup>13</sup>C-уреазного дыхательного теста.

## Обсуждение

В соответствии с Римскими критериями IV пересмотра под ФД понимают комплекс симптомов, причиняющих беспокойство пациенту: боли и чувство жжения в эпигастральной области, ощущение переполнения ее после еды и раннее насыщение, которые отмечаются у больного в течение 3 последних месяцев (при их общей продолжительности не менее 6 мес) и которые не могут быть объяснены органическими заболеваниями [1].

Один из значимых факторов в патогенезе ФД является расстройство двигательной функции желудка и двенадцатиперстной кишки. В исследовании было обнаружено в 40–60% случаев, что у пациентов с ФД не происходит адекватного расслабления проксимального отдела желудка после приема пищи, что приводит к быстрому попаданию пищи в антральный отдел, его растяжению и появлению чувства раннего насыщения [6]. Пациентку на протяжении 7 лет беспокоили симптомы ФД, одышка, рвота. При выполнении неоднократных исследований пищеварительной системы органической патологии выявлено не было. Заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся одышкой, были исключены. Спустя 5 лет после появления симптомов заболевания у пациентки была выявлена инфекция *H. pylori*. В соответствии с клиническими рекомендациями при сочетании инфекции *H. pylori* с ФД терапией первого выбора служит эрадикация инфекции *H. pylori* для исключения паци-

ентов из группы ФД в группу диспепсии, ассоциированной с инфекцией, обусловленной *H. pylori* [1].

По состоянию на момент первой попытки эрадикации инфекции *H. pylori* (2016 г.) была показана трехкомпонентная стандартная 7-дневная терапия [7]. Эрадикация на этой схеме достигнута не была, контроль эрадикации после каждой попытки проводился путем определения антигена *H. pylori* в кале методом ИФА. В качестве контроля эрадикации рекомендуют использовать дыхательный тест с мочевиной, меченной <sup>13</sup>C, или определение антигена *H. pylori* в кале лабораторным способом не ранее чем через 4 нед после окончания курса антигеликобактерной терапии [8, 9]. После неудачной попытки эрадикации в качестве альтернативной схемы рекомендовано использовать 10-дневную четырехкомпонентную схему на основе висмута трикалия дицитрата, что и было назначено пациентке [10]. При выполнении контроля, эрадикации достигнуто не было. По стандартам ведения пациентов с инфекцией *H. pylori* следующим шагом должна быть определена чувствительность *H. pylori* к АМП. По результатам определения чувствительности к АМП оказалось, что *H. pylori* чувствителен к амоксициллину, кларитромицину, тетрациклину, метронидазолу (табл. 2), 10-дневная терапия третьей линии на основе левофлоксацина была назначена по результатам определения чувствительности к АМП. После третьей попытки эрадикация инфекции *H. pylori* была достигнута, но симптомы диспепсии до конца купированы не были. Если после эрадикации инфекции *H. pylori* симптомы диспепсии не купируются через 6–12 мес, то устанавливается диагноз ФД [1].

Усиление симптомов через 3 года, вероятно, связано с реинфекцией штаммом *H. pylori*, в связи с чем была назначена 14-дневная стандартная эрадикационная терапия первой линии с добавлением висмута трикалия дицитрата и пробиотика. Добавление висмута служит мерой повышения эффективности терапии [8]. Добавление пробиотика может снизить частоту нежелательных реакций и повысить эффективность терапии [11].

## Заключение

Особенностью данного клинического наблюдения служит прогрессирование симптомов диспепсии, рвоты, одышки на фоне инфекции *H. pylori*, и после ее обнаружения эрадикация достигнута только после завершения третьей схемы терапии, после чего симптомы до конца не разрешились. Усиление симптомов спустя 3 года после эрадикации и выявление инфекции *H. pylori* свидетельствует о реинфекции *H. pylori*. Пациентке было рекомендовано обследовать членов семьи для выявления источника реинфекции. В настоящее время пациентка закончила 14-дневную схему эрадикации. После терапии наблюдается уменьшение выраженности симптомов диспепсии. Контроль эффективности эрадикации будет проведен не раньше чем через 1 мес после окончания приема АМП.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шептулин А.А. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению функциональной диспепсии. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (1): 50–61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Sheptulin A.A. et al. Diagnosis and treatment of the functional dyspepsia: clinical guidelines of the Russian Gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017; 27 (1): 50–61. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-50-61 (in Russian).]
2. Shah ED, Almario CV, Spiegel BMR, Chey WD. Lower and Upper Gastrointestinal Symptoms Differ Between Individuals with Irritable Bowel Syndrome with Constipation or Chronic Idiopathic Constipation. *J Neurogastroenterol Motil* 2018; 24 (2): 299–306. DOI: 10.5056/jnm17112
3. Malagelada JR, Accarino A, Azpiroz F. Bloating and Abdominal Distension: Old Misconceptions and Current Knowledge. *Am J Gastroenterol* 2017; 112 (8): 1221–31. DOI: 10.1038/ajg.2017.129
4. Tremolaterra F, Villoria A, Azpiroz F et al. Impaired viscerosomatic reflexes and abdominal-wall dystonia associated with bloating. *Gastroenterology* 2006; 130 (4): 1062–8. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.12.036
5. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 8.0, 2018. <http://www.eucast.org>
6. Tack J, Piessevaux H, Coulie B et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115: 1346–52.
7. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2012; 1: 87–9. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L. Sheptulin A.A. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2012; 1: 87–9 (in Russian).]
8. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2018; 28 (1): 55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70 [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L. et al. Diagnostics and treatment of *Helicobacter pylori* infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018; 28 (1): 55–70. DOI: 10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70 (in Russian).]
9. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Лечение инфекции *Helicobacter pylori*: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации, 19 мая 2017 г.). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017; 27 (4): 4–21. [Ivashkin V.T., Mayev I.V., Lapina T.L. et al. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: mainstream and innovations (Review of literature and resolution of Advisory council of the Russian gastroenterological association, May 19, 2017). Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017; 27 (4): 4–21 (in Russian).]
10. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Маев И.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 26 (6): 40–54. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Mayev I.V. et al. Diagnostics and treatment of peptic ulcer: clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2016; 26 (6): 40–54. DOI: 10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54 (in Russian).]
11. Zhu R, Chen K, Zheng YY et al. Meta-analysis of the efficacy of probiotics in *Helicobacter pylori* eradication therapy. *World J Gastroenterol* 2014; 20 (47): 18013–21. DOI: 10.3748/wjg.v20.i47.18013

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Дехнич Наталья Николаевна** – д-р мед. наук, доцент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО СГМУ, науч. сотр. НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

**Natalya N. Dekhnich** – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Smolensk State Medical University. E-mail: n.dekhnich@mail.ru

**Третьяшко Андрей Андреевич** – ассистент каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО СГМУ. E-mail: dron9412@yandex.ru

**Andrei A. Tret'yushko** – Assistant, Smolensk State Medical University. E-mail: dron9412@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2021

# Хронические субдуральные гематомы головного мозга: проблемы и решения. Часть 2. Новая концепция лечения хронических субдуральных гематом и результаты

Л.Б. Лихтерман, А.Д. Кравчук, В.А. Охлопков

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия  
ova@nsi.ru

## Аннотация

Выявленное резкое увеличение в 6–60 раз содержания продуктов деградации фибрина в полости хронической субдуральной гематомы по сравнению с периферической кровью послужило основанием для разработки новой концепции лечения хронических субдуральных гематом. Представлены результаты минимально инвазивной хирургии, показавшие по сравнению с краниотомией снижение летальных исходов с 12–18% до 1,2% и исчезновение тяжелых послеоперационных осложнений, таких как коллапс мозга. По данным катамнеза на глубину от 1 года до 10 лет, хорошее восстановление отмечено у 91,7% пациентов.

**Ключевые слова:** хронические субдуральные гематомы, краниотомия, закрытое наружное дренирование.

**Для цитирования:** Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Хронические субдуральные гематомы головного мозга: проблемы и решения. Часть 2. Новая концепция лечения хронических субдуральных гематом и результаты. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 51–57. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00050

## Chronic subdural hematomas: challenges and solutions. Part 2. New concept for treatment of chronic subdural hematomas and the results

Leonid B. Likhterman, Aleksandr D. Kravchuk, Vladimir A. Okhlopov

Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia  
ova@nsi.ru

## Abstract

The observed dramatic 6–60-fold increase in fibrin degradation product levels in the cSDH cavity compared to peripheral blood was the rationale that underpinned the development of new concept for treatment of chronic subdural hematoma. The minimally invasive surgery results are reported, demonstrating decrease in fatality rate from 12–18% to 1.2% compared to craniotomy, as well as disappearance of severe post-operative complications, such as cerebral collapse. According to 1–10-year follow-up data, 91.7% of patients have shown good recovery.

**Key words:** chronic subdural hematomas, craniotomy, closed external drainage.

**For citation:** Likhterman L.B., Kravchuk A.D., Okhlopov V.A. Chronic subdural hematomas: challenges and solutions. Part 2. New concept for treatment of chronic subdural hematomas and the results. Clinical review for general practice. 2021; 3: 51–57. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00050

Распознавание многоликих в своем проявлении хронических субдуральных гематом (ХСГ) и их дифференциальная диагностика с клинически сходными болезнями (опухоли головного мозга, нарушения мозгового кровообращения, церебральные воспалительные процессы и др.), требовавшие раньше большого врачебного опыта, длительного наблюдения и применения инвазивных инструментальных методов, ныне являются решенной задачей. Компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сделали диагностику ХСГ прямой, неинвазивной, визуализированной, доступной и однозначной, что привело к их раннему выявлению и в определенной степени создало иллюзию учащения.

Это заметно изменило пофазное распределение пациентов при их поступлении в нейрохирургический

стационар. При корректном сопоставлении материалов Центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко очевиден иной спектр клинических фаз ХСГ. В 1970–1987 гг. в фазе компенсации поступали 3% больных, в фазе субкомпенсации – 29%, остальные 68% пребывали в фазах умеренной и грубой клинической декомпенсации. В 1988–2020 гг. в фазе клинической компенсации находились 8,7% больных, субкомпенсации – 49,8%, в фазах декомпенсации – 41,5%. При этом особенно разителен контраст между числом больных в наиболее неблагоприятной клинической фазе грубой декомпенсации – 32,9% и 6,6% соответственно.

## Показания для хирургии

Общепризнана необходимость хирургического лечения ХСГ. При этом показания для оперативного

вмешательства при ХСГ основываются на общих принципах хирургии травматических объемных образований головного мозга. Учитываются, главным образом, клиническое состояние пациента и результаты КТ/МРТ-исследований (представляющие данные о плотностных характеристиках ХСГ, ее размерах, локализации, дислокационных изменений мозга и др.). Давность дооперационных КТ или МРТ не должна превышать двух недель.

Абсолютными показаниями к хирургическому вмешательству при ХСГ являются:

- пребывание больных в фазах клинической декомпенсации;
- выраженные признаки масс-эффекта по данным КТ или МРТ.

Относительными показаниями являются:

- пребывание больных в фазах клинической компенсации или субкомпенсации;
- небольшие размеры ХСГ без значимых клинических, КТ или МРТ дислокационных изменений.

В ряде случаев при стабильном компенсированном состоянии больного возможно динамическое наблюдение, а при положительной динамике (клиническая картина, КТ/МРТ-данные) не исключается рассмотрение вопроса о консервативной тактике лечения.

### Минимально инвазивная хирургия против радикальной краниотомии

ХСГ являются объемным, доброкачественным, инкапсулированным, растущим образованием, которое, если его не устранить, приводит к нарастающей дислокации и ущемлению ствола мозга и в конечном счете к гибели больного. По здравому смыслу возможно радикальное решение проблемы – одномоментное полное удаление «кровяного мешка» вместе с его содержимым и капсулой через широкую трепанацию. Так поступали на протяжении многих десятилетий [1–3] да и сегодня – не редкость [4].

Преимущества краниотомии казались очевидными: возможность визуально контролируемого полного опорожнения содержимого гематомы с ликвидацией сдавления мозга, ревизия субдурального пространства и максимальное удаление капсулы гематомы. Последнее считалось одним из обязательных условий хирургии ХСГ.

Не исключалась возможность использования в хирургическом лечении и краниоэктомии, которая представлялась оправданной у больных при отеке мозга с угрожающими нарушениями витальных функций, а также в случаях рецидивирования гематомы [5].

Как показал опыт, стремление к максимальному радикализму в хирургическом лечении ХСГ сопровождалось серьезными негативными явлениями, связанными в первую очередь с большим количеством послеоперационных осложнений. Рецидивы гематом наблюдались в 2–37% [6, 7].

Длительно сдавленный хронической гематомой мозг, особенно у пожилых и стариков, не может быстро расправиться. И это создает реальную угрозу коллапса

рис. 1. Послеоперационные осложнения после трепанации черепа и радикального удаления ХСГ: а – коллапс мозга и пневмоцефалия, б – внутримозговые кровоизлияния.

Fig. 1. Postoperative complications of craniotomy with radical removal of chronic subdural hematoma: a – cerebral collapse and pneumocephalus, b – intracerebral hemorrhage.

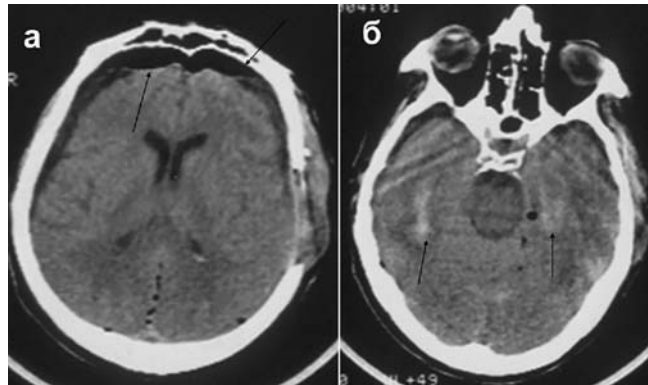
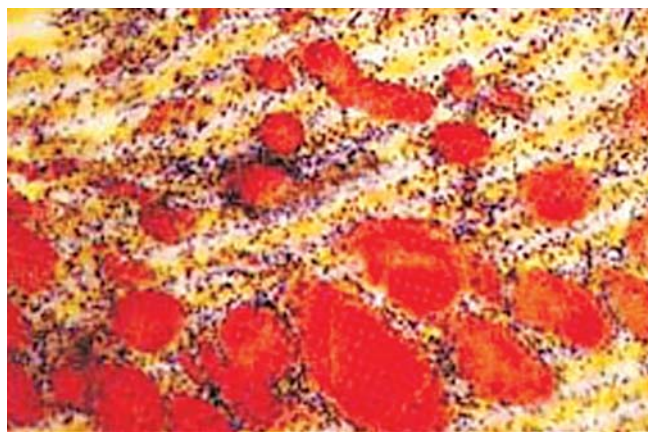


рис. 2. Макрокапилляры наружной капсулы ХСГ. Окраска – гематоксилин-эозин × 200.

Fig. 2. Macrocapillaries in the external capsule of cSDH. Hematoxylin and eosin staining, magnification 200x.



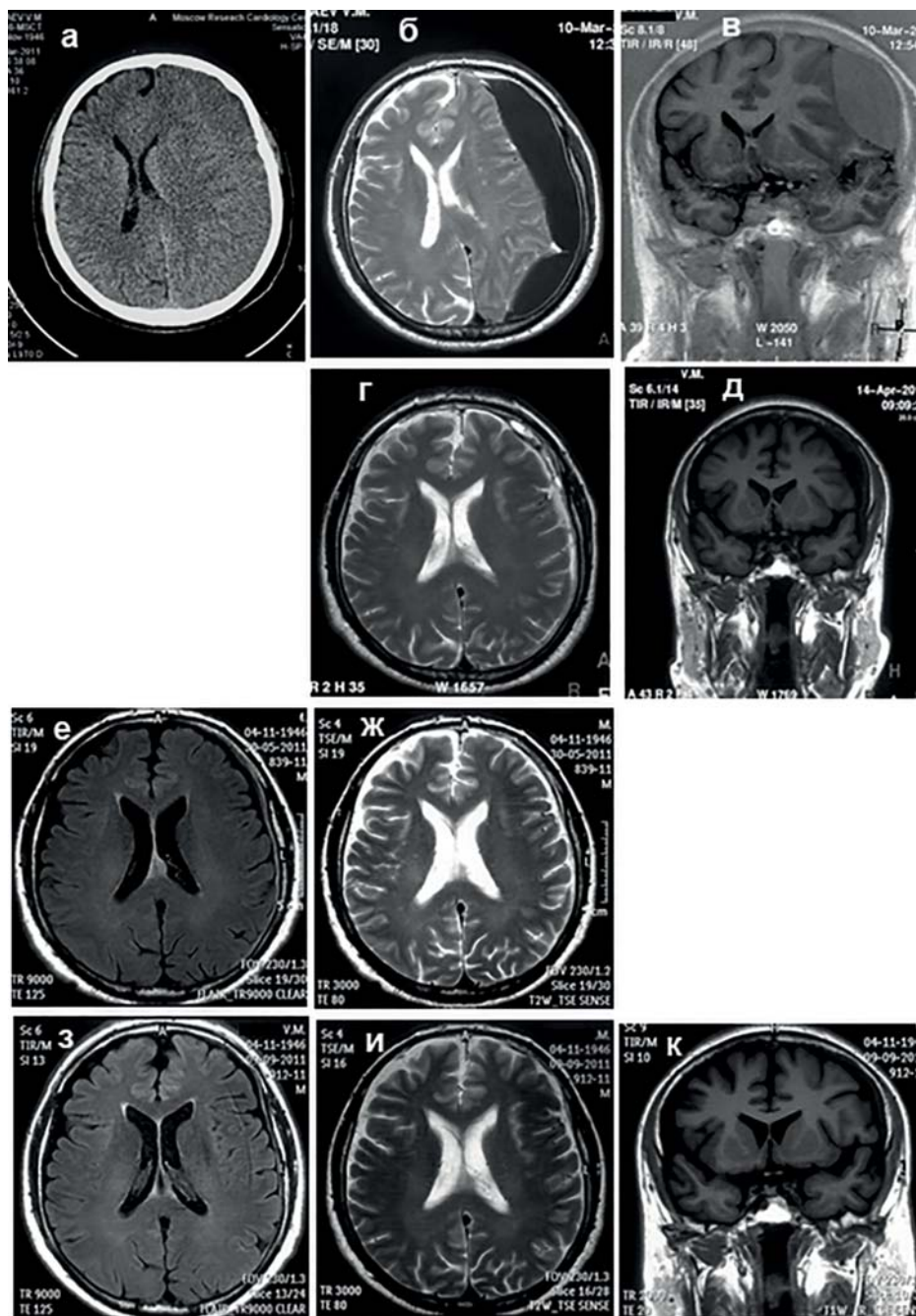
мозга и различных других осложнений [8] – от напряженной пневмоцефалии до внутримозговых кровоизлияний (рис. 1). Летальность при радикальном методе лечения ХСГ достигает 12–18% [6, 9–11], а порой и выше [12].

Проведенные нами исследования доказали [13], что основной причиной, поддерживающей существование и периодическое увеличение ХСГ, является гиперфибринолиз ее содержимого. Он обусловлен накоплением в полости гематомы продуктов деградации фибрина, превышающих в 6–60 раз аналогичные показатели в периферической крови у этих же больных. В среде с гиперфибринолизом различные, часто незначительные, внешние и внутренние факторы легко провоцируют макро и/или микрокровоизлияния из неполноценных сосудов капсулы хронической гематомы (рис. 2).

Этот механизм играет решающую роль в патогенезе осумкованной оболочечной гематомы. Поэтому, как это ни парадоксально, удалять ХСГ не следует. Вместо трепанации черепа достаточно минимально инвазивное изменение внутримембранной среды – удаление из

Рис. 3. МРТ-динамика левосторонней ХСГ у 64-летнего больного (на аппарате с напряжением поля 3 Тесла): I. КТ при поступлении (от 10.03.2011); фаза умеренной клинической декомпенсации: а – резкое смещение (на 15 мм) боковых желудочков слева направо с их сдавливанием, субарахноидальные щели по конвексу слева не визуализируются, ХСГ слева не видна – изоденсивна. МРТ от 10.03.2011: б – аксиальный срез (T2) – видна обширная ХСГ в левой лобной и теменной областях размерами 15×4×2,5 см и ее наружная капсула; в – фронтальный срез (T1) – отчетливо видна линзообразная форма ХСГ и смещение вправо срединных структур. II. МРТ спустя 29 дней после закрытого наружного дренирования ХСГ. Фаза клинической компенсации: г – аксиальный срез (T2) и д – фронтальный срез (T1); видно значительное уменьшение толщины ХСГ и смещения срединных структур вправо до 5 мм. III. МРТ спустя 2,5 мес после операции. Фаза клинической компенсации: е, ж – аксиальные срезы по T1 и T2; ХСГ исчезла, срединные структуры не смещены, конвексительные субарахноидальные щели хорошо определяются с обеих сторон, визуализируется наружный листок капсулы бывшей гематомы. IV. МРТ спустя почти 5 мес после дренирования ХСГ. Фаза клинической компенсации: з, и – аксиальные срезы по T1 и T2, к – фронтальный срез по T1; спокойная внутричерепная ситуация, отмечается лишь сохранность наружного листка капсулы бывшей ХСГ, толщина до 5–6 мм.

Fig. 3. Time course of MRI changes in 64-year old patient with left-sided cSDH (MRI at a field strength of 3T): I. CT scan taken up on admission (dated 10.03.2011); moderately decompensated phase: а – high degree (by 15 mm) displacement of lateral ventricles from left to right and compression of the ventricles, no convexital subarachnoid spaces on the left side, chronic subdural hematoma on the left side (isodense). MRI scan dated 10.03.2011: б – axial slice (T2): large cSDH sized 15x4x2.5 cm and its external capsule are visible in left frontal and parietal areas; в – frontal slice (T1): both the lenticular shaped cSDH and the shift of midline structures to the right are clearly visible. II. MRI scan taken up 29 days after the cSDH closed external drainage. Compensated phase: д – axial slice (T2), and е – frontal slice (T1); significant reduction of cSDH thickness and the shift of midline structures to the right up to 5 mm are observed. III. MRI scan taken up 2.5 months after surgery. Compensated phase: ф, г – axial T1- and T2-weighted slices; cSDH has disappeared, midline structures are undisplaced, convexital subarachnoid spaces are clearly visible on both sides, external capsular leaf of the former hematoma is defined. IV. MRI scan taken up about 5 months after cSDH drainage. Compensated phase: з, и – axial T1- and T2-weighted slices, ж – frontal T1-weighted slice; undisturbed intracranial state, there is only a persisting 5-6-mm thick external capsular leaf of the former cSDH.



полости гематомы продуктов деградации фибрина с кратковременным наружным закрытым дренированием – чтобы запустить процессы саногенеза ХСГ.

При этом клиническое состояние больных обычно улучшается уже в первые сутки после щадящего вмешательства.

Темп восстановления клинической компенсации в послеоперационном периоде у большей половины оперированных больных (55,1%) быстрый (в пределах 1–7 сут), у 37,8% – постепенный (в пределах 1–2 нед).

Приведем клиническую иллюстрацию.

Больной Б., 64 лет. Жалуется на головную боль. Из анамнеза: 2,5 мес назад упал на катке с высоты собственного роста, ударившись затылком; сознание не терял. Около 2 нед назад был приступ сильной головной боли. В течение 4 дней перед госпитализацией пациент и его родственники стали отмечать нарастающее ухудшение самочувствия: умеренную заторможенность, снижение концентрации внимания, забывчивость, затруднения в формулировках. 10.03.2011 были выполнены КТ и МРТ головы, выявившие ХСГ в левой лобно-теменно-затылочной области размерами 15×4×2,5 см (рис. 3).

Общее состояние удовлетворительное. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Аускультативно в легких дыхание везикулярное с обеих сторон, частота дыхательных движений – 16 в минуту, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные, частота сердечных сокращений – 68 в минуту. Артериальное давление (АД) – 110/70 мм рт. ст. Живот обычной формы, при пальпации мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Стул и диурез в норме.

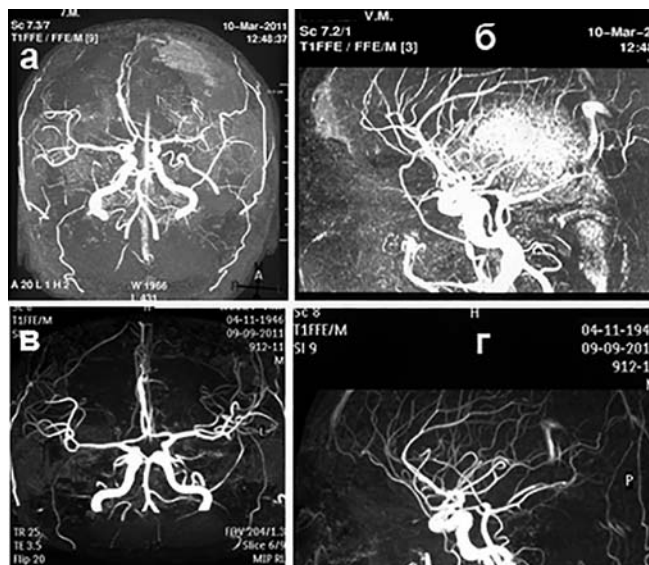
Неврологический статус: больной в сознании, правильно ориентирован в месте, времени и собственной личности. Зрачки D=S, реакция на свет и корнеальные рефлексы сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Мимика сохранна. Язык при высовывании по средней линии. Глотание сохранено. Речь умеренно затрудненная, с подбором отдельных слов (со слов пациента, речь стала не столь свободной, как обычно). Чтение и письмо сохранны. В пробе на обратный счет ошибка на третьем вычитании. Проба Барре положительна справа. Пальце-носовую пробу выполняет уверенно. Проба на адиадохокinez отрицательная. Движения в конечностях в полном объеме. Сухожильные рефлексы не изменены, S=D. Пяточно-коленную пробу выполняет уверенно с обеих сторон. Мышечная сила рук и ног сохранна, D=S. Чувствительность на голове, теле и конечностях не изменена. Тазовые функции контролирует.

Осмотр нейроофтальмолога 11.03.2011: OD и OS: OD = диск зрительного нерва розовый, границы четкие, артерии сужены, вены без выраженного полнокровия. Острота зрения (с коррекцией): OD=0,5; сф+1,5 д=1,0; OS=0,4; сф+1,75 д=1,0.

Общий анализ крови 11.03.2011: эритроциты – 5,31, Hb – 15,6, Ht – 46,4, тромбоциты – 298, лейкоциты – 8,24.

Рис. 4. Динамика МРТ-ангиографии у 64-летнего пациента с левосторонней ХСГ: а, б – прямая и боковая проекции до операции: видны смещения передних мозговых артерий вправо, уплощение сифона внутренней сонной артерии и сгущение мелких сосудов в зоне наружной капсулы ХСГ; в, г – прямая и боковая проекции после операции: обычный пробег магистральных артерий мозга.

Fig. 4. Time course of MRI angiography changes in 64-year old patient with left-sided cSDH: a, b – (frontal and lateral projections, preoperative): displacement of the anterior cerebral arteries to the right, flattened siphon of the internal carotid artery, and thickened blood vessels in the area of the cSDH external capsule; c, d – (frontal and lateral projections, postoperative): normal appearance of the major arteries of the brain.



Анализ свертывающей системы крови: протромбиновый индекс по Квику – 106% (референсные значения 70–100%), активированное частичное тромбопластиновое время – 27,3 с (референсные значения 25–35 с), фибриноген – 4,5 г/л (референсные значения 1,7–4,4 г/л), МНО – 0,96.

Биохимия крови: Na – 147 ммоль/л, К – 4,7 ммоль/л, хлорид – 107 ммоль/л, глюкоза – 6,3 ммоль/л, креатинин – 131 мкмоль/л.

Описание КТ и МРТ от 10.03.2011 – см. в подписи к рис. 3.

Ход лечения: 14.03.2011 проведена операция «Закрытое наружное дренирование хронической субдуральной гематомы в левой лобно-теменно-затылочной области». Послеоперационный период протекал без осложнений. Контрольное КТ 16.03.2011 показало выраженное уменьшение объема гематомы и смещения желудочковой системы, расправление левого желудочка. В неврологическом состоянии пациента наблюдалась положительная динамика. Пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

МРТ от 14.04.2011, 30.05.2011 и 09.09.2011 показало резорбцию субдуральной гематомы (см. рис. 3).

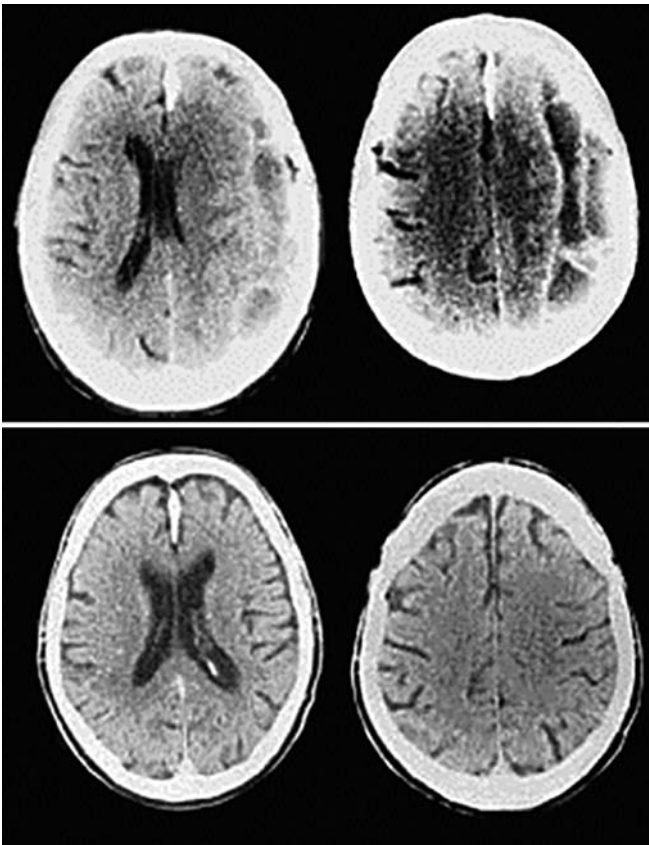
Результаты МР-ангиографии до и после операции представлены на рис. 4.

Катамнез на глубину 9 лет: клиническое выздоровление.

У ряда больных динамики в послеоперационном периоде не было отмечено, либо быстрое восстановление

Рис. 5. КТ-динамика у больного 74 лет с ХСГ: верхний ряд – до операции – многокамерная ХСГ с выраженной капсулой, отсутствие конвексимальных субарахноидальных щелей на стороне гематомы, грубая дислокация и деформация боковых желудочков; нижний ряд – спустя год после закрытого наружного дренирования, полная резорбция гематомы и ее капсулы и многокамерных перегородок, четкая визуализация субарахноидальных конвексимальных щелей на стороне бывшей гематомы, расправление боковых желудочков.

Fig. 5. Time course of CT changes in 74-year old patient with cSDH: upper row – preoperative scan: multilocular cSDH with prominent capsule, no convexital subarachnoid spaces on the side of hematoma, rough dislocation and deformation of lateral ventricles; lower row – a year after closed external drainage: complete resorption of hematoma, its capsule and multilocular septa; clearly defined convexital subarachnoid spaces on the side of former hematoma; restoration of lateral ventricles.



компенсации сменилось последующей декомпенсацией под влиянием различных факторов. Изредка возможны также неоднократные фазовые ундуляции.

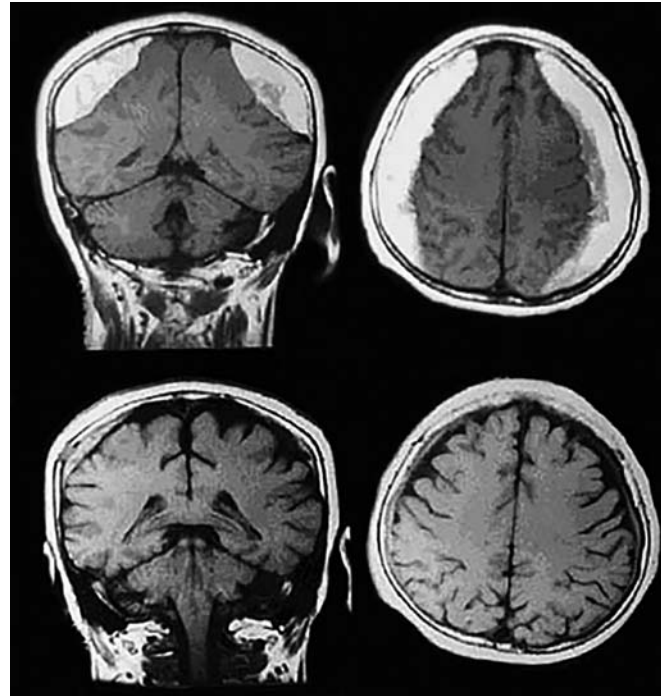
Надо сказать, что динамика регресса очаговой симптоматики в послеоперационном периоде могла по своему темпу отставать от общего улучшения состояния пациента.

У преобладающего большинства больных (79,5%) очаговая симптоматика исчезает в пределах 1–2 нед. Примерно в 1/5 наблюдений нарушения движений, речи и других мозговых функций регрессируют в первые 1–3 сут.

Естественно, что при оценке уровня клинической компенсации следует учитывать не только резорбцию ХСГ и регресс обусловленных ею симптомов, но также патологию, связанную с различными преморбидными и возрастными факторами, которая, вполне понятно, может оставаться несмотря на исчезновение ХСГ.

Рис. 6. МРТ-динамика двусторонней ХСГ: верхний ряд – во фронтальной и аксиальной плоскостях (в режиме T1 и T2) при поступлении; нижний ряд – 2 мес спустя после двухстороннего закрытого наружного дренирования; полное исчезновение ХСГ с одной стороны и небольшая остаточная ХСГ с другой.

Fig. 6. Time course of MRI changes in bilateral cSDH: upper row – frontal and axial slices (T1- and T2-weighted) taken up on admission; lower row – 2 months after bilateral closed external drainage; cSDH has completely disappeared on one side, there is a small residual cSDH on the other side.



ХСГ могут препятствовать регрессу посттравматического вегетативного состояния. В частности, в одном из наших наблюдений удаление ХСГ явилось одним из решающих факторов выхода 13-летнего ребенка из вегетативного состояния.

Полная резорбция хронической гематомы и ее капсулы по результатам КТ/МРТ-мониторинга обычно происходит в течение 1–2,5 мес (рис. 3, 5–7).

### Сравнительные результаты новой и старой парадигм лечения ХСГ

Итоги применения разработанного нами концептуального подхода к лечению ХСГ представлены в таблице. Послеоперационная смертность при ХСГ, как видно из таблицы, сократилась на порядок (1,2% против 12–18%); тяжелые осложнения, обусловленные коллапсом мозга, исчезли.

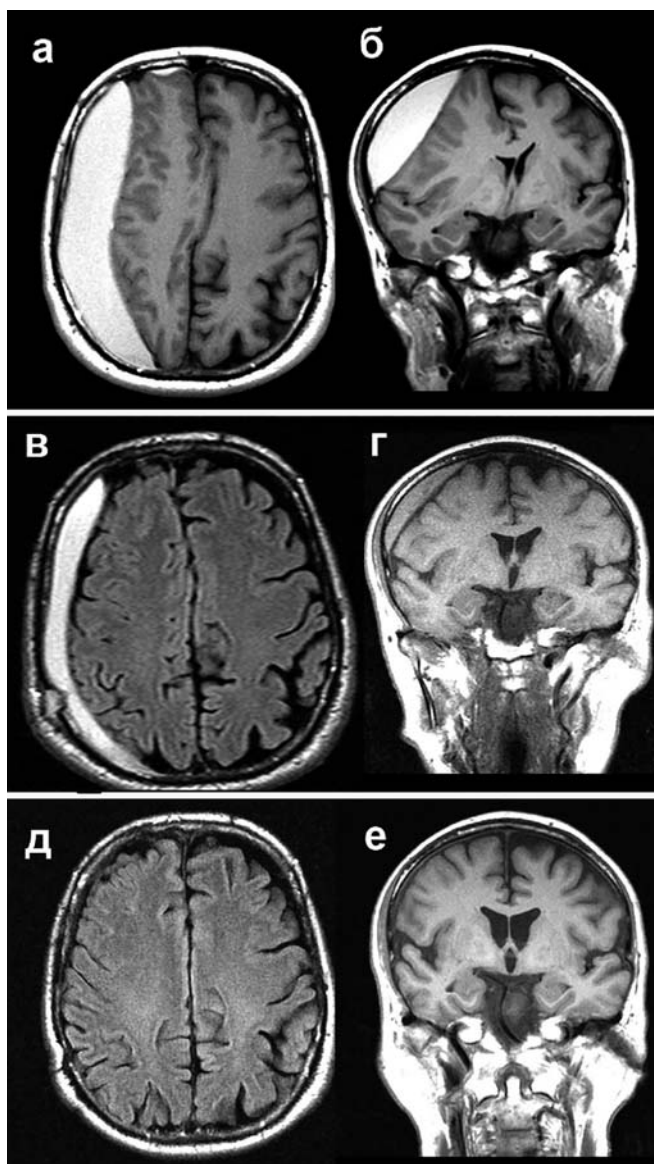
Длительный катамнез и методы нейровизуализации (КТ, МРТ) подтвердили эффективность и надежность новой парадигмы лечения ХСГ.

Приведем пример. Больной М., 64 лет. Жалобы при поступлении на общую слабость, слабость в левых конечностях (больше в ноге).

Анамнез болезни: 13 апреля 2018 г. заметил нарастание слабости в левых конечностях, снижение памяти, заторможенность, которые нарастали. 22 апреля 2018 г. выполнена МРТ головы: выявлено субдуральное

Рис. 7. МРТ-динамика правосторонней ХСГ у 64-летнего больного. Сагиттальный и фронтальный срезы (T1): а, б – от 22.04.2018, до операции: видна обширная гиперинтенсивная ХСГ лобно-теменно-затылочной области справа; смещение срединных структур влево на 11 мм; в, г – от 13.05.2018, после закрытого наружного дренирования; видно значительное уменьшение объема гематомы и существенный регресс смещения срединных структур; д, е – от 27.07.2019, катамнез; полная резорбция гематомы.

Fig. 7. Time course of MRI changes in 64-year old patient with right-sided cSDH. Sagittal and frontal slices (T1): a, b – scan dated 22.04.2018, preoperative: extensive hyperintense chronic subdural hematoma in the right fronto-parieto-occipital area; shift of midline structures to the left by 11 mm; c, d – scan dated 13.05.2018, after closed external drainage: significantly reduced hematoma volume and significant regression of midline structures displacement; e, f – scan dated 27.07.2019, follow-up: complete resorption of hematoma.



скопление в лобно-теменно-затылочной области, компремирующее правое полушарие; смещение срединных структур влево на 11 мм (рис. 7). 23.04.2018 госпитализирован в стационар.

Общее состояние удовлетворительное. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные ритмичные. АД – 130/80 мм рт. ст. PS=72 уд/мин. Жи-

Результаты минимально инвазивной хирургии ХСГ (закрытое наружное дренирование) 558 наблюдений  
Results of minimally invasive surgery of chronic subdural hematoma (closed external drainage), 558 cases

Квалификация исхода	Процент
Хорошее восстановление	94,7
Повторные операции	4,1
Смертность	1,2

вот мягкий, безболезненный. Тазовые функции контролирует. Неврологический статус: передвигается на кресле-каталке; при обращении вступает в контакт, отвечает на вопросы, рассказывает о себе; доступен осмотру, выполняет, осмысляет инструкции; сознание ясное; правильно ориентирован в месте, времени, личной ситуации; критика сохранена; менингеальных знаков нет; обоняние сохранено. При ориентировочном исследовании сужения полей зрения не отмечается; фотореакции удовлетворительные; зрачки равны; глазные щели равны; спонтанного нистагма нет; корневые рефлексы вызываются с двух сторон. Чувствительность на лице не изменена. Носогубные складки симметричны, при оскаливании асимметрии нет. Глотание свободно. Фокация не нарушена. Поворачивает голову, поднимает надплечья свободно. Язык по средней линии. Объем движений в конечностях не снижен, левосторонний гемипарез (рука – 4 балла, нога – 3 балла). Мышечный тонус сохранен. Сухожильные рефлексы живые, выше слева. Патологических рефлексов нет. Чувствительность не нарушена. Координаторные пробы: пальценосовую пробу выполняет удовлетворительно, в позе Ромберга стоит напряженно. Экстрапирамидных расстройств нет. Мнестических расстройств нет. Внимание достаточное. Речь, письмо не нарушены.

24.04.2018 выполнено закрытое наружное дренирование ХСГ правой лобно-теменно-височной области.

В послеоперационном периоде отмечен полный регресс левостороннего гемипареза, общемозговой симптоматики. По данным контрольной КТ головного мозга, отмечается остаточный объем ХСГ в правой лобно-теменно-височной области, уменьшение латеральной дислокации срединных структур до 4 мм на фоне расширенных конвекситальных субарахноидальных пространств с контралатеральной стороны; умеренная пневмоцефалия; данных за геморрагические операционные осложнения нет.

Совместное обсуждение с проф. Л.Б. Лихтерманом, доц. В.А. Охлопковым: учитывая полный регресс неврологической симптоматики, даже при наличии остаточного объема гематомы, принято решение о выписке пациента. 28.04.2018 (спустя 4 сут после закрытого наружного дренирования ХСГ) пациент был выписан по месту жительства под наблюдение специалистов.

Данные МРТ-динамики представлены на рис. 7.

Сравним наши результаты с результатами, полученными на репрезентативном материале тех же лет (2006–2018 гг.) коллегами из Польши (г. Гданьск), ис-

пользовавшими для удаления ХСГ краниотомию [4]. Ими прооперированы 480 больных с ХСГ. Летальность составила 15,63%; повторные операции потребовались в 18,7% наблюдений [4].

## Заключение

Итак, суть новой парадигмы лечения ХСГ состоит в том, что, как показали наши исследования и клинические наблюдения, удаление продуктов деградации фибрина из полости гематомы является триггером ее

саногенеза. Для этого, как правило, адекватна минимально инвазивная хирургия ХСГ.

Применение краниотомии в хирургии ХСГ обосновано только при содержимом гематомы в виде плотных свертков крови или ее кальцификации; многокамерном строении с мощными трабекулами, занимающими значительную часть объема гематомы; рецидиве гематомы после нескольких попыток ее дренирования [13, 14].

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

## Литература / References

1. McKissock W et al. Subdural hematoma. Peviw of 389 cases. *Lancet* 1960; 1: 1365-1369.
2. Putman T, Cushing H. Chronic subdural hematoma. Its pathology, its relation to pachymeningitis hemorrhagica and its surgical treatment. *Arch Surg* 1925; 11 (3): 329-93.
3. Voelker JL, Sambasivan M. The Role of Craniotomy and Trephination in the Treatment of Chronic Subdural Hematoma. *Neurosurg Clin N Am* 2000; 11 (3): 535-40.
4. Weclawicz MM, Adamski S, Kurland P et al. Assessment of conservative and operative treatment of supratentorial hematomas in neurosurgery department, Copernicus hospital Gdansk between 2006 and 2018. In *Traumatic Brain Injury. Change of treatment paradigms 24-th Annual Congress EMN. Warsaw, 2019.*
5. Tyson G et al. The role of craniectomy in the treatment of chronic subdural hematomas. *J Neurosurg* 1980; 52: 776-81.
6. Потанов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Хронические субдуральные гематомы. М., 1997. [Potanov A.A., Likhтерman L.B., Kravchuk A.D. Khronicheskie subdural'nye gematomy. Moscow, 1997 (in Russian).]
7. Jamieson KG, Yelland JDN. Surgically treated traumatic subdural hematomas. *J Neurosurg* 1972; 37: 137-49.
8. Kravtchouk AD, Likhтерman LB, Potanov AA, ElKadi H. Postoperative Complications of Chronic Subdural Hematomas: Prevention and Treatment. *Neurosurg Clin N Am* 2000; 11 (3): 547-52.
9. Miranda LB et al. Chronic subdural hematoma in elderly: not a benign disease. *J Neurosurg* 2011; 114: 72-6.
10. Santarius T et al. Working Toward Rational and Evidencebased Treatment of Chronic Subdural Hematoma. *Clinical Neurosurgery* 2010; 57: 112-22.
11. Токмаков Г.В. Фазность течения хронических субдуральных гематом. В кн.: Фазность клинического течения черепно-мозговой травмы. Горький, 1979. С. 178-89. [Tokmakov G.V. Faznost' techeniia khronicheskikh subdural'nykh gematom. V kn.: Faznost' klinicheskogo techeniia cherepno-mozgovoi travmy. Gor'kii, 1979. P. 178-89 (in Russian).]
12. Weigel R, Schmiedek P, Kraus JK. Outcome of contemporary surgery for chronic subdural haematoma: evidence based review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 937-43.
13. Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма: диагностика и лечение. М.: GEOTAR-Media, 2014. [Likhтерman L.B. Cherepno-mozgovaia travma: diagnostika i lechenie. Moscow: GEOTAR-Media, 2014 (in Russian).]
14. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Эль-Кади Х. Дифференцированное лечение хронических субдуральных гематом. Вопросы нейрохирургии. 1990; 1: 29-33. [Konovalov A.N., Likhтерman L.B., El'-Kadi Kh. Differentsirovannoe lechenie khronicheskikh subdural'nykh gematom. Voprosy neurokhirurgii. 1990; 1: 29-33 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Лихтерман Леонид Болеславович** – д-р мед. наук, проф., невролог, гл. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко». E-mail: ova@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

**Leonid B. Likhтерman** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. E-mail: ova@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

**Кравчук Александр Дмитриевич** – д-р мед. наук, проф., нейрохирург, зав. 9-м нейрохирургическим отделением, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-3112-8256

**Aleksandr D. Kravchuk** – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0002-3112-8256

**Охлопков Владимир Александрович** – канд. мед. наук, доцент, нейрохирург, ст. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-8911-2372

**Vladimir A. Okhlopkov** – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. ORCID: 0000-0001-8911-2372

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021

# Ошибки диагностики генитальной формы красного плоского лишая

Е.В. Дворянкова

ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, Москва, Россия  
dvoriankova@mail.ru

## Аннотация

Представлен клинический случай пациента 62 лет с жалобами на высыпания на головке полового члена. Из анамнеза известно, что впервые высыпания на половом органе появились весной 2020 г. в виде двух «красных точек» без каких-либо субъективных ощущений. При первом обращении в дерматологическую клинику (в Лондоне) в июле 2020 г. диагноз установлен не был, назначены антибиотики и местное использование эмоленга. Назначенное лечение пациент не принимал. Повторное обращение к дерматовенерологу (в Москве) – установлен диагноз «красный плоский лишай» и назначена терапия алклометазона дипропионатом кремом на область высыпаний 2 раза в сутки. На фоне проводимой терапии высыпания полностью разрешились в течение 10 дней.

**Ключевые слова:** красный плоский лишай, ошибки диагностики, клинический случай.

**Для цитирования:** Дворянкова Е.В. Ошибки диагностики генитальной формы красного плоского лишая. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 58–60. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00051

## Erroneous diagnosis of genital lichen planus

Evgenia V. Dvoryankova

Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia  
dvoriankova@mail.ru

## Abstract

Clinical case of 62 year old patient complaining of rash on the glans of the penis is reported. It was known from the case history that genital rashes first appeared in spring 2020 in the form of two “red dots” associated with no subjective sensations. During the initial visit to dermatology clinic (in London) in June 2020 no diagnosis was established; antibiotics and application of topical emollient were prescribed. The patient did not take treatment as prescribed. During the repeat visit to dermatologist (in Moscow) lichen planus was diagnosed; application of alclometasone dipropionate cream on the rashes 2 times a day was prescribed. Rashes resolved completely in 10 days with treatment.

**Key words:** lichen planus, diagnostic errors, clinical case.

**For citation:** Dvoryankova E.V. Erroneous diagnosis of genital lichen planus. Clinical review for general practice. 2021; 3: 58–60. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00051

## Клинический случай

Мужчина 62 лет обратился амбулаторно за консультацией врача-дерматолога с жалобами на высыпания на головке полового члена. Из анамнеза известно, что впервые высыпания на половом органе появились весной 2020 г. в виде двух «красных точек», что не сопровождалось какими-либо субъективными ощущениями. Половые контакты у больного отсутствовали на протяжении предшествующих 2 лет. По этому поводу мужчина обратился к врачу-урологу и получил рекомендацию наружно применять повидон-йод 2 раза в сутки. Однако спустя 10 дней от начала терапии положительной динамики отмечено не было. Напротив, на месте «красных точек» образовались поверхностные эрозии округлой формы диаметром 0,5 см. Больному был поставлен диагноз: генитальный герпес. В связи с этим больной получил терапию фамцикловиром 500 мг 2 раза в сутки и ацикловиром кремом 2 раза в сутки в течение 7 дней. Однако улучшения состояния кожи не наблюдалось.

В июле 2020 г. мужчина находился в Лондоне (Великобритания), где обратился за консультацией в дерма-

тологическую клинику. Ему был проведен ряд бактериологических исследований, результаты которых исключили герпетическую инфекцию, а также инфекции, передающиеся половым путем, но показали наличие *Citrobacter koseri* в мазке-отпечатке, взятом с эрозии на половом органе. Больному было рекомендовано принимать антибиотики, согласно полученным результатам чувствительности возбудителя, а также местно использовать эмомент.

Больной не был удовлетворен отсутствием установленного диагноза, не принимал антибактериальные препараты и использовал только эмомент. В декабре 2020 г. после возвращения в Москву он обратился за дополнительной консультацией к дерматологу. При осмотре на головке полового члена обнаружены поверхностные эрозии ярко красного цвета, округлой формы, с размытыми границами, диаметром до 2 см, безболезненные, сопровождаемые легким зудом (рис. 1). При сборе анамнеза стало известно, что в течение многих лет больной страдает хроническим простатитом. Был выставлен предварительный диагноз: артерициальный дерматит, осложненный вторичной инфекцией.

Рис. 1. Эрозия на головке полового члена.  
Fig. 1. Erosion of glans penis.



Рис. 2. Эпителизация эрозии на головке полового члена.  
Fig. 2. Epithelialized erosion of glans penis.



Рис. 3. Папулезная сыпь на коже запястья.  
Fig. 3. Papular rash on the skin of the wrist.



Рис. 4. Разрешение высыпаний.  
Fig. 4. Resolved rashes.



Согласно результатам анализа чувствительности обнаруженного возбудителя и учитывая наличие хронического воспалительного процесса в мочеполовом тракте, был назначен цефалексин 500 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней, сульфатиозол серебра местно 2 раза в сутки, эмоленг. На фоне проводимой терапии отмечалась эпителизация эрозий (рис. 2). Однако в феврале 2021 г. на коже предплечий у больного появились ярко-красные полигональные, блестящие папулы, сопровождающиеся легким зудом (рис. 3). При детальном осмотре на поверхности папул обнаружен сетчатый рисунок (серые точки и тонкие полоски) – сетка Уикхема. При этом на головке полового органа повторно образовалась небольшая поверхностная эрозия. По совокупности выявленных симптомов был установлен диагноз: красный плоский лишай, и был назначен алкометазона дипропионат крем на область высыпаний 2 раза в сутки. На фоне проводимой терапии высыпания полностью разрешились в течение 10 дней (рис. 4).

## Обсуждение

Красный плоский лишай (КПЛ) – это хроническое воспалительное неинфекционное заболевание кожи и слизистых оболочек, при котором наиболее часто поражаются гладкая кожа и слизистая оболочка полости рта. Слизистые оболочки другой локализации (включая половые органы, пищевод и конъюнктиву), а также придатки кожи (волосы, ногтевые пластины) также могут быть поражены при КПЛ, но в более редких случаях.

Красный плоский лишай на гладкой коже проявляется преимущественно плоскими, полигональными фиолетовыми папулами, что нередко сопровождается зудом. Клинические проявления заболевания на слизистой полости рта и половых органов характеризуются симметричными ретикулярными высыпаниями, напоминающими белую кружевную сеть, а также эритематозными пятнами, папулами, бляшками, эрозиями. Следует отметить, что возникновение эритематозных элементов у больных КПЛ часто сопровождается болезненностью, иногда довольно интенсивной [1, 2]. При этом эрозивные формы КПЛ слизистой может привести к развитию фиброза с рубцеванием вульвы, стенозом влагалища, фимозом, эзофагальной

стриктурой, снижением троты зрения, непроходимостью слезного канала [3].

Патогенез КПЛ в настоящее время остается неясным, однако существуют данные, свидетельствующие об аутоиммунном характере заболевания. Базальная дегенерация кератиноцитов, наблюдаемая при КПЛ, обусловлена воздействием цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов, которые являются основным компонентом инфильтратов, расположенных в эпителии пораженных областей. Триггерный антиген, приводящий к развитию КПЛ неизвестен. Тем не менее при изучении редких семейных случаев заболевания обращает на себя внимание выявляемость некоторых гаплотипов HLA (например, HLA-DR1), что может свидетельствовать об определенной роли генетических факторов в восприимчивости к данному заболеванию. Кроме этого, сообщалось, что некоторые аутоиммунные заболевания, в частности очаговая алопеция и язвенный колит, встречаются чаще у больных с КПЛ, чем в популяции.

Красный плоский лишай оказывает негативное влияние на качество жизни больных и на их психологический статус. Факторы, которые способствуют этому, включают болезненность, приводящую к трудностям с едой и сексуальной функцией, а также внешний дефект кожных покровов, зуд.

Развитие КПЛ у наблюдаемого нами больного, вероятно, было спровоцировано активизацией патогенной флоры на фоне хронического простатита. *Citrobacter koseri* – грамотрицательная палочковидная бактерия, факультативный анаэроб, является достаточно распространенным возбудителем инфекций мочеполовой и гепатобилиарной системы, а также желудочно-кишечного тракта [4]. Очевидно, что триггерным фактором развития КПЛ у больного, находившегося под нашим наблюдением, послужило именно наличие данного возбудителя на фоне сопутствующего хронического простатита. Наличие изолированных эрозивных высыпаний на головке полового члена, со слабо выраженными субъективными ощущениями и при отсутствии типичных клинических проявлений на гладкой коже привели к затруднению в постановке правильного диагноза. В связи с этим становится очевидной необходимость информирования врачей разных специальностей – дерматологов, урологов, гинекологов, стоматологов – об особенностях патогенеза, клинических проявлений КПЛ.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

#### Литература / References

1. Schilling L, Vogt T. Lichen ruber planus: better understanding, better treatment! *Hautarzt* 2018; 69: 100–8.
2. Shiora T, Mizukawa Y. Lichen planus and lichenoid dermatosis. In: J.L. Bologna, J.V. Schaffer, L. Cerroni, editors. *Dermatology*. Elsevier, 2018. P. 188–206.
3. Zendell K. Genital lichen planus: update on diagnosis and treatment. *Semin Cutan Med Surg* 2015; 34 (4): 182–6.
4. Samonis G, Karageorgopoulos DE, Kofteridis DP et al. *Citrobacter* infections in a general hospital: characteristics and outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28 (1): 61–8.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Дворянкова Евгения Викторовна** – д-р мед. наук, ведущий науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: dvoriankova@mail.ru  
**Evgenia V. Dvoryankova** – D. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. E-mail: dvoriankova@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.04.2021

# Неосложненная инфекция мочевых путей в практике врача-терапевта (клинический разбор)

Л.Е. Белый

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия  
lbely@yandex.ru

## Аннотация

Инфекции мочевыводящих путей остаются одной из самых частых проблем современной медицины. В связи с этим с инфекцией мочевыводящих путей в своей практике сталкиваются не только урологи, но и специалисты других специальностей: терапевты, врачи общей практики, акушеры-гинекологи. Рост резистентности уропатогенной микрофлоры к антибиотикам диктует необходимость постоянного пересмотра принципов антибактериальной терапии инфекции мочевыводящих путей. В статье приводится разбор двух клинических случаев: спорадического эпизода острого цистита и эпизода рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей. Рассмотрены принципы современной диагностики и терапевтической стратегии.

**Ключевые слова:** инфекция мочевыводящих путей, острый цистит, кишечная палочка, дизурия, антибиотикотерапия.

**Для цитирования:** Белый Л.Е. Неосложненная инфекция мочевых путей в практике врача-терапевта (клинический разбор). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 61–66. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00052

## Uncomplicated urinary tract infection in the practice of a internist (clinical analysis)

Lev E. Belyi

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia  
lbely@yandex.ru

## Abstract

Urinary tract infections remain one of the most common problems of modern medicine. In this regard, not only urologists, but also specialists of other specialties face urinary tract infection in their practice: internists, general practitioners, obstetricians and gynecologists. The growing resistance of uropathogens to antibiotics dictates the need for constant revision of the principles of antibacterial therapy of urinary tract infections. The article presents an analysis of two clinical cases: a sporadic episode of acute uncomplicated cystitis and an episode of recurrent urinary tract infection. The principles of modern diagnostics and therapeutic strategy are considered.

**Key words:** urinary tract infection, acute cystitis, Escherichia coli, dysuria, antibiotic therapy.

**For citation:** Belyi L.E. Uncomplicated urinary tract infection in the practice of a internist (clinical analysis). Clinical review for general practice. 2021; 3: 61–66. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00052

## Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП), без преувеличения, остаются одной из самых актуальных проблем современной медицины. Как причина обращения пациентов за амбулаторной помощью ИМП занимают 2-е место после инфекций респираторной системы [1]. ИМП встречаются у мужчин и женщин всех возрастов, однако у женщин риск ИМП в 30 раз выше, нежели чем у мужчин [2]. Так, по данным [3], эпизод неосложненной ИМП в течение жизни переносит каждая вторая женщина. У каждой третьей женщины, перенесшей эпизод неосложненной ИМП, заболевание приобретает рецидивирующий характер. В России ежегодно регистрируется около 36 млн случаев острого цистита [4].

Распространенность имеют не только амбулаторные, но и госпитальные варианты ИМП [5]. Эта группа заболеваний лидирует среди внутрибольничных инфекций, составляя около 40–45% от их общего числа [6]. Особое место в клинической практике ИМП занимают не

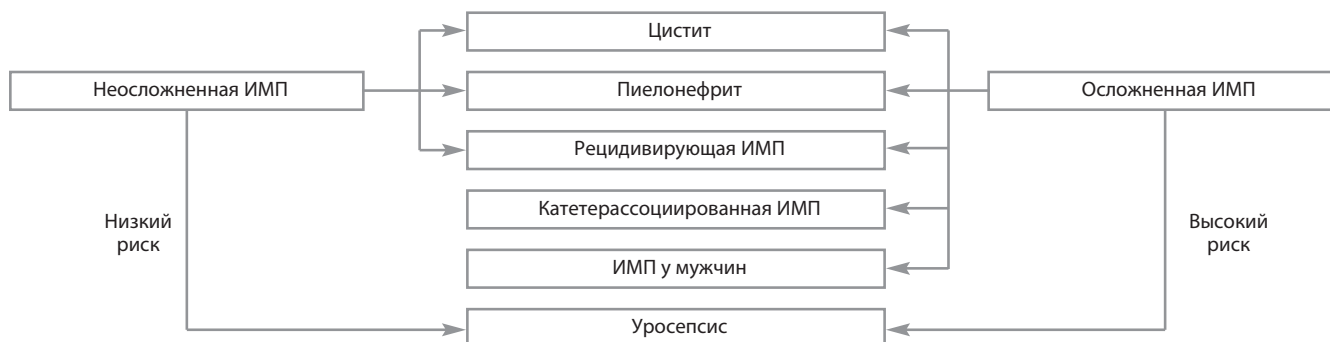
только в связи с их распространенностью, но и благодаря существующим проблемам выбора рациональной антимикробной терапии [7].

В настоящее время широкое распространение приобрела Классификация ИМП Европейской ассоциации урологов (см. рисунок). В настоящей классификации выделяют такие понятия, как осложненная и неосложненная ИМП.

Неосложненная ИМП – эпизод острой, спорадической или рецидивирующей инфекции нижних (неосложненный цистит) и/или верхних (неосложненный пиелонефрит) мочевыводящих путей у небеременных женщин пременопаузального возраста при отсутствии анатомических и функциональных изменений в мочевой системе или сопутствующих заболеваний [8, 9].

Осложненная ИМП – все случаи ИМП, которые не относятся к неосложненным. Пациенты с повышенным риском наличия осложняющих факторов: все мужчины, беременные женщины, пациенты с анатомическими и

Классификация ИМП [9].  
Classification of urinary tract infections [9].



функциональными изменениями мочевыводящих путей, постоянными катетерами, заболеваниями почек и/или другими сопутствующими иммунодефицитными заболеваниями, например сахарным диабетом [8, 9].

Если случаями осложненной и катетерассоциированной ИМП традиционно занимаются урологи, то бремя диагностики и лечения неосложненной ИМП часто ложится на плечи специалистов других специальностей: терапевтов, врачей общей практики, акушеров-гинекологов.

По данным [7], в случае развития дизурии от 40,0% до 50,9% женщин не обращаются за медицинской помощью. А те, кто обращался за медицинской помощью к врачу, чаще всего сообщали, что консультировались у уролога (15,8–22,3%), гинеколога (16,7–17,7%), терапевта (8,8–11,4%) или врачей других специальностей (1,3–4,8%).

В связи с этим знание вопросов современных принципов диагностики и лечения неосложненных ИМП для врачей вышеперечисленных специальностей представляется актуальным.

### Клинический пример 1

Женщина, 24 года, обратилась за медицинской помощью к врачу-терапевту в связи с внезапно появившимися частыми позывами к мочеиспусканию, болью во время и особенно в конце акта мочеиспускания. Заболевание связывает с переохлаждением. Жалобы появились накануне вечером. Отмечает помутнение мочи, наличие в ней «хлопьев». По совету подруги использовала теплую грелку на низ живота. Утром отмечает лишь усиление болей и усугубление расстройств мочеиспускания.

Урологический анамнез: подобный эпизод дизурии был 7–8 лет назад во время учебы в школе. К врачу не обращалась, принимала какие-то лекарственные средства по совету матери. Гинекологический анамнез не отягощен. Гинеколога посещает регулярно. Появление необычных выделений из влагалища пациентка отрицает.

Объективно. Состояние пациентки удовлетворительное. Температура тела 37,0 °С. Кожные покровы физио-

логической окраски. В легких дыхание везикулярное. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 72 уд/мин. Живот мягкий. Симптомов раздражения брюшины нет. Пальпация в проекции почек безболезненная. При пальпации в надлонной области отмечает незначительную болезненность с возникновением позыва к мочеиспусканию. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание учащенное, болезненное, с усилением болезненности в конце акта. Визуально моча мутная.

Общий анализ мочи (cito): цвет – соломенно-желтый, прозрачность – мутная, удельный вес – 1021, реакция щелочная, белок – 0,033 г/л, обнаружены нитриты и лейкоцитарная эстераза, лейкоциты – 20–30 в поле зрения, бактерии ++.

Обсуждение. В данном наблюдении речь идет о спорадическом эпизоде острого неосложненного цистита. В настоящее время диагноз неосложненного цистита может быть поставлен на основании истории расстройств мочеиспускания (дизурия, поллакиурия и ургентность) и отсутствия выделений из влагалища [10, 11]. Отсутствие лихорадки свыше 38 °С, ознобов, болей в боку и пояснице, тошноты и рвоты исключает диагноз другого варианта острой неосложненной ИМП – пиелонефрита. Наличие упомянутых симптомов требует экстренной консультации уролога, исключения присутствия осложняющих факторов (в первую очередь, обструкции мочевыводящих путей). Нельзя забывать, что у пожилых женщин мочеполовые симптомы не обязательно связаны с циститом [12]. Атипичная симптоматика, порождающая сомнения в диагнозе, в любом возрасте требует обсуждения возможности иной причины симптомов: острого уретрита, интерстициального цистита, гиперактивного мочевого пузыря, воспалительного заболевания органов малого таза у женщин и пр. [13].

Лабораторная диагностика. Сегодня при остром неосложненном цистите рекомендуется выполнить общий анализ мочи [8, 14]. Обнаружение более 10 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи является диагностически значимым. Положительный тест на нитриты и лейкоцитарную эстеразу, выполнен-

Рекомендуемые курсы антибактериальной терапии острого неосложненного цистита у женщин пременопаузального возраста [19] <i>Antibacterial therapy recommended for perimenopausal women with acute uncomplicated cystitis [19]</i>		
Антимикробное средство	Суточная доза	Длительность терапии, дни
<b>Терапия выбора</b>		
Фосфомицина трометамол	Внутрь, 3 г однократно	1
Фуразидин	Внутрь, 100 мг 3 раза в день	5
Нитрофурантоин	Внутрь, 50 мг 4 раза в день	7
<b>Альтернативные препараты</b>		
Нифурател	Внутрь, 200–400 мг 3 раза в день	7
Цефиксим	Внутрь, 400 мг 1 раз в день	5

ный с использованием тест-полосок, может стать адекватной альтернативой традиционному общему анализу мочи [11]. В то же время есть мнение, что у пациенток с типичными симптомами неосложненного цистита анализ мочи минимально повысит диагностическую точность и его стоит выполнять лишь в случае сомнений в диагнозе [15].

Нуждается ли данная пациентка в бактериологическом исследовании мочи? Нет. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации урологов, посев мочи стоит выполнять при подозрении на острый пиелонефрит, при стойкости симптомов или их повторении в течение четырех недель после лечения, у беременных и женщин с атипичной симптоматикой [9].

Проведение ультразвукового исследования при остром цистите у женщины до 40 лет без факторов риска мочекаменной болезни, обструкции мочевыводящих путей, интерстициального цистита или уротелиального рака на сегодняшний день не рекомендуется [16, 17].

Лечение пациенток с острым неосложненным циститом проводится амбулаторно. Антимикробная терапия сегодня является главным элементом лечения пациенток с острым неосложненным циститом, а выбор антибактериального препарата осуществляется эмпирически.

При выборе антимикробного препарата следует принимать во внимание [18]:

- спектр и чувствительность к антибактериальным препаратам вероятных возбудителей;
- подтвержденную в клинических исследованиях эффективность антибактериального препарата при данной нозологии;
- переносимость и побочные реакции;
- неблагоприятные экологические последствия для организма женщины;
- расходы;
- доступность.

Сегодня препаратами выбора при лечении острого неосложненного цистита являются фосфомицина трометамол и нитрофураны (см. таблицу). Из списка препаратов, которые рекомендованы для лечения острого неосложненного цистита, в Федеральных клинических рекомендациях 2020 г. полностью исключены хинолоны и фторхинолоны [19]. Это связано и с существен-

ным ростом резистентности к данной группе антибактериальных препаратов, и с новыми данными, касающимися безопасности этих лекарственных средств [20].

Нельзя забывать, что цель антибактериальной терапии острого цистита – эрадикация возбудителя, а не купирование воспаления слизистой оболочки мочевого пузыря. Именно поэтому, симптомы острого цистита могут сохраняться на протяжении 48 ч с момента начала применения антимикробных средств, и присутствие симптомов в этот период времени не является признаком неэффективности проводимого лечения [13]. С целью обезболивания и нивелирования дизурических явлений при остром цистите может применяться уроанальгетик феназопиридин. Длительность применения данного лекарственного средства не должна превышать двух суток, поскольку при условии одновременной рациональной антибиотикотерапии острого цистита потребность в применении феназопиридина должна исчезнуть [21].

Если на фоне проведенной эмпирической антибактериальной терапии симптомы острого цистита полностью исчезли, то выполнять контрольный общий анализ мочи, а тем более бактериологическое исследование мочи нет необходимости [22]. В том случае, если клиницист сталкивается с обратной ситуацией: к окончанию курса лечения симптомы не исчезают или после исчезновения возникают вновь в течение ближайших двух недель, то выполнение микробного поиска необходимо [16]. При планировании повторного курса антибактериальной терапии, несомненно, нужно рассматривать иное антимикробное средство, а не то, что было назначено первоначально [16].

## Клинический пример 2

Женщина, 36 лет, обратилась к врачу общей практики по поводу эпизода дизурии. В течение суток беспокоят частые, порой императивные позывы к мочеиспусканию, рези и жжение в конце акта мочеиспускания, боли над лоном. Накануне вечером начала принимать 5-нитроксолин, увеличила суточное количество потребляемой жидкости, но улучшения не отмечает.

Урологический анамнез: подобные эпизоды, со слов пациентки, в последние несколько лет имеют место

7–10 раз за год, иногда спустя 7–10 дней после выздоровления, симптомы возвращаются вновь. Выяснено, что первый эпизод острого цистита впервые случился в детстве, во время учебы в начальной школе. В последующем, после продолжительной паузы, симптомы цистита вернулись после замужества. Обращалась к урологу, после обследования и назначения 10-дневного курса терапии (назначаемые препараты вспомнить не может) была непродолжительная ремиссия в течение нескольких месяцев. Во время беременности неоднократно была консультирована урологом в связи с повторяющимися эпизодами дизурии и «плохими» анализами мочи. После родов (8 лет назад) острый цистит регулярно повторяется, часто возникает после полового акта, к врачам не обращается: самостоятельно принимает 5-нитроксолин, норфлоксацин, ципрофлоксацин, метронидазол короткими курсами до исчезновения или уменьшения симптомов. Отмечает, что недавно проходила курс лечения у акушера-гинеколога по поводу «молочницы».

Объективно. Пациентка эмоционально лабильна. Состояние удовлетворительное. Температура тела 36,4 °С. Кожные покровы физиологической окраски. В легких дыхание везикулярное. ЧСС – 86 уд/мин. Живот мягкий. Пальпация в проекции почек безболезненная. При пальпации в надлонной области отмечает появление дискомфорта и рези в уретре. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание учащенное, малыми порциями, болезненное.

Общий анализ мочи (cito): цвет – соломенно-желтый, прозрачность – мутная, удельный вес – 1010, реакция щелочная, белок – 0,066 г/л, обнаружены нитриты и лейкоцитарная эстераза, лейкоциты – 12–14–16 в поле зрения, бактерии +++.

В посеве мочи, выполненном около трех недель назад до настоящего эпизода, обнаружена *Escherichia coli* 10<sup>6</sup> КОЕ/мл, чувствительная к фосфомицину, нитрофурантоину, триметоприму/сульфаметоксазолу, цефксиму, цефтриаксону и устойчивая к ципрофлоксацину, норфлоксацину, левофлоксацину, амоксициллину.

Обсуждение. Речь идет о рецидивирующей инфекции мочевыводящих путей (РИМП), поскольку наличие последней можно обсуждать при неосложненной и/или осложненной ИМП с частотой не менее 3 эпизодов в течение 1 года или 2 эпизодов в течение 6 мес [9, 11]. Если при спорадическом эпизоде острого цистита бактериологическое исследование мочи выполнять нет необходимости, то в случае РИМП посев мочи – обязательный компонент обследования. У женщин с острым неосложненным циститом титр микроорганизмов 10<sup>3</sup> КОЕ/мл является диагностически значимым. В описанном случае наличие более трех эпизодов в течение года, лейкоцитурия и положительные результаты посева мочи делают диагноз очевидным.

Существуют определенные факторы риска РИМП для женщин разных возрастных групп. В рассматриваемом нами случае речь идет о женщине пременопаузального возраста и факторами риска являются половой акт и

наличие эпизодов ИМП в детстве. Помимо названных, к факторам риска РИМП в иных клинических случаях следует отнести: ИМП у матери, применение спермицидов, смену полового партнера [9]. У женщин в постменопаузальном периоде факторы риска отличаются: эпизоды ИМП в прошлом до наступления менопаузы, недержание мочи, атрофический вагинит, вызванный дефицитом эстрогенов, цистоцеле, наличие остаточной мочи, катетеризации мочевого пузыря и нарушение функции нижних мочевыводящих путей [9].

Нуждается ли пациентка в дополнительном обследовании? Рутинное использование цистоскопии и различных методов визуализации при РИМП сегодня не рекомендуется, прибегнуть к дополнительным методам стоит в случае подозрения на мочекаменную болезнь, обструкцию мочевыводящих путей [23].

В рассматриваемом нами случае перед клиницистом поставлены две задачи:

Первая – купировать очередной эпизод острого цистита. Эта задача решается назначением рациональной антибактериальной терапии. В данном случае с учетом спектра чувствительности обнаруженной микробной флоры к антибиотикам, а также принимая во внимание клиническую эффективность, переносимость, доступность и другие факторы, упомянутые выше, целесообразно рассмотреть монодозное применение фосфомицина либо стандартный курс терапии нитрофурантоином.

Вторая задача – разработать индивидуальную программу профилактики РИМП. И ее решение представляется более сложным. Из каких слагаемых должна складываться профилактика ИМП? Необходимо выявить и по мере возможностей устранить факторы риска, обсудить варианты неантимикробной и антимикробной профилактики.

Традиционно считается, что соблюдение женщиной всех гигиенических приемов, постоянное употребление больших количеств жидкости, правильный и регулярный ритм мочеиспусканий, обязательное мочеиспускание после полового акта позволяют снизить риски РИМП [11, 24]. Однако нужно признать, что исследования, в которых изучались основные поведенческие факторы риска, сегодня демонстрируют отсутствие связи с РИМП [16].

Что касается неантимикробной профилактики, то существует достаточное количество ее вариантов, но далеко не все обладают сильным уровнем рекомендаций.

В настоящем клиническом случае можно обсудить применение иммуноактивной профилактики. ОМ-89 (лиофилизированный бактериальный лизат 18 штаммов *Escherichia coli*) продемонстрировал свою эффективность и безопасность в нескольких рандомизированных исследованиях. Сегодня ОМ-89 рекомендован для профилактики РИМП у женщин [9].

Другим вариантом является использование клюквы. Последняя в течение нескольких десятилетий широко использовалась для профилактики и лечения ИМП. Механизм профилактического действия основан на

том, что проантоцианидины, содержащиеся в клюкве, предотвращают адгезию бактерий (особенно кишечной палочки) к уроэпителиальным клеткам, выстилающим стенку мочевого пузыря [25]. Без адгезии *E. coli* не может инфицировать поверхность слизистой оболочки мочевыводящих путей. В то же время метаанализ, включающий 24 исследования, продемонстрировал, что применение клюквы существенно не снижает частоту эпизодов у женщин с РИМП [26]. Из-за противоречивых результатов сегодня нельзя давать никаких рекомендаций по этому варианту неантимикробной профилактики [9].

Не показывает убедительной пользы и профилактика пробиотиками, содержащими *Lactobacillus spp.* Эксперты Европейской ассоциации урологов указывают на необходимость дальнейших исследований для выработки окончательных рекомендаций за или, наоборот, против применения препаратов на основе лактобактерий [9].

В последние годы активное обсуждение вызывает профилактика ИМП с помощью D-маннозы – моносахарида, препятствующего адгезии кишечной палочки к слизистой оболочке мочевыводящих путей. Этот углевод конкурентно связывается с адгезинами, расположенными на фимбриях *E. coli*, тем самым препятствуя связыванию структур бактериальной клетки с рецепторами, расположенными на поверхности уротелия. Применение D-маннозы в суточной дозе 2 г по эффективности значительно превосходит плацебо и не уступает 50 мг нитрофурантоина в профилактике РИМП [27].

Отдельную нишу в неантимикробной профилактике занимают эндовезикальные инстилляции в мочевой пузырь гиалуроновой кислоты и хондроитинсульфата с целью восстановления гликозаминогликанового слоя уротелия. К сожалению, крупномасштабные исследования, подтверждающие эффективность данного вида профилактики, отсутствуют, и эндовезикальные инстилляции являются сегодня не более чем терапией здравого смысла.

Интравагинальное применение эстрогенов для профилактики РИМП рекомендуется лишь у женщин в постменопаузе [24] и не подходит в рассматриваемом нами случае.

Антимикробная профилактика сегодня может реализовываться в двух вариантах. При первом – малые дозы антимикробных препаратов назначаются в непрерывном режиме в течение 3–6 мес. При втором – речь идет о посткоитальной профилактике, когда женщина принимает антимикробный препарат исключительно после полового акта. Оба варианта снижают риски повторения эпизодов РИМП, но решение о применении антимикробной профилактики необходимо принимать лишь в случае неэффективности поведенческих приемов и неантимикробных профилактических мер, описанных выше [9].

В нашем случае обсуждать использование вариантов антимикробной профилактики преждевременно, поскольку пациентке не назначался ни один вариант неантимикробной профилактики. Продолжительный прием субингибирующих доз антибактериальных препаратов может вести к селекции резистентных штаммов, поэтому в Федеральных клинических рекомендациях 2020 г. рекомендовано лечение обострений полными курсовыми дозами [19]. Принимая во внимание длительное бесконтрольное самостоятельное применение нашей пациенткой антибиотиков с побочными экологическими эффектами, антимикробную профилактику следует рассматривать лишь в крайнем случае, при неэффективности иных профилактических мер.

Комплексное лечение данной пациентки должно предполагать участие врача-гинеколога, поскольку имеется анамнестическое указание на возможность наличия бактериального вагиноза. Последний, по своей сути, является инфекционным невоспалительным синдромом, характеризующимся заменой нормальной микрофлоры влагалища (до 95% это *Lactobacillus spp.*) на полимикробные ассоциации анаэробов и *Gardnerella vaginalis* [28]. Нарушение равновесия в спектре нормальной микробной флоры влагалища создает условия для развития кандидоза влагалища и предрасполагает к развитию РИМП.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is no conflict of interests.

## Литература / References

1. Балушкина А.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Терапия инфекций мочевыводящих путей в гинекологической практике. Медицинский совет. 2019; 7: 87–92. [Balushkina A.A., Kan N.E., Tiutunnik V.L. Terapiia infektsii mochevyvodiaschikh putei v ginekologicheskoi praktike. Meditsinskii sovet. 2019; 7: 87–92 (in Russian).]
2. Лопаткин Н.А., Деревянко И.И., Страчунский Л.С. и др. Антибактериальная терапия неосложненного острого цистита и пиелонефрита у взрослых: пособие для врачей Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2000; 2: 69–76. [Lopatkin N.A., Derevianko I.I., Strachunskii L.S. et al. Antibakterial'naiia terapiia neoslozhnennogo ostrogo tsistita i pielonefrita u vzosrolykh: posobie dlia vrachei Klinicheskaiia mikrobiologiiia i antimirbnaia khimioterapiia, 2000; 2: 69–76 (in Russian).]
3. Tandogdu Z, Wagenlehner FM. Global epidemiology of urinary tract infections. Curr Opin Infect Dis 2016; 29 (1): 73–9.
4. Перепанова Т.С. Федеральные клинические рекомендации-2015. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Терапевтический архив. 2016; 88 (4): 100–4. [Perepanova T.S. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii-2015. Antimirbnaia terapiia i profliktika infektsii pochek, mochevyvodiaschikh putei i muzhskikh polovykh organov. Terapevticheskii arkhiv. 2016; 88 (4): 100–4 (in Russian).]

5. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol* 2010; 7 (12): 653–60.
6. Grabe M, Bartoletti R, Bjerklund Johansen TE et al. Guidelines on Urological Infections. *European Association of Urology*, 2015.
7. Рафальский В.В., Моисеева Е.М. Эпидемиология неосложненных внебольничных инфекций мочевыводящих путей в Российской Федерации. *Вестник урологии*. 2018; 6 (2): 30–7. [Rafal'skii V.V., Moiseeva E.M. Epidemiologiya neoslozhnennykh vnebol'nichnykh infektsii mochevyvodiaschikh putei v Rossiiskoi Federatsii. *Vestnik urologii*. 2018; 6 (2): 30–7 (in Russian).]
8. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Сняжкова Л.А. Анти-микробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М., 2017. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Siniakova L.A. Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsii почек, mochevyvodiaschikh putei i muzhskikh polovykh organov. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii*. Moscow, 2017 (in Russian).]
9. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.
10. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993; 329: 1328–34.
11. Зайцев А.В., Перепанова Т.С., Гвоздев М.Ю., Арефьева О.А. Инфекции мочевыводящих путей. Часть 1. М.: АБВ-пресс, 2017. [Zaitsev A.V., Perepanova T.S., Gvozdev M.Yu., Arefeva O.A. *Infektsii mochevyvodiaschikh putei. Chast' 1*. Moscow: ABV-press, 2017 (in Russian).]
12. Foxman B, Somsel P, Tallman P et al. Urinary tract infection among women aged 40 to 65: behavioral and sexual risk factors. *J Clin Epidemiol* 2001; 54: 710–8.
13. Капительный В.А., Михайлова В.И. Острый цистит: актуальные вопросы диагностики и антимикробной терапии. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2018; 5 (3): 116–27. [Kapit'nyi V.A., Mikhailova V.I. *Ostryi tsistit: aktual'nye voprosy diagnostiki i antimikrobnoi terapii*. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2018; 5 (3): 116–27 (in Russian).]
14. Colgan R, Williams M. Diagnosis and treatment of acute uncomplicated cystitis. *Am Fam Physician* 2011; 84 (7): 771–6.
15. Bent S, Nallamothu BK, Simel DL. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002; 287: 2701–10.
16. Hooton TM. Recurrent urinary tract infection in women. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 259–68.
17. Puech P, Lagard D, Leroy C et al. Imaging in urinary tract infections in adults. *J Radiol* 2004; 85 (2 Pt 2): 220–40.
18. Wagenlehner FM et al. Uncomplicated urinary tract infections. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108: 415–23.
19. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.: Уромедиа, 2020. [Antimikrobnaya terapiya i profilaktika infektsii почек, mochevyvodiaschikh putei i muzhskikh polovykh organov. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii*. Moscow: Uromedia, 2020 (in Russian).]
20. European Medicines Agency. Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends restrictions on use. EMA/668915/2018. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
21. Phenazopyridine. Medically review written by Cerner Multum Apr 14, 2020. (Electronic resource). [www.drugs.com/mtm/phenazopyridine.html](http://www.drugs.com/mtm/phenazopyridine.html)
22. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 643–54.
23. Arnold JJ, Hehn LH, Klein DA. Common Questions About Recurrent Urinary Tract Infections in Women. *Am Fam Physician* 2016; 93 (7): 560–9.
24. Российское общество урологов. Клинические рекомендации. Цистит бактериальный у взрослых. М., 2019. [Rossiiskoe obshchestvo urologov. *Klinicheskie rekomendatsii. Tsistit bakterial'nyi u vzroslykh*. Moscow, 2019 (in Russian).]
25. Zafriri D, Ofek I, Adar R et al. Inhibitory activity of cranberry juice on adherence of type 1 and type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1989; 33 (1): 92–8.
26. Kranjcec B, Papeš D, Altarac S. D-mannose powder for prophylaxis of recurrent urinary tract infections in women: a randomized clinical trial. *World J Urol* 2014; 32: 79–84.
27. Jepson RG, Williams G, Craig JC. Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: Cd001321.
28. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Рецидивирующий цистит и бактериальный вагиноз: как избежать полипрагмазии. *Гинекология*. 2020; 22 (4): 17–21. [Kul'chavenia E.V., Breusov A.A. *Retsidiviruiushchii tsistit i bakterial'nyi vaginoz: kak izbezhat' polipragmazii*. *Ginekologiya*. 2020; 22 (4): 17–21 (in Russian).]

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Бельый Лев Евгеньевич** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной хирургии, анестезиологии, реаниматологии, урологии, травматологии, ортопедии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». e-mail: lbely@yandex.ru; orcid: 0000-0003-0908-1321  
**Lev E. Belyi** – D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University. E-mail: lbely@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-0908-1321

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2021  
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021

# Оксидативный стресс, антиоксиданты, проблемы репродукции в период пандемии (клиническая лекция)

В.В. Борисов

Российское общество урологов, Москва, Россия  
vrb56@yandex.ru

## Аннотация

Оксидативный стресс – результат дисбаланса в организме между естественной выработкой активных форм кислорода (АФК) и их захватом естественными антиоксидантами, несостоятельность антиоксидантной системы, при которой клетки подвергаются воздействию чрезмерных уровней АФК, молекулярного кислорода или его активных форм (свободных радикалов). При патологических состояниях нарушается баланс между количеством образующихся АФК и свободных радикалов и возможностью их утилизации. В результате свободные радикалы, которые антиоксидантная система не смогла нейтрализовать, повреждают клеточные структуры (мембраны, митохондрии, ДНК и пр.). Эти процессы происходят как в половых клетках (сперматозоиды, яйцеклетки), так и в спермоплазме. Многие недавние исследования действительно подтвердили, что COVID-19 является гендерно зависимым заболеванием и большая часть пациентов с тяжелым течением инфекции – мужчины. Изучение механизма проникновения вируса в клетку показало, что он может оказывать глубокое повреждающее действие на клетки репродуктивной системы и отсрочено приводить к нарушению репродуктивной функции у молодых мужчин и подростков. Витаминно-минеральные комплексы с оптимальным соотношением ингредиентов могут служить эффективным подспорьем терапии, направленной на сохранение и восстановление фертильности в современных условиях пандемии.

**Ключевые слова:** оксидативный стресс, свободные радикалы, активные формы кислорода, сперматозоиды, спермоплазма, фрагментация ДНК сперматозоидов, COVID-19.

**Для цитирования:** Борисов В.В. Оксидативный стресс, антиоксиданты, проблемы репродукции в период пандемии (клиническая лекция). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 67–74. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00053

## Oxidative stress, antioxidants, and reproductive problems during the pandemic (clinical lecture)

Vladimir V. Borisov

Russian Society of Urologists, Moscow, Russia  
vrb56@yandex.ru

## Abstract

Oxidative stress (OS) results from imbalance between the inherent production of reactive oxygen species (ROS) and the capture of ROS by natural antioxidants in the living organism, as well as from failure of antioxidant systems involving cells' exposure to excess levels of ROS, molecular oxygen or its active forms (free radicals). Pathologic conditions result in imbalance between the quantity of ROS and free radicals produced, and the possibilities of their utilization. Consequently, free radicals, that the antioxidant systems have been unable to neutralize, damage cell structures (membranes, mitochondria, DNA, etc.). These processes occur both in germ cells (sperm, oocytes), and spermoplasm. In fact, a number of recent studies have confirmed that COVID-19 is a gender-related disorder: most patients with severe infection are males. Studying the viral entry mechanism has revealed that it may cause the profound damage to cells of reproductive system, and lead to delayed reproductive function impairment in young men and adolescents. Vitamin and mineral supplementation with optimum proportion of ingredients may be used as an efficient reinforcement for therapy aimed at fertility preservation and restoration in the current context of the pandemic.

**Key words:** oxidative stress (OS), free radicals, reactive oxygen species (ROS), sperm, spermoplasm, sperm DNA fragmentation, COVID-19.

**For citation:** Borisov V.V. Oxidative stress, antioxidants, and reproductive problems during the pandemic (clinical lecture). Clinical review for general practice. 2021; 3: 67–74. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00053

## Введение

Оксидативный стресс (ОС) – результат дисбаланса в организме между естественной выработкой активных форм кислорода (АФК) и их захватом естественными антиоксидантами, несостоятельность антиоксидантной системы, при которой клетки подвергаются воздействию чрезмерных уровней АФК, молекулярного кислорода или его активных форм (свободных радикалов). В любом живом организме постоянно происходит окис-

ление, в результате которого поступившие в организм питательные вещества распадаются, а высвобождаемая при этом энергия аккумулируется в виде макроэргических соединений (в основном – АТФ). Их организм в дальнейшем использует как источник энергии для осуществления процессов жизнедеятельности. Побочный эффект окисления – появление АФК и свободных радикалов, что требует усиления действия антиоксидантов. При патологических состояниях нарушается баланс

между количеством образующихся АФК и свободных радикалов и возможностью их утилизации. В результате свободные радикалы, которые антиоксидантная система не смогла нейтрализовать, повреждают клеточные структуры (мембраны, митохондрии, ДНК и пр.).

### Патогенетические основы оксидативного стресса

Теория свободных радикалов была выдвинута Д. Харманом в 1956 г. Она предполагает накопление поврежденных клеток в результате ОС, что приводит к повреждению тканей, канцерогенезу, старению клеток и их гибели. Свободные радикалы могут повреждать нуклеиновые кислоты, белки и липиды клеточных мембран. Тогда же были намечены и принципы свободнорадикальной терапии:

- Все формы жизни сохраняют восстанавливающую среду внутри своих клеток.
- Клеточный «редокс-статус» поддерживается в результате постоянного притока энергии.
- Нарушение этого статуса вызывает повышенный уровень токсичных реактивных форм кислорода, таких как пероксиды и свободные радикалы.

Свободные радикалы – нестабильные атомы и соединения (имеющие один непарный электрон), действующие как агрессивные окислители и в результате повреждающие жизненно важные структуры организма. Основным среди свободных радикалов является супероксид ( $O_2^-$ ), который образуется преобразованием молекулярного кислорода. Среди других – перекись водорода ( $H_2O_2$ ), хлорноватистая кислота ( $HOCl$ ), пероксинитрит ( $ONOO^-$ ) и др. Источником свободных радикалов в организме человека является эндотелий сосудов, а также клетки крови (тромбоциты и лейкоциты). Таким образом, ОС возникает при нарастающем поступлении и/или нарастающем образовании *in vivo* свободных радикалов и преобладании окислительных реакций над восстановительными. Образование свободных радикалов и свободнорадикальные реакции – физиологический процесс, постепенно, с течением жизни неизбежно приобретающий патологические черты. Реакция клетки на ОС описана подробно:

- ОС повреждает клеточные мембраны, затрудняя поступление питательных веществ и коммуникацию клетки, что делает ее восприимчивой к инфекционным агентам.
- Он нарушает важнейшие процессы жизнедеятельности в клетке, заставляя ее работать на резервных уровнях.
- Митохондрии клетки используют окисление для выработки энергии, но в избытке оксидантов разрушаются клеточные органеллы, и наступает энергетический голод.
- ОС нарушает синтез белка эндоплазматическим ретикуломом и аппаратом Гольджи.
- В результате ОС происходит повреждение ДНК клетки, которая мутирует, что приводит к ее гибели или злокачественному новообразованию.

Организм в целом имеет эффективные средства борьбы с ОС. Особо он защищает репродуктивную систему. Так, эякулят взрослого здорового мужчины, кроме сперматозоидов, содержит более 80 компонентов, среди которых естественные антиоксиданты, витамин С, натрий, кальций, цинк, лимонная кислота, фруктоза, белок. Их недостаток существенно дополняют употребляемые пищевые продукты. Известно, что фрукты и овощи желтого, оранжевого и красного цветов, особенно морковь и помидоры, повышают мужскую фертильность примерно на 10%. Они содержат антиоксиданты –  $\beta$ -каротин (провитамин А) и ликопин. Антиоксиданты помогают организму нейтрализовать избыток свободных радикалов, которые могут повредить клеточные мембраны и ДНК. Морковь способствует повышению количества и качества спермы лучше всего – на 6,5–8%. Потребление красных овощей и фруктов, особенно томатов, оказалось связано со снижением количества патологических форм сперматозоидов на 8–10%.

### Особенности оксидативного стресса у мужчин

У мужчины контролируемая выработка АФК необходима для гиперактивации спермы, капацитации, акросомной реакции и естественного оплодотворения. Избыточная выработка АФК незрелыми зародышевыми клетками и лейкоцитами в условиях ОС усиливает перекисное окисление липидов, потерю подвижности сперматозоидов и их повреждение. При оценке причин мужского бесплодия каждое заболевание характеризуется определенной моделью маркеров ОС, таких как малоновый диальдегид и другие ферментативные и неферментативные антиоксиданты:

- восстановленный глутатион;
- окисленный глутатион;
- аскорбиновая кислота;
- малоновый диальдегид – маркер перекисного окисления липидов и активности глутатионредуктазы, каталазы, глутатионпероксидазы.

При бесплодии эти показатели снижены. У бесплодных мужчин с высокими уровнями АФК по сравнению с мужчинами, имеющими их нормальные уровни, антиоксидантная способность спермы подавлена. Причины снижения антиоксидантной активности спермоплазмы – усиленная выработка АФК, ослабленный их захват или их сочетание с развитием дисфункции сперматозоидов, включая повреждения ДНК. Если высокие уровни АФК в сперме являются результатом (даже частично) снижения ее способности нейтрализовывать и удалять АФК, вполне показано лечебное применение средств, содержащих антиоксиданты. Анализ этих данных в связи с бесплодием, выявление комплекса изменений параметров ОС может быть полезным в диагностике, прогнозе и выборе лечения, таком как применение специальных антиоксидантных добавок.

Основной биологический источник АФК в физиологических условиях – митохондриальное дыхание. Митохондриальная дисфункция может усугубить потерю электронов и таким образом повысить выработку АФК

до токсических уровней, нарушая окислительно-восстановительный гомеостаз. Предполагается, что АФК в высоких концентрациях способны вызвать перекисное повреждение путем образования реактивных альдегидов. ОС приводит к эндотелиальной дисфункции, активному разрушению оксида азота (NO), отвечающего за расслабление сосудов кавернозных тел полового члена, эректильной дисфункции (ЭД). Если, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), мужчин, страдающих ЭД, в мире более 150 млн, то через 20 лет их станет 322 млн и более.

Как показали исследования последних лет, ОС, который нарушает функции сперматозоидов человека и активирует внутренний каскад механизмов их гибели (апоптоз), является одним из основных факторов, определяющих мужскую фертильность. Ключевым влиянием ОС на сперматозоиды является активизация окисления жиров с образованием соединений, способных нарушать их структуру. ОС имеет место у 38–50% мужчин с нарушениями качества эякулята. Применение вспомогательных репродуктивных технологий путем искусственного введения таких сперматозоидов в яйцеклетку способно вследствие мутаций вызвать не только раннее прерывание беременности, но и генетические нарушения плода вплоть до злокачественных новообразований. Кроме того, ранее сообщали, что мужчины, зачатые с помощью искусственного оплодотворения, обладают меньшей способностью к воспроизведению потомства.

Избыточная выработка АФК незрелыми зародышевыми клетками и лейкоцитами усиливает повреждение ДНК сперматозоидов. В исследовании «Georgetown Male Factor Infertility Study», опубликованном в 1999 г., впервые отмечена роль фрагментации ДНК сперматозоидов (ФДНКС) в развитии мужского бесплодия. Фрагментация ДНК это финальная стадия внутриклеточных изменений, предшествующих апоптозу, основная биологическая роль которого в элиминации поврежденных клеток. Одним из главных факторов, который запускает механизм программированной клеточной гибели, считается ОС.

С 1990-х годов зарубежными и отечественными учеными активно ведутся работы в области изучения взаимосвязи нарушений целостности ДНК сперматозоидов и мужской фертильности. В 20% случаев мужского идиопатического бесплодия причиной отсутствия наступления беременности в сексуально активной паре является наличие одно- и/или двунитевых разрывов ДНК головки сперматозоидов, которое коррелирует со степенью тяжести патозооспермии. В 25% случаев именно ФДНКС является причиной остановки развития и элиминации эмбриона на ранних этапах эмбриогенеза, что ведет к замершей беременности. Это уменьшает эффективность помощи бесплодным парам при использовании вспомогательных репродуктивных технологий.

К факторам, приводящим к ФДНКС, относят:

*Внутренние:*

- нарушение компактизации (ремоделирования) хроматина в процессе спермиогенеза;

- воздействие эндогенных каспаз и эндонуклеаз;
- ОС (посттестикалярная ФДНКС под действием радикалов кислорода);
- апоптоз в процессе спермиогенеза.

*Внешние:*

- варикоцеле;
- токсические и лучевые воздействия;
- хронические и острые воспалительные заболевания половых органов;
- криоконсервация сперматозоидов;
- курение;
- алкоголизм.

В эякуляте пациентов с хроническим воспалительным процессом в предстательной железе, по сравнению со здоровыми мужчинами, отмечают достоверное снижение концентрации сперматозоидов, числа их прогрессивно подвижных форм, доли сперматозоидов с нормальной морфологией, а также повышение числа сперматозоидов с фрагментированной ДНК. Применение антиоксидантов для уменьшения негативного влияния ОС было предметом множества клинических исследований в течение последних десятилетий, которые единодушно и последовательно доказывают снижение уровня ОС и ФДНКС при применении антиоксидантов.

Нельзя забывать и о дисфункции эндотелия. Английский врач Томас Сиденхем еще в XVII в. писал: «возраст человека определяется состоянием его артерий». Именно они обеспечивают многогранную функцию эндотелия в организме, в том числе связанную с сексуальной и репродуктивной функциями. Хорошо известно, что эндотелий – это большая эндокринная железа массой 2 кг, а протяженность эндотелиальной выстилки организма около 7 км. Исследования последних лет убедительно показали непосредственную связь эндотелиальной дисфункции с артериальной гипертензией, мозговым инсультом, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда. Эндотелиальная дисфункция – стратегический мост между факторами риска и клиническим заболеванием (G.H. Gibbons и соавт., 1994), а нормализация функции эндотелия является ключевым фактором в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Основные заболевания, ассоциированные с эндотелиальной дисфункцией и ЭД у мужчин это:

- ожирение;
- сердечно-сосудистые заболевания, 1-е место – артериальная гипертензия;
- сахарный диабет и его осложнения;
- дефицит андрогенов.

Причина эндотелиальной дисфункции – все тот же ОС. Взаимодействие между окисью азота (NO) и АФК является одним из важных механизмов в патогенезе сексуальных расстройств, в частности ЭД:

- Высокие уровни ОС ингибируют рост гладкомышечных клеток пещеристых тел.
- Супероксид имеет прямой сосудосуживающий эффект за счет мобилизации ионов кальция. Супер-

оксид связывает образующийся NO с образованием пероксинитрита.

- Пероксинитрит и супероксид способны увеличивать частоту апоптоза эндотелия.

Это приводит к дальнейшему сокращению синтеза NO, а снижение концентрации NO усиливает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию и способствует высвобождению веществ (тромбоксан A<sub>2</sub> и лейкотриены), которые обладают сосудосуживающим эффектом.

Все это лежит в основе мужских сексуальных расстройств, что, безусловно, связано с мужской копулятивной способностью и мужской фертильностью. Кроме того, при воздействии женского прогестерона сперматозоиды становятся наиболее активными, этот женский гормон является своеобразным «выключателем», который управляет интенсивностью потока кальция через мембрану хвостика сперматозоида, после чего механизм приводится в действие белком под названием CatSper. Тем не менее не удалось доказать, что именно приводит в действие CatSper – непосредственное воздействие гормона или какой-то иной, пока неизвестный механизм. При деактивации определенного класса ферментов сперматозоиды ни при каких условиях не приобретали активность. Путем сложных и тщательных экспериментов удалось определить тот единственный белок, с которым должен вступать во взаимодействие прогестерон для активизации сперматозоида: AVHND<sub>2</sub>.

Снижение нагрузки АФК у мужчин может уменьшать секрецию ингибина В в клетках Сертоли, независимо от концентрации сперматозоидов в эякуляте, а чрезмерная продукция АФК, возможно, и нарушает секрецию ингибина В у субфертильных мужчин. Подтверждено, что эстрогены у мужчин усиливают секрецию ингибина В клетками Сертоли *in vitro*. Высокий уровень ингибина В может вызвать как прямое подавление сперматогенеза, так и косвенное влияние через сокращение обратной связи секреции фолликулостимулирующего гормона гипофизом. Поэтому клетки Сертоли в избытке эстрогенов и перегрузке АФК могут поддерживать нарушения сперматогенеза с окислительным повреждением мембран сперматозоидов, ДНК и нарушением митохондриальной активности.

Сперматозоиды особенно чувствительны к окислительному повреждению из-за большого количества полиненасыщенных жирных кислот в клеточной мембране. Именно они обеспечивают подвижность, которая необходима для соединения мембран (например, акросомная реакция и взаимодействие сперматозоид – яйцеклетка), а также для повышения подвижности сперматозоидов. Тем не менее ненасыщенный характер этих молекул делает их уязвимыми к воздействиям свободных радикалов и процессам перекисного окисления липидов в цитоплазматической оболочке сперматозоида происходит накопление липидных пероксидов (это и приводит к потере подвижности сперматозоидов), как результат – окислительное повреждение ДНК.

Накопление липидных пероксидов на поверхности сперматозоидов ведет к потере их подвижности, повреждению хромосом и последующим генетическим нарушениям, активации апоптоза сперматозоидов и нарушениям акросомальной реакции – способности сперматозоида проникать в яйцеклетку во всех случаях мужского бесплодия. Поэтому при прегравидарной подготовке мужчинам следует рекомендовать антиоксиданты в качестве первой линии терапии до проведения лечебных мероприятий.

ОС нарушает функции сперматозоидов и активирует внутренний каскад апоптоза в этих клетках, который во многом определяет мужскую фертильность. Одной из ключевых особенностей влияния ОС на сперматозоиды является индукция процесса перекисного окисления липидов, что приводит к образованию альдегидов, потенциально способных нарушить функцию сперматозоидов через образование комплексов ДНК и ключевых белков. Качество эякулята сегодня оценивают по многим параметрам, в том числе измерений АФК – свободных радикалов в суспензии сперматозоидов.

Семенная плазма и сперматозоиды содержат ряд естественных антиоксидантов для защиты сперматозоидов от ОС, особенно на пост-тестикулярном уровне. Спермоплазма содержит некоторое количество высокомолекулярных ферментативных антиоксидантов (супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза), а их дефицит вызывает повреждение ДНК сперматозоидов и мужское бесплодие. Сперма содержит и неферментативные антиоксиданты (аскорбиновая кислота, α-токоферол, пируват, глутатион, L-карнитин, таурин и гипотаурин), которые являются основой способности бороться с ОС. Кроме того, в семенной плазме были обнаружены урат, пируват, альбумин, β-каротин и убиквинол.

ОС имеет место в среднем у 38% (до 50%) пациентов с различными нарушениями сперматогенеза. Хронический бактериальный простатит приводит к увеличению продукции АФК в сперме в среднем в 15 раз (75% случаев), увеличивает аутоиммунные реакции против сперматозоидов – в 1,8–8,0 раза (40–74% случаев). Варикоцеле увеличивает продукцию АФК в 1,9 раза при отсутствии антиспермальных антител и в 8 раз при иммунном бесплодии (42–68% случаев). Действие хлорорганических поллютантов и других вредных веществ окружающей среды ведет к возрастанию уровня АФК в 1,2–1,5 раза.

У бесплодных мужчин с высокими уровнями АФК по сравнению с мужчинами, имеющими нормальные уровни АФК, семенная антиоксидантная способность подавлена. Мнения о причинах ее снижения различны – усиленная выработка АФК, ослабленный их захват реактивными формами кислорода или их сочетание с развитием дисфункции спермы (включая повреждение ДНК).

Биохимический профиль спермоплазмы играет ключевую роль в поддержании функциональной активности сперматозоидов. Репродуктивные дисфунк-

ции у мужчин сопровождаются изменением биохимических свойств спермоплазмы. Будучи микроокружением сперматозоидов, она должна создавать оптимальные условия для их существования. В нормальной спермоплазме содержание белка почти в 2 раза ниже, чем в плазме крови. Уровень альбумина, обуславливающего в крови онкотические свойства среды и выполняющего множество жизненно важных функций, в спермоплазме почти в 10 раз ниже, чем в плазме крови. У мужчин с репродуктивными нарушениями уровень белка в семенной жидкости еще ниже, чем у здоровых. Для субфертильности типично снижение уровня альбумина до 3,48 г/л. У мужчин с идиопатическим бесплодием также определяется довольно низкий уровень альбумина – 3,75 г/л.

У мужчин с репродуктивными нарушениями, включая пациентов с астено- и тератозооспермией, и клинически здоровых мужчин с идиопатическим бесплодием наблюдается снижение общего количества белка при низкой концентрации сперматозоидов (у здоровых – 28,35 г/л, с репродуктивными нарушениями – 14,25 г/л). Функциональная активность сперматозоидов поддерживается спермоплазмой, содержащей не только белки, но и ферменты, поэтому их активность может косвенно свидетельствовать об андрогенной насыщенности организма и функциональном состоянии мужских гонад. Так, низкая активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) бывает чаще в группе бесплодных мужчин, однако высокая активность может наблюдаться и при концентрации сперматозоидов 30–100 млн/мл. Как правило, у мужчин с нормозооспермией высокая активность АЛТ чаще наблюдается при количестве сперматозоидов 60–100 млн/мл, а низкая активность АЛТ выявлена при 20 млн/мл.

Если высокие уровни АФК в сперме мужчин являются результатом (даже частично) снижения ее способности нейтрализовывать и удалять АФК, вполне возможно лечебное применение средств, содержащих антиоксиданты. Хотя взаимосвязь между мужским бесплодием и дефицитом системных антиоксидантов до настоящего времени окончательно не установлена, возможно, что у бесплодных мужчин в результате курения, злоупотребления алкоголем и несоблюдением диеты может быть повышен риск дефицита антиоксидантов и витаминов, в частности витамина С, это может быть предметом дальнейших научных исследований.

Численность населения России к 2030 г. может сократиться со 144 до 120 млн человек, а способность женщины зачать, выносить и родить здорового ребенка в 89% зависит именно от мужчины. Сперматозоиды особо чувствительны к окислительному повреждению из-за большого количества полиненасыщенных жирных кислот в их клеточной мембране. Семенная плазма фертильных мужчин в норме богата антиоксидантами, которые поддерживают, защищают и питают сперматозоиды, контролируя повреждающее действие АФК. Система антиоксидантной защиты мужской репродуктивной системы включает супероксиддисмутазу, глута-

тионпероксидазу и каталазу, а также высокие уровни неферментативных антиоксидантов – микроэлементов и тиоловых групп, действующих как ингибиторы перекисного окисления липидов. Таким образом, перекисное повреждение сперматозоидов зависит не только от избыточной продукции АФК, но и от целостности всей антиоксидантной системы семенной плазмы. ОС у мужчин – это эндотелиальная дисфункция, хроническое воспаление (простатит, заболевания, передающиеся половым путем), бесплодие, андрогенодефицит, сахарный диабет 2-го типа, нарушения мочеиспускания, сексуальные расстройства (ЭД). Причиной может быть алиментарный дефицит антиоксидантов и микроэлементов. Применение антиоксидантов для уменьшения негативного влияния ОС было предметом множества клинических исследований в течение последних десятилетий, которые единодушно и последовательно доказывают снижение уровня окислительного стресса и ФДНКС при применении антиоксидантов.

### Особенности оксидативного стресса у женщин

При рассмотрении проблем ОС у женщин следует учитывать, что эстрогены являются естественными антиоксидантами, способными отдавать отрицательные заряды свободным радикалам для их нейтрализации. У женщин глутатионпероксидаза необходима для формирования яйцеклетки, она способствует нормальной овуляции, нормализации физиологической атрезии фолликулов. После оплодотворения этот фермент важен для формирования ядра ооцита. Количество липопероксидов (маркеры ОС) с относительно низкого уровня в пременопаузе с возрастом увеличивается в 2 с лишним раза. Падение среднего уровня восстановленного глутатиона у женщин с диффузной мастопатией по сравнению со здоровыми это убедительно подтверждает. У большинства из них повышены показатели перекисного окисления липидов и снижены показатели антиоксидантной защиты. Диффузная мастопатия развивается на фоне антиоксидантной недостаточности, которая характеризует ОС (дефицит восстановленного глутатиона) на протяжении всего менструального цикла. Прием антиоксидантов – витаминов С и Е, β-каротина, а также цинка в течение 10 лет в пременопаузе снижает риск появления рака молочной железы.

Следующей «женской» проблемой ОС является остеопороз. По данным ВОЗ, среди неинфекционных заболеваний остеопороз занимает 4-е место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Процесс резорбции кости осуществляется остеокластами. В последнее время появились исследования, демонстрирующие значимую роль прооксидантов, участвующих в формировании ОС и активации остеокластов, что и ведет к остеопорозу. Не меньшие по значимости проблемы для женщин формирует эндотелиальная дисфункция. Исследования последних лет у женщин убедительно показали непосредственную связь эндотелиальной дисфункции с артериальной гипертензией, мозговым инсультом, ате-

росклерозом, ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда.

Одним из основных маркеров эстрогенного дефицита у женщин является урогенитальная атрофия. С 13% в пременопаузе ее частота увеличивается до 60% в постменопаузе на протяжении ближайших 5 лет. Ее наибольшая выраженность у курящих женщин, а также получающих лечение по поводу рака молочной железы. Урогенитальная атрофия – ведущий фактор риска рецидивирующей урогенитальной инфекции у женщин в постменопаузе. Она ведет к увеличению риска восходящей мочеполовой инфекции, развитию дисплазии шейки матки и цервикальной карциномы.

### Значение дефицита антиоксидантов

Антиоксиданты имеют большое значение в женском организме. Витамин А (и его предшественник β-каротин) – антиоксидант, сохраняющий целостность структур клетки, усиливающий действие токоферола и цинка, способствует превращению неактивных соединений андрогенов и гестагенов в активные, что уменьшает реакции молочной железы на эстрогены, а также участвует в дифференцировке клеток. Витамин Е – основной липорастворимый антиоксидант плазмы выступает в качестве «ловушки» свободных радикалов, играет ключевую роль в обмене селена, участвует в процессах клеточного метаболизма, способствует уменьшению пролиферативных изменений в молочной железе. Витамин С – основной водорастворимый антиоксидант межклеточной жидкости и цитоплазмы клеток, реагируя с радикалами, формирует аскорбат-радикал, играет важную роль в организме в образовании коллагена, сохраняя структуру кожи, волос и ногтей, и предупреждает гиперплазию соединительной ткани в молочной железе.

Проведенный недавно метаанализ показал снижение абдоминальной боли на фоне приема антиоксидантов, состоящих из органического селена, аскорбиновой кислоты, β-каротина, альфа-токоферола и метионина. Сочетание этих антиоксидантов описано в контролируемых клинических исследованиях: эффективность антиоксидантной терапии в лечении панкреатита 600 мг органического селена, 0,54 г аскорбиновой кислоты, 9000 МЕ β-каротина, 270 МЕ α-токоферола, 2 г метионина ежедневно в течение 6 мес позволила значительно уменьшить панкреатическую боль.

Для повышения фертильности необходимы дозы витаминов, нередко значительно превышающие естественную суточную потребность. Так, например, витамин Е (α-токоферол) обладает высокой антирадикальной активностью. Он помогает восстановиться свободному радикалу, но при этом сам становится не вполне полноценным. Его тоже надо восстанавливать, чтобы вернуть антиоксидантную активность. На помощь приходит аскорбиновая кислота, если она есть в достаточном количестве. Однако затем и ее необходимо восстановить ферментными антиоксидантами: пероксидазами и др. Таким образом, токоферолу для полноцен-

ной работы в организме необходима группа веществ. Жирорастворимый растительный пигмент из группы каротиноидов – β-каротин, поступая в организм, накапливается в нем и превращается в ретинол (витамин А), который, также является антиоксидантом и, кроме всего прочего, способствует усвоению цинка.

### Значение минерально-витаминного комплекса Селцинк Плюс в комплексной терапии нарушений фертильности

Препарат Селцинк Плюс как сочетание селена, цинка, β-каротина, витаминов Е и С является оптимальным антиоксидантным комплексом. Он содержит 7,2 мг цинка (максимальное количество в комбинированных лекарствах) в виде органической соли – лактата цинка, которая максимально усваивается и имеет высокую биодоступность. Он не содержит меди и кальция, препятствующих всасыванию цинка. Содержащийся в нем селен в форме селенита натрия из всех его соединений обладает самой высокой противораковой активностью. Состав Селцинка Плюс оптимально сбалансирован, дозировка компонентов точно рассчитана на суммированный антиоксидантный эффект, по своему составу аналогов в РФ не имеет. Селцинк Плюс реально помогает восполнить дефицит антиоксидантов у женщин в климактерическом периоде, снизить ОС и вытекающие из него риски, предотвратить повреждения эндотелия и уменьшить вероятность развития и прогрессирования остеопороза. По 1 таблетке 1 раз в день во время еды курсами 3–4 раза в год он показан женщинам с мастопатией и большим группой риска по раку молочной железы, для комплексной терапии климактерического синдрома, урогенитальной атрофии и лечения остеопороза.

Селцинк Плюс у мужчин способен значительно улучшить качество и фертильность спермы. Прием 2 таблеток в сутки во время еды на протяжении 3 мес на 30% увеличивает общий объем эякулята, на 56% увеличивает количество сперматозоидов в эякуляте, на 18% увеличивает количество нормальных форм сперматозоидов, на 37% увеличивает общую подвижность сперматозоидов и на 24% увеличивает количество необходимого селена в эякуляте.

### Особенности терапии в условиях эпидемии COVID-19

В современных условиях эпидемии COVID-19 стремление бороться за сохранение жизни и здоровья человека с применением всех санитарно-противоэпидемических мер, совершенных диагностических и лечебных средств в отдаленной перспективе предполагает и сохранение фертильности населения, и позитивные решения демографических проблем государства. За последние годы было проведено немало исследований, касающихся особенностей функционирования различных генов и содержания определенных белков в зависимости от тканей. Так, при сравнении человеческих тканей по уровню белка ACE2, кроме легких и почек,

его много в яичках, а в яичниках его почти нет. Это дает основание полагать, что именно яички и есть один из резервуаров, который удерживает вирус в мужском организме. Правда, чтобы утверждать это с полной уверенностью, нужно убедиться, что SARS-CoV-2 действительно проникает в ткани яичек и размножается там. Известно, что у некоторых мужчин с COVID-19 менялся уровень половых гормонов по сравнению со здоровыми ровесниками, то есть болезнь как-то влияла на яички, что является косвенным свидетельством действия вируса. При подтверждении этого остается понять, как удалить оттуда вирус – разумеется, с наименьшими потерями для мужского организма.

Многие недавние исследования действительно подтвердили, что COVID-19 является гендерно зависимым заболеванием и большая часть пациентов с тяжелым течением инфекции – мужчины. Изучение механизма проникновения вируса в клетку показало, что он может оказывать глубокое повреждающее действие на клетки репродуктивной системы и отсроченно приводить к нарушению репродуктивной функции у молодых мужчин и подростков. Новая коронавирусная инфекция поражает репродуктивные органы и может приводить к бесплодию. Об этом заявил главный внештатный специалист Минздрава России по репродуктивному здоровью, академик О.И. Аполихин на Всероссийском научно-практическом форуме «Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» 11 июня 2020 г. По его словам, пока неопубликованное исследование медицинского факультета университета Падмы (Италия) описывает механизм крайне негативного воздействия вируса на ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ 2), который высоко экспрессируется в ткани яичек и обеспечивает формирование очень плотных контактов между клетками сперматогенного эпителия, что зависит от возраста и уменьшается со временем.

Это означает, что одной из главных мишеней SARS-CoV-2 в части отсроченных последствий в виде нарушения репродуктивной функции могут являться молодые мужчины и подростки, так как данный фермент встречается, прежде всего, в клетках молодой репродуктивной системы. Сейчас большинство представителей этой группы пациентов переносят заболевание в бессимптомной или легкой форме. Повреждающее воздействие вируса у бессимптомных носителей может быть не менее существенным, чем у перенесших заболевание. Опасность в том, что нарушение функции гематотестикулярного барьера может вызвать аутоиммунные поражения яичек и без выраженной симптоматики орхита. Не имея видимых признаков заболевания, жалоб, боли, но став взрослым и решив создать семью, мужчина может не понять причину своего бесплодия.

## **Заключение**

Позитивная роль комплексных лекарственных препаратов, подобных Селцинку Плюс, содержащих цинк, селен, антиоксиданты в сбалансированной форме,

доказывает, что преодоление субфертильности возможно, но требует комплексного подхода и не только лекарственной терапии, но во многом и других факторов, способных улучшить демографическую ситуацию в обществе. Нет сомнения в том, что такой комплексный подход в общегосударственном масштабе требует дальнейшего пристального изучения и совершенствования. Оценивая эффективность БАДа Селцинк Плюс как иллюстрации оптимального соотношения селена,

цинка и витаминов, дополнительного источника необходимых витаминов и минералов, необходимо подчеркнуть, что он может только помогать лекарственной терапии, но не является ее самостоятельным элементом.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.

---

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Борисов Владимир Викторович** – уролог, д-р мед. наук, проф., член Президиума, Почетный член Российского общества урологов, действительный член Европейской Ассоциации Урологов. E-mail: vvb56@yandex.ru

**Vladimir V. Borisov** – D. Sci. (Med.), Prof., Urologist, Russian Society of Urologists. E-mail: vvb56@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию / The article received: 22.03.2021*

*Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.04.2021*

# Клиническая задача для самоконтроля

## Пациент 32 лет с внезапно развившейся одышкой, непродуктивным кашлем

Л.И. Дворецкий

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия  
dvoretski@mail.ru

### Clinical case for self-monitoring

#### Patient aged 32 with sudden onset of shortness of breath and nonproductive cough

Leonid I. Dvoretzky

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia  
dvoretski@mail.ru

32-летний больной доставлен в стационар с внезапно развившейся одышкой, непродуктивным кашлем. Год тому назад обследовался по поводу колющих болей в левой половине грудной клетки, не связанных с нагрузкой. Диагностирован пролапс митрального клапана.

Объективно: состояние средней тяжести, умеренный цианоз губ. Обращает внимание особенности со стороны пальцев рук и ног (рис. 1), повышенная растяжимость кожи. Число дыханий – 22 в минуту. Правая половина грудной клетки отстает в акте дыхания. Перкуторно звук с тимпаническим оттенком справа. Аускультативно дыхание справа резко ослаблено. ЧСС – 92/мин. АД – 110/70 мм рт. ст. Живот без особенностей.

Рис. 1. Внешний вид пальцев ног больного.  
Fig. 1. Appearance of patient's toes



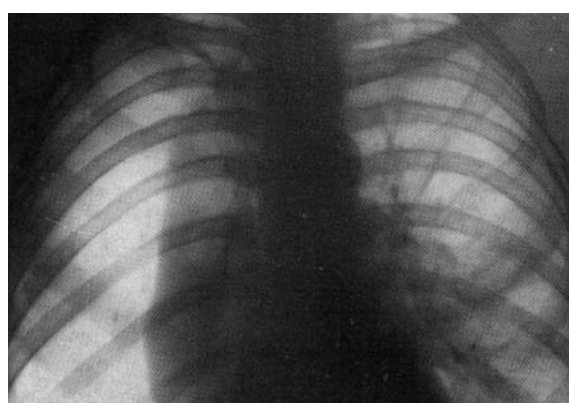
Анализ крови: Hb – 120 г/л, эритроциты –  $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты –  $8 \times 10^9$ /л. Формула без особенностей. СОЭ – 15 мм/ч. ЭКГ – без очаговых изменений. Проведено рентгенологическое исследование грудной клетки (рис. 2).

#### Какое утверждение правильно?

- А. Правосторонняя (прикорневая) пневмония.
- Б. Экссудативный (осумкованный) плеврит.
- В. Ателектаз правого легкого.
- Г. Расслаивающая аневризма аорты.
- Д. Спонтанный правосторонний пневмоторакс.

Верный ответ на стр. 82.

Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки.  
Fig. 2. Chest X-ray



#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

**Дворецкий Леонид Иванович** – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102  
**Leonid I. Dvoretzky** – D. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.03.2021

# Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

## Relevant articles published in the specialized foreign journals

### COVID-19

#### Влияние COVID-19 на диагностику болезней сердца во всем мире

Einstein AJ, Shaw LJ, Hirschfeld C et al; INCAPS COVID Investigators Group. International Impact of COVID-19 on the Diagnosis of Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (2): 173–85. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.054

**Актуальность.** Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 отрицательно повлияла на диагностику и лечение неинфекционных заболеваний. Количественная оценка влияния пандемии на доступность диагностических исследований при сердечно-сосудистых заболеваниях, которые остаются основной причиной смертности по всему миру, произведена не была.

**Цель.** Оценить влияние COVID-19 на объем диагностических процедур и мер по обеспечению безопасности при сердечно-сосудистых заболеваниях во всем мире.

**Методы.** Международное агентство по атомной энергии (International Atomic Energy Agency) провело глобальное исследование для оценки изменений объема диагностических процедур и мер по обеспечению безопасности при сердечно-сосудистых заболеваниях, обусловленных влиянием COVID-19. Данные об объеме неинвазивных и инвазивных исследований сердца были получены из разных стран-участников в период с марта по апрель 2020 г. Проведено сравнение полученных данных с данными за март 2019 г. Установлены доступность средств индивидуальной защиты и связанные с пандемией изменения, касающиеся проведения исследований.

**Результаты.** Данные получены из 909 центров, оказывающих кардиологическую помощь амбулаторно и в условиях стационара в 108 странах. С марта 2019 г. по март 2020 г. объем проводимых процедур уменьшился на 42%, а с марта 2019 г. по апрель 2020 г. – на 64%. Частота проведения трансторакальной эхокардиографии снизилась на 59%, чреспищеводной эхокардиографии – на 76%, а стресс-тестов – на 78%, при этом частота зависела от вида стресс-теста. Частота проведения коронарной ангиографии (инвазивной или КТ-коронарографии) снизилась на 55% ( $p < 0,001$  для каждой процедуры). Применение многомерной регрессионной

модели выявило значительно большее снижение частоты проведения процедур в центрах, расположенных в странах с более низким валовым внутренним продуктом. Расположение центров в странах с низким доходом и доходом ниже среднего коррелировало с дополнительным снижением объема проводимых кардиологических процедур на 22%, а также с меньшей доступностью средств индивидуальной защиты и телемедицинской помощи.

**Выводы.** Пандемия COVID-19 связана со значительным и резким сокращением объема диагностических исследований при сердечно-сосудистых заболеваниях по всему миру, она оказала особенно сильное влияние на экономически неблагополучные страны. Необходимы дальнейшие исследования сердечно-сосудистых исходов и связанных с COVID-19 изменений оказания медицинской помощи.

#### COVID-19 и онкологические заболевания: от основных механизмов до разработки вакцин с применением нанотехнологий

Han HJ, Nwagwu C, Anyim O, Ekweremadu C, Kim S. COVID-19 and cancer: From basic mechanisms to vaccine development using nanotechnology. *Int Immunopharmacol* 2021; 90: 107247. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107247

Пандемия вызванной вирусом SARS-CoV-2 коронавирусной инфекции COVID-19 повлекла за собой невиданные ранее последствия, серьезно повлияв на наше общество из-за длительного инкубационного периода, непредсказуемо высокой заболеваемости, а также отсутствия эффективных вакцин. Интересным является мнение о наличии связи между COVID-19 и онкологическими заболеваниями. У пациентов с онкологическими заболеваниями чаще наблюдается ухудшение состояния, для них характерна более высокая смертность вследствие контакта с вирусом. Таким образом, вакцины представляют собой многообещающий инструмент минимизации связанных с новыми штаммами вируса рисков у онкологических пациентов. Тем не менее все еще существуют ограничения, которые следует принимать во внимание, в том числе эффективность вакцин против

COVID-19 у лиц с ослабленным иммунитетом, возможное взаимодействие между вакциной и опухолью, а также индивидуальные особенности пациента. Необходима эффективная вакцинная платформа, основанная на применении нанотехнологий, которая позволит не только искоренить инфекцию, но и повысить эффективность вакцинации у страдающих онкологическими заболеваниями лиц с ослабленным иммунитетом, обеспечить масштабируемость производства и распространение вакцины по всему миру, а также быстроту и точность доставки. В данном обзоре мы коротко изложили современные представления о COVID-19 и клинические перспективы, уделив особое внимание связи между COVID-19 и онкологическими заболеваниями и разработке специализированных вакцин с применением нанотехнологий. Мы предложили различные способы введения вакцины против COVID-19. Результаты настоящего исследования будут способствовать поиску способов профилактики и лечения COVID-19, в особенности у лиц с ослабленным иммунитетом.

## Систематический обзор бессимптомных случаев COVID-19

Gao Z, Xu Y, Sun C et al. A systematic review of asymptomatic infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect* 2021; 54 (1): 12–6. DOI: 10.1016/j.jmii.2020.05.001

Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19, начавшаяся в конце декабря 2019 г., причинила значительный ущерб более чем 200 странам и регионам по всему земному шару. Однако появляется все больше данных о том, что многие пациенты с COVID-19 не имеют симптомов или болеют в легкой форме, будучи при этом способными передавать инфекцию. Имеются трудности со скринингом на бессимптомную инфекцию, которые затрудняют профилактику заболевания и борьбу с эпидемией на национальном уровне. В данной статье приведен обзор характеристик, лечения и исходов бессимптомных случаев COVID-19. Мы надеемся, что приведенный обзор окажется полезным для ранней профилактики заболевания и борьбы с данной угрозой здоровью населения по всему миру.

## Пульмонология

### Массивное легочное кровотечение из-за бронхиального свища

Agustin M, Shay S, Gonzalez J et al. Massive Pulmonary Hemorrhage from Bronchial Varix. *Case Rep Pulmonol* 2020; 2020: 9175785. DOI: 10.1155/2020/9175785

Бронхиальный свищ – это редкое легочное заболевание, которое может приводить к жизнеугрожающим кровотечениям. Диагностику затрудняет слабая выраженность нарушений, выявляемых при рентгенографическом и бронхоскопическом исследованиях. Рассмотрен случай массивного кровохарканья, вызванного кровоточащим бронхиальным свищом. Из-за отсутствия возможности неотложной комплексной эндобронхиальной терапии на острове Гуам в данном слу-

чае первоначально применили введение транексамовой кислоты в виде ингаляций и внутривенно. Затем применили эндобронхиальную блокаду кровоточащих дыхательных путей с помощью эндобронхиальной инстилляцией раствором адреналина. Эмболизация бронхиальной артерии остановила кровотечение. Из-за тяжелой гипоксии, развившейся вследствие двусторонней закупорки просвета бронхов сгустками крови, пациента переместили в положение лежа на животе. Вентиляцию легких в положении лежа на животе проводили по 17 ч два дня подряд, периодически извлекая сгустки крови из дыхательных путей лежащего на животе пациента щипцами для бронхоскопии. Эти манипуляции способствовали улучшению вентиляции легких и оксигенации. Пациенту была проведена радикальная операция – резекция бронхиального рукава.

## Кардиология

### Клинические рекомендации АСС/АНА по ведению пациентов с клапанными пороками сердца, 2020 г.: краткий обзор: отчет Объединенного комитета Американского колледжа кардиологов (АСС) и Американской кардиологической ассоциации (АНА) по разработке клинических рекомендаций

Writing Committee Members, Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiol-

ogy/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (4): 450–500. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.035. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (9): 1276. PMID: 33342587.

**Цель.** Краткий обзор клинических рекомендаций по ведению пациентов с клапанными пороками сердца содержит рекомендации для врачей-клиницистов по диагностике и лечению клапанных пороков сердца, а также необходимую справочную документацию.

**Методы.** Расширенный поиск литературных источников (исследований, обзоров и других англоязычных публикаций по исследованиям с участием людей) в базах данных PubMed, EMBASE и Cochrane, базе данных Агентства медицинских исследований и качества (Agency for Healthcare Research and Quality Reports) и других удовлетворяющих требованиям настоящих рекомендаций базах данных проводили с 1 января 2010 г. до 1 мая 2020 г.

**Структура.** Многие положения из более ранних клинических рекомендаций по ведению пациентов с клапанными пороками сердца обновлены с учетом новых данных; представлены новые способы диагностики и лечения клапанных пороков сердца. Настоящий обзор содержит только те положения из полной версии клинических рекомендаций, в которых особое внимание уделено диагностическим исследованиям, хронометражу, выбору хирургических и катетерных вмешательств, а также рекомендациям по проведению лекарственной терапии. Читатель может найти ссылки на полную версию рекомендаций – графические модели, тексты и таблицы, содержащие подробное обоснование и описание практического применения отдельных рекомендаций, а также таблицы доказательств, данные из которых были использованы для разработки настоящих клинических рекомендаций.

## Машинное обучение и будущее кардиологии: обзор современного состояния, подготовленный журналом Американского колледжа кардиологов (JACC)

Quer G, Arnaout R, Henne M, Arnaout R. Machine Learning and the Future of Cardiovascular Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77 (3): 300–13. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.11.030

Роль врачей всегда сводилась к анализу доступных данных с целью идентифицировать диагностические характеристики, которые позволят провести лечение и оценить его эффективность. В настоящее время стало возможным создание все более сложных алгоритмов машинного обучения, помогающих врачам-клиницистам решать указанные задачи. Машинное обучение может оказаться полезным как для пациентов, так и для кардиологов лишь в том случае, если врачи-клиницисты будут активно применять новые алгоритмы на практике. Цель настоящего обзора состоит в том, чтобы познакомить врачей-клиницистов, не являющихся экспертами в области компьютерного анализа данных, с основными концепциями машинного обучения, которые позволят врачам лучше ориентироваться в теме, а также с основными литературными источниками и разработками. Коротко изложено содержание текущих публикаций по машинному обучению в кардиологии, приведен библиометрический обзор с общедоступными кодами, позволяющими провести аналогичный анализ данных по любой представляющей интерес теме, а также выбрать описания клинических случаев. И, наконец, представлены несколько способов привлечения врачей в эту развивающуюся отрасль.

## Эндокринология

### Надпочечниковая недостаточность

Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2021; 397 (10274): 613–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00136-7

Надпочечниковая недостаточность может быть обусловлена врожденной патологией надпочечников, вторичной гипопункцией надпочечников, вызванной дефицитом адренокортикотропного гормона, или подавлением выработки адренокортикотропного гормона при приеме глюкокортикоидов или экзогенных опиоидов. Характерными клиническими проявлениями заболевания являются непреднамеренная потеря массы тела, анорексия, постуральная гипотензия, сильная слабость, боль в мышцах и животе, а также гипонатриемия. Кроме того, у пациентов с первичной надпочечниковой недостаточностью часто развиваются гиперпигментация кожи и тяга к соленой пище. Диагностировать надпочечниковую недостаточность обычно удается не сразу, поскольку первые симптомы часто бывают неспецифическими; необходимо повышать осведомленность врачей в отношении предупреждения надпочечниковых кризов. Несмотря на современную

заместительную стероидную терапию, у пациентов с первичной и вторичной надпочечниковой недостаточностью наблюдается снижение качества жизни и трудоспособности, а также высокая смертность. В целях профилактики надпочечниковых кризов, которые возникают у 50% пациентов с надпочечниковой недостаточностью после постановки диагноза, необходимо активно, раз за разом учить пациентов контролировать работу надпочечников, в том числе предоставляя рекомендации по увеличению дозы препаратов при интеркуррентных заболеваниях, во время прохождения медицинских и стоматологических процедур, а также при сильном стрессе. Хорошей практикой для врачей является обеспечение пациентов стероидами, гидрокортизоном для парентерального введения, и обучение пациентов способам парентерального введения гидрокортизона в случае рвоты или тяжелого заболевания. Новые варианты доставки глюкокортикоидов позволяют улучшить качество жизни некоторых пациентов с надпочечниковой недостаточностью. По-видимому, в ближайшие несколько лет следует ожидать дальнейшего прогресса в области разработки препаратов для перорального и парентерального введения.

## Неврология

### Международные консенсусные рекомендации по оценке результатов восстановления функции верхних конечностей после инсульта

Duncan Millar J, VAN Wijck F, Pollock A, Ali M. International consensus recommendations for outcome measurement in post-stroke arm rehabilitation trials. *Eur J Phys Rehabil Med* 2021; 57 (1): 61–8.

**Актуальность.** Существующие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) реабилитационных методов для восстановления функции верхних конечностей после инсульта используют обширный диапазон показателей исходов, что затрудняет объединение данных при определении эффективности. Опубликованные рекомендации также не учитывают мнения пациентов, переживших инсульт, лиц, осуществляющих уход, и врачей-клиницистов относительно необходимости и важности учета исходов и показателей.

**Цель.** Создать международные консенсусные рекомендации по выбору показателей исходов для использования в будущих РКИ восстановления функции верхних конечностей после инсульта с учетом исходов, имеющих важное значение для пациентов, переживших инсульт, лиц, осуществляющих уход, и врачей-клиницистов. Рекомендации основаны на использовании набора инструментов для стандартизации показателей, используемых в рамках исследований восстановления функции верхних конечностей (Standardizing Measurement in Arm Rehabilitation Trials – SMART Toolbox).

**Дизайн.** Проведение международного электронного Дельфи-опроса в два раунда и консенсусная конференция.

**Условия проведения.** Онлайн и на базе университета.

**Выборка.** Группа из 55 исследователей и врачей-клиницистов из 18 стран, имеющих опыт проведения реабилитации для восстановления подвижности верхних конечностей после инсульта (электронный Дельфи-опрос); 13 исследователей и врачей-клиницистов, 2 пациента, переживших инсульт, 1 лицо, осуществляющее уход (консенсусная конференция).

**Методы.** Используя систематический поиск показателей исходов в опубликованных результатах РКИ,

мы провели международный электронный Дельфи-опрос исследователей и врачей-клиницистов в два раунда, чтобы определить наиболее значимые показатели и включить их в набор инструментов. Показатели, в отношении которых был достигнут консенсус (получившие  $\geq 60\%$  согласия), были классифицированы в соответствии с «Международной классификацией функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья (ICF)»; психометрические свойства были определены с использованием литературных источников и исследований ресурсов. Во время финальной консенсусной конференции эксперты заинтересованных сторон выбрали показатели для включения в набор инструментов.

**Результаты.** Участники электронного Дельфи-опроса выдвинули предложение обсудить 28/170 показателей на финальной консенсусной конференции. Эксперты заинтересованных сторон ( $n=16$ ) выбрали следующие показатели для включения в набор инструментов: визуально-аналоговая шкала оценки болевого синдрома (ВАШ)/числовая шкала оценки боли (0–10), динамометрия, тест для оценки функции руки (ARAT), двигательный функциональный тест Вольфа (WMFT), индекс Бартела, индекс моторики и шкала Фугл–Мейера (для разных отделов верхней конечности), тест «коробка и кубики», регистр двигательной активности 14, тест с девятью колышками, шкала функциональной независимости FIM, опросник EQ-5D, канадская шкала производительности труда и модифицированная шкала Рэнкина.

**Выводы.** Набор инструментов SMART Toolbox представляет собой уточненный набор показателей для оценки исходов, которые заинтересованные стороны сочли значимыми применительно к каждой категории системы классификации ICF.

**Применение в клинической реабилитации.** Представленный набор инструментов облегчит сбор данных для проведения анализа эффективности, таким образом обеспечив доказательства, которые могут быть использованы в клинической практике. Врачи-клиницисты смогут использовать указанный набор инструментов для выбора показателей, позволяющих реализовать пациент-ориентированный подход.

## Ревматология

### Систематический обзор рекомендаций по применению метотрексата при ревматоидном артрите

Valerio V, Kwok M, Loewen H et al. Systematic review of recommendations on the use of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2021; 40 (4): 1259–71.

**Цель.** Большинство рекомендаций по применению метотрексата (МТ) при ревматоидном артрите (РА) было выпущено в развитых странах. Их актуальность в глобальном масштабе остается под вопросом. Мы рассмотрели существующие рекомендации по применению МТ при РА и выделили вопросы, которые могут быть актуальны в наименее развитых странах.

**Методы.** В электронных базах данных и реестрах был проведен поиск рекомендаций по применению МТ при РА. Повторы были удалены. При наличии нескольких версий одних и тех же рекомендаций была использована самая последняя версия. Исследователи использовали опросник AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) для оценки качества рекомендаций. Рассмотрены схожесть рекомендаций и расхождения между ними.

**Результаты.** После удаления повторов были обнаружены 1693 уникальные ссылки; было просмотрено 25 полных текстов, 12 текстов были использованы для нарративного синтеза. Средние показатели по шкале AGREE II составляли 33,3–83,3%. Рекомендации предназначены для ревматологов и поставщиков медицинских услуг, задействованных в оказании помощи при РА. Большинство рекомендаций затрагивало некоторые, но не все аспекты из следующего перечня: оценка исходных показателей «до МТ» (7/12; 58%), назначение МТ (10/12; 83,3%), уменьшение побочных эффектов МТ (6/12; 50%) и особые соображения, например периоперационное ведение пациента (8/12; 66,7%). Рекомендации в отношении проведения обследования перед на-

значением МТ, наблюдения и необходимости приема добавок с фолиевой кислотой совпадали. Указанные аспекты могут быть использованы в качестве основы для разработки рекомендаций по применению МТ для наименее развитых стран. Расхождения между рекомендациями касались начальной дозы МТ, оптимального маршрута оказания медицинской помощи, подбора дозы и интервалов для контроля токсичности.

**Выводы.** Существующие рекомендации охватывают не все аспекты применения МТ, в них присутствуют расхождения по актуальным аспектам использования МТ. Необходимо адаптировать указанные рекомендации для использования в наименее развитых странах.

**Основные положения.** В данной статье приведен краткий обзор действующих рекомендаций по применению метотрексата для лечения ревматоидного артрита. Обнаружены совпадения в отношении следующих вопросов: обследование пациента до назначения метотрексата, необходимость приема добавок с фолиевой кислотой и контроль токсичности. Расхождения между рекомендациями касаются начальной и максимальной дозы метотрексата, подбора дозы и частоты обследований.

## Нефрология

### Европейский консенсус по диагностике и лечению остеопороза при хронической почечной недостаточности (стадии G4-G5D)

Evenepoel P, Cunningham J, Ferrari S et al; European Renal Osteodystrophy (EUROD) workgroup, an initiative of the CKD-MBD working group of the ERA-EDTA, and the committee of Scientific Advisors and National Societies of the IOF. European Consensus Statement on the diagnosis and management of osteoporosis in chronic kidney disease stages G4-G5D. *Nephrol Dial Transplant* 2021; 36 (1): 42–59. DOI: 10.1093/ndt/gfaa192

Контроль чрезмерного количества переломов у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) стадий G4-G5D по-прежнему представляет собой серьезный вызов. Тому есть две причины. Во-первых, патофизиология хрупкости скелета у пациентов с ХПН G4-G5D стадии сложна и многогранна – она представляет собой комбинацию связанных со старением (первичный остеопороз у мужчин / постменопаузальный остеопороз),

приемом препаратов и ХПН аномалий костей. Во-вторых, действующий арсенал препаратов для лечения остеопороза не был предназначен для пациентов с ХПН G4-G5D стадии или испытан на них. Отчасти это связано со сложностью диагностики остеопороза в таких специфических условиях и боязнью осложнений. Сомнения относительно оптимальных подходов к диагностике и лечению подпитывают инерцию повседневной клинической практики. Цель настоящего консенсуса состоит в том, чтобы пересмотреть и обновить сведения об исследовании и диагностике остеопороза у пациентов с ХПН G4-G5D стадии, а также рассмотреть доступные терапевтические вмешательства и способы их применения для разработки стратегий профилактики патологических переломов. Соответственно, настоящий консенсус направлен на выработку согласованного подхода к лечению остеопороза у пациентов с ХПН G4-G5D стадии, который придет на смену существующим вариантам оказания медицинской помощи и «терапевтическому нигилизму».

## Педиатрия

### Круп – одно из клинических проявлений новой коронавирусной инфекции у детей

Kamali Aghdam M, Shabani Mirzaee H, Eftekhari K. Croup Is One of the Clinical Manifestations of Novel Coronavirus in Children. *Case Rep Pulmonol* 2021; 2021: 8877182. DOI: 10.1155/2021/8877182

Клинические проявления новой коронавирусной инфекции разнообразны – симптомы могут затрагивать дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт и даже нервную систему. Поражение дыхательных путей обычно представляет собой инфекцию верхних дыхательных путей или пневмонию, однако может про-

являться и другими легочными заболеваниями. Трехлетний мальчик поступил с кашлем, охриплостью голоса и стридором. Пациента лечили дексаметозоном и ингаляциями адреналина. У него диагностировали круп. В результате лечения симптомы ненадолго отступили, однако кашель внезапно усилился – он сопровождался дыхательной недостаточностью и судорогами. Пациента интубировали и подключили к аппарату искусственной вентиляции легких. Из-за эпидемии коронавирусной инфекции ему провели исследование назо-фарингеального секрета методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), которое дало положительный результат. Ребенка изолировали. Из-за избыточной секреции в ды-

хательных путях и ухудшения общего состояния ему провели бронхоскопию, которая выявила картину, соответствующую бактериальному трахеиту. Пациент получал антибиотики широкого спектра действия, противовирусные препараты и поддерживающее лечение. В конце концов, после четырех недель лечения ребенка выписали в хорошем состоянии. Круп является одним из респираторных симптомов новой коронавирусной инфекции; он может представлять собой фактор риска развития бактериального трахеита. Таким образом, наличие клинических симптомов крупа свидетельствует о необходимости проведения ПЦР-теста на коронавирусную инфекцию.

## Гемостазиология

### Фармакокинетика и фармакодинамика эмицизумаба у больных гемофилией А с ингибиторами фактора VIII: исследование HAVEN 1

Schmitt C, Adamkewicz JI, Xu J et al. *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors: HAVEN 1 Study. Thromb Haemost 2021; 121 (3): 351–60. DOI: 10.1055/s-0040-1717114*

Эмицизумаб – это биспецифическое моноклональное антитело, которое связывает активированный фактор IX (FIXa) и фактор X, обеспечивая функциональную замену отсутствующего фактора VIIIa и способствуя восстановлению эффективного гемостаза у пациентов с гемофилией А. В статье приведены результаты исследования биомаркеров фармакокинетики и фармакодинамики при гемофилии А с ингибиторами фактора VIII в фазе III исследования HAVEN 1 (NCT02622321). Образцы крови 112 пациентов с гемофилией А, получающих эмицизумаб подкожно в дозировке 1,5 мг/кг один раз в неделю, были проанализированы в центральных лабораториях. При проведении исследования фармакокинетики концентрации эмицизумаба измеряли с помощью валидированной иммунохимической тест-системы. Фармакодинамические параметры измеряли посредством хромогенного анализа активности фактора VIII с применением человеческих факторов (Nurphen Biophen FVIII:C), помимо этого использовали активируемое фактором XIa образование тромбина. Было

проведено измерение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового времени (ПТВ), уровней антигенов факторов IX и X, фибриногена, D-димера и фрагментов протромбина 1.2. На протяжении всего исследования минимальную концентрацию эмицизумаба поддерживали на уровне  $\geq 50$  мкг/мл. Активность, подобная фактору VIII, и образование тромбина (пиковое значение) коррелировали с концентрацией эмицизумаба и оставались выше 20 Ед/дл и 100 нМоль соответственно при еженедельном приеме поддерживающей дозы. В теории это могло способствовать переходу тяжелой формы гемофилии А в легкую форму. Субтерапевтические концентрации эмицизумаба обеспечивали нормализацию АЧТВ. Лечение эмицизумабом не оказало значимого влияния на концентрации антигенов факторов IX и X в плазме, так же как и на уровень фибриногена, протромбиновое время (международное нормализованное отношение), а также уровни D-димера и фрагментов протромбина 1.2. При введении эмицизумаба раз в неделю в рамках исследования HAVEN 1 фармакокинетический профиль демонстрирует сохранение устойчивой терапевтической концентрации препарата в плазме, что согласуется с популяционными фармакокинетическими моделями. Фармакокинетический профиль, фармакодинамические параметры и биомаркеры безопасности подтверждают установленную эффективность эмицизумаба в отношении профилактики гемофилии А с ингибиторами фактора VIII.

## Ответ на клиническую задачу «Пациент 32 лет с внезапно развившейся одышкой, непродуктивным кашлем»

---

### Correct answer on clinical case «Patient aged 32 with sudden onset of shortness of breath and nonproductive cough»

**Верный ответ:** Д – Спонтанный правосторонний пневмоторакс.

#### Обсуждение

Клиническая картина заболевания в виде внезапно наступившей одышки, болей в грудной клетке, данных физикального обследования (отставание грудной клетки, тимпанический звук при перкуссии и значительное ослабление дыхания на соответствующей стороне) позволяют предполагать развитие пневмоторакса. Данное предположение подтверждается результатами рентгенологического исследования легких (участок спавшегося легкого на фоне отсутствия легочного рисунка в правом легочном поле). Основным рентгенологическим признаком пневмоторакса является полное отсутствие сосудистого рисунка в правом легком и выявление свободного края легкого, т.е. видимой тонкой линии висцеральной плевры (см. рис. 2). Предположения об экссудативном плеврите, ателектазе и пневмонии не соответствуют анатомическим границам и рентгенологическим проявлениям вышеуказанной патологии. Поскольку развитию пневмоторакса не предшествовала травма или различные инвазивные вмешательства (операции, торакоцентез и др.), а также отсутствуют указания на легочные заболевания у больного, то можно говорить о первичном спонтанном пневмотораксе (СП), в отличие от вторичного СП у больных с наличием уже имеющегося легочного заболевания. Несмотря на отсутствие указаний на заболевание легких у подавляющего большинства больных так называемым первичным СП во время видеоторакоскопии обнаруживаются субплевральные буллы, которые могут выявляться также и в контралатеральном легком при компьютерной томографии. Выявленные у больного внелегочные признаки (длинные пальцы, повышенная растяжимость кожи, диагностированный ранее пролапс митрального клапана) могут свидетельствовать о наличии дисплазии соединительной ткани (синдром Марфана). Кроме того, имеется повышенная растяжимость (гиперэластичность) кожи, известная как синдром Элерс–Данло (по имени впервые ее описавших двух французских дерматологов) и связанная с наследственным дефектом в синтезе коллагена. Не исключено, что СП у данного пациента является одним из проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани с развитием булл в легочной ткани, для диагностики которых ключевым диагностическим методом является компьютерная томография.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The author declares that there is not conflict of interests.