

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

Не все гипохромные анемии –
железодефицитные. Клиническое
наблюдение

О рисках микро- и макрососудистых
осложнений сахарного диабета

Кандидоз полости рта как следствие
общих заболеваний

Диагностика и эндоскопическое
удаление опухоли Ванека

Вестибулярные нарушения в пожилом
возрасте

Дифференциальная диагностика
кашля в период пандемии: возможные
проблемы



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*

Издатель ММА «МедиаМедика»

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

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, 19, эт.2, пом. XI

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: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Каталог «Почта России» ПИ172.

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.

Научное 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.

СТОМАТОЛОГИЯ

Лекция

Кандидоз полости рта как следствие общих
заболеваний или их медикаментозного лечения
И.К. Луцкая

6

DENTISTRY

Lecture

Oral candidiasis as a consequence of the systemic
disease or its drug therapy
I.K. Lutskaaya

6

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Обзор

Синдром повышенной эпителиальной
проницаемости, неалкогольная жировая болезнь
печени и сердечно-сосудистые заболевания:
какая связь и что можно с этим сделать?
Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачёва

12

INTERNAL DISEASES

Review

Syndrome of increased epithelial permeability,
non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular
diseases: what is the association and what
can be done about it?
N.M. Vorobyeva, O.N. Tkacheva

12

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Обзор и клинический случай

Актуальные проблемы дифференциальной
диагностики и лечения кашля
в период пандемии
Е.Н. Попова, Л.А. Пономарева, И.Б. Бондаренко

20

PULMONOLOGY

Review and Clinical Case

Topical issues of differential diagnosis
and treatment of cough during
the pandemic
E.N. Popova, L.A. Ponomareva, I.B. Bondarenko

20

НЕВРОЛОГИЯ

Лекция

Морфологический субстрат и клиническое
проявление нейрохирургической патологии
Л.Б. Лихтерман

27

NEUROLOGY

Lecture

Morphological substrate and clinical manifestations
of neurosurgical conditions
L.B. Likhterman

27

Материалы конференций

Вестибулярные нарушения
в пожилом возрасте

32

Conference Proceedings

Vestibular disorders
in elderly people

32

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Обзор

Управление рисками микро- и макрососудистых
осложнений сахарного диабета: значимость
самоконтроля гликемии
О.А. Полякова, Д.Г. Гусенбекова,
О.Д. Остроумова

36

ENDOCRINOLOGY

Review

Risk management of micro- and macrovascular
complications of diabetes mellitus:
the importance of glycemic self-control
O.A. Polyakova, D.G. Gusenbekova,
O.D. Ostroumova

36

ГЕМАТОЛОГИЯ

Обзор и клинический случай

Не все гипохромные анемии –
железodefицитные. Клиническое наблюдение
Л.И. Дворецкий, А.Ю. Асанов, К.С. Папко,
М.Г. Туаева

42

HEMATOLOGY

Review and Clinical Case

Not every hypochromic anemia is an iron
deficiency anemia. Case study
L.I. Dvoretzky, A.Yu. Asanov, K.S. Papko,
M.G. Tuaveva

42

**ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ (ЭНДОСКОПИЯ)**

Клинический случай

Клинический случай диагностики
и эндоскопического удаления редко
встречающейся опухоли Ванека
(воспалительного фиброзного полипа)
антрального отдела желудка
И.В. Смирнов

47

**CLINICAL INVESTIGATIONS AND ENDOSCOPIC
TREATMENT**

Clinical Case

A clinical case of diagnosis
and endoscopic removal of a rare Vanek tumor
(inflammatory fibrous polyp)
of the antrum of the stomach
I.V. Smirnov

47

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Клинический случай

Пациентка 22 лет с жалобами на лихорадку,
кожные высыпания, слабость
Л.И. Дворецкий

53

CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING

Clinical Case

Female patient aged 22, complaining of fever,
skin rashes, and fatigue
L.I. Dvoretzky

53

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

Резюме актуальных статей

Актуальные статьи в профильных
зарубежных журналах

54

MED-LIBRARY

Abstract

Relevant articles published in the specialized
foreign journals

54

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Клинический случай

Ответ на клиническую задачу

61

CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING

Clinical Case

Correct answer on clinical case

61

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

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана»
(Нур-Султан, Казахстан)

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана» (Одесса, Украина)

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

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)

Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., Медицинский университет Астана (Нур-Султан, Казахстан)

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)

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, Московский научно-практический центр дерматовенерологии
и косметологии Департамента здравоохранения
г. Москвы (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)

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

КАРДИОЛОГИЯ

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

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)

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)

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

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

Зырянов Сергей Кенсаринвич,
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)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (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 им. 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

Bayan A. Ainabekova,
D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Nur-Sultan, Kazakhstan)

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

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Natalia B. Gubergrits,
D. Sci. (Med.), Prof., multidisciplinary clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

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

Ekaterina Yu. Plotnikova,
D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

Venera S. Rakhmetova,
D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Nur-Sultan, Kazakhstan)

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)

Irina M. Korsunskaya,
D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical center of dermatovenereology
and cosmetology (Moscow, Russia)

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

CARDIOLOGY

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

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)

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)

Nina A. Petunina,
Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University
(Moscow, Russia)

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhinin,
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)

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

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

Marina V. Putilina,
D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University
(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., 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

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

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

Andrei A. Zaycev,
D. Sci. (Med.), Prof., Main Military Clinical Hospital by N.N. Burdenko (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)

Кандидоз полости рта как следствие общих заболеваний или их медикаментозного лечения

И.К. Луцкая

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования» (БелМАПО), Минск, Республика Беларусь
lutskaja@mail.ru

Аннотация

Возникновение, развитие и лечение общих заболеваний может сопровождаться активированием сапрофитной грибковой флоры, в том числе на слизистой оболочке полости рта. В таких случаях пациенты жалуются на дискомфорт и болезненность от раздражителей. Легкие формы лечатся локальными воздействиями. Генерализованный кандидоз требует назначения общей терапии, что осуществляется врачом общей практики (терапевтом). Стоматолог выполняет местные мероприятия.

Ключевые слова: кандидоз, грибковый стоматит.

Для цитирования: Луцкая И.К. Кандидоз полости рта как следствие общих заболеваний или их медикаментозного лечения. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 8: 6–11. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00092

Oral candidiasis as a consequence of the systemic disease or its drug therapy

Irina K. Lutskaya

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

Abstract

The emergence, development and treatment of systemic diseases could go along with activation of saprophytic fungal flora, including in the oral mucosa. In such cases, the patients complain of discomfort and soreness in response to irritants. Local treatment is used for mild forms. Generalized candidiasis requires prescribing systemic therapy, which is provided by the general practitioner (primary care physician). The dentist provides topical treatment.

Key words: candidiasis, fungal stomatitis.

For citation: Lutskaya I.K. Oral candidiasis as a consequence of the systemic disease or its drug therapy. Clinical review for general practice. 2021; 8: 6–11. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00092

Болезни внутренних органов и систем организма нередко сопровождаются изменениями слизистой оболочки полости рта (СОПР) [1]. В одних случаях они являются симптомами конкретных заболеваний, в других – связаны с побочным действием лекарственных средств. Сочетание этиотропных факторов повышает риск их повреждающего воздействия на СОПР. Одним из таких патогенных механизмов является развитие грибковой флоры, которая обитает на коже и слизистой оболочке полости рта, зева, верхних дыхательных путей, наружных половых органов и нижних отделов кишечника, будучи безвредным представителем нормальной микрофлоры здорового человека. Основными возбудителями кандидоза у человека является *Candida albicans*, реже заболевания обуславливаются *C. tropicalis*, *C. pseudotropicalis*, *C. Krusei*, *C. parakrusei*, *C. guilliermondii* и другими видами. При этом вызываемая грибами патология или осложняет другое заболевание, или развивается самостоятельно. Поэтому характеристика дрожжеподобных грибов рода *Candida* отличается даже у одного и того же больного на разных этапах его обследования. Правильная оценка лабораторных данных при определении кандидоза иногда труднее, чем при диагностике других инфекционных заболеваний (микробной или вирусной природы).

Поскольку дрожжеподобные грибы широко распространены в природе, обнаруживаются на плодах, ягодах, в молочных продуктах, их можно выделить с предметов и вещей, окружающих человека (в больничных палатах, перевязочных, ингаляториях, купальных, душевых, производственных помещениях, где перерабатываются фрукты, ягоды, готовятся молочные продукты, кремы, пирожные, карамели и др.). Более того, дрожжеподобные грибы, преимущественно сапрофиты, постоянно обнаруживаются на здоровой коже человека [2].

В полости рта наиболее часто встречаются грибы рода *Candida*, причем свыше 50% населения являются носителями сапрофитных форм. Последние нуждаются в углеводах, белках, витаминах, однако легко приспосабливаются и растут в условиях ограниченного питания. *Candida* чувствительны к препаратам йода, кислотам, щелочам, анилиновым краскам.

Заболевание возникает эндогенно, будучи обусловлено не столько свойствами возбудителя, сколько ослаблением резистентности организма человека. При определенных условиях грибы становятся болезнетворными, размножаясь преимущественно в углублениях, складках, трещинах кожи и слизистых оболочек. Именно поэтому предрасполагающими факторами яв-

ляются такие физиологические образования, как складки языка, зубодесневые карманы, а также образующиеся в результате травмирования эрозии, участки десквамации, налеты. Грибковая флора в полости рта начинает активироваться и проявлять патогенные свойства на фоне значительного уменьшения обычного количества микроорганизмов, например при длительном применении больших доз антибиотиков [3]. В связи с этим кандидоз развивается у больных с инфекционными заболеваниями, получающих антибиотики, особенно продолжительное время, что ведет к дисбактериозу, способствующему усиленному развитию грибов рода *Candida*.

У онкологических пациентов на фоне химио- и лучевой терапии в полости рта обнаруживаются поражения слизистой оболочки различного характера и степени тяжести [4]. Они связаны с применением препаратов для лечения злокачественных заболеваний, которые угнетают общую резистентность организма, оказывают отрицательное влияние на рост, созревание и замену клеток слизистой оболочки, воздействуя на ДНК, РНК и синтез белков [5]. Ослабление местных защитных механизмов повышает чувствительность СОПР к токсическому действию противоопухолевых средств, банальной микрофлоре и другим повреждающим факторам (например, травме). При этом основная клиническая проблема связана с воспалением слизистой оболочки, нарушением ее целостности и развитием стоматитов вследствие присоединения условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, в том числе грибковой микрофлоры.

Кандидозный стоматит развивается также при различных системных заболеваниях в результате снижения общего иммунитета и местной резистентности тканей [1, 2]. Так, патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы часто обуславливает развитие грибковых поражений слизистой оболочки. Нарушение углеводного обмена, в свою очередь, провоцирует активное развитие гриба *Candida*, причем симптомы могут способствовать ранней диагностике сахарного диабета. Более того, именно при диабете проявляется склонность к развитию хронических форм кандидоза, трудно поддающихся лечению. Нарушения витаминного баланса снижают резистентность организма к дрожжевой инфекции. Возможно также влияние неблагоприятных условий производства (обработка фруктов, ягод) у кондитеров, виноделов.

При наличии предрасполагающих факторов происходит биологическая активация грибов (усиленное размножение), а в последующем – проникновение их с поверхности слизистых оболочек и кожи, где они присутствуют как сапрофиты, вглубь тканей. Это приводит к некротизации, а затем к гибели клеток и образованию местных патологических процессов и очагов. При благоприятных условиях грибы проникают также в кровь, разносятся по организму и вызывают генерализованные формы кандидоза с вторичными очагами в различных органах.

Рис. 1. «Творожистый» налет на слизистой оболочке нижней губы.
Fig. 1. Cheesy plaque on the mucous membrane of the lower lip.



Развитие кандидозного стоматита на фоне общих заболеваний или вследствие медикаментозного лечения, а также возможность генерализации процесса требует знания методов диагностики и лечения грибковых поражений не только от стоматолога, но и от врачей общей практики, а также узких специалистов [6, 7]. Подобные сведения могут обеспечить выполнение профилактических мероприятий, раннюю диагностику и выбор оптимальных методов лечения.

Целью настоящего исследования является повышение эффективности диагностики и лечения кандидозного стоматита.

Результаты исследования представлены анализом данных медицинской документации и клинического наблюдения пациентов, обратившихся на консультативный прием.

Если кандидозные поражения отмечаются на отдельных участках – языке, красной кайме губ, миндалинах, то заболевание диагностируется как кандидозный глоссит, хейлит, ангина. При кандидозном стоматите изменения наблюдаются на слизистой оболочке всей полости рта.

Острый кандидоз (молочница) возникает обычно у грудных детей или ослабленных людей (болезни крови, гиповитаминозы), а также у лиц, длительно получающих большие дозы кортикостероидов, цитостатиков, антибиотиков. На гиперемированной отечной слизистой оболочке щек, нёба, десен, языка появляются белесоватые участки, которые сливаются, образуя рыхлый «творожистый» налет белого цвета (рис. 1). Вначале он состоит из десквамированных клеток эпителия, остатков пищи, мицелий гриба. После снятия налета обнажается гладкая гиперемированная слизистая оболочка, без повреждения либо с небольшими эрозиями и десквамацией эпителия (рис. 2).

Характерным, легко определяемым признаком является пенящаяся слюна, собирающаяся в ретромоляр-

Рис. 2. Слизистая оболочка щеки после удаления налета.
Fig. 2. Buccal mucosa after the plaque removal.



Рис. 3. Плотный налет на спинке и корне языка.
Fig. 3. Thick plaque on the back and the root of the tongue.



ной области и на спинке языка. При наличии достаточного количества слюны может появляться субъективное ощущение сухости в ротовой полости, дискомфорта. Во время приема пищи, особенно соленой, кислой, острой, отмечается болезненность пораженных участков.

В дальнейшем налет пропитывается фибрином, приобретая вид плотной пленки сероватого или желтоватого цвета, плотно прикрепляющейся к поверхности эпителиального слоя (рис. 3). Удаляется пленка с трудом. При этом обнажается эрозивная кровоточащая поверхность. Такая форма заболевания диагностируется как псевдомембранозный кандидоз.

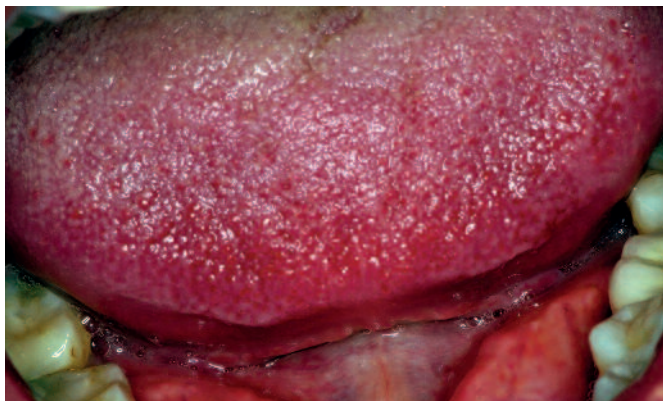
На языке, деснах, миндалинах, зеве обнаруживаются участки покраснения, эрозивные поверхности и характерные белые, пленчатые налеты. На слизистой оболочке нёба, щеках на эриматозном фоне определяются одиночные и множественные беловатые пятна. Реже отмечаются мелкие изъязвления и афтоподобные элементы. Больных беспокоят сухость во рту, нарушение вкусовых ощущений, повышенная чувствительность слизистой оболочки, потеря аппетита.

Длительное течение заболевания может проявляться как хронический атрофический кандидоз: слизистая

Рис. 4. Хронический атрофический кандидозный стоматит.
Fig. 4. Chronic atrophic candidiasis (denture stomatitis).



Рис. 5. Налет на языке сочетается с десквамативным глосситом.
Fig. 5. Plaque on the tongue in combination with benign migratory glossitis.



нёба, щек истончается, на фоне атрофии нитевидных сосочков языка обнаруживается скудный белесоватый налет, который полностью не удаляется (рис. 4).

При кандидозном глоссите в зависимости от течения (острое или хроническое), локальных условий, общего состояния организма клинические симптомы могут представлять типичную картину, не вызывающую затруднений в диагностике, либо проявляют сходство с самостоятельными или симптоматическими глосситами. В частности, такие формы, как географический, складчатый, черный волосатый язык, проявляют склонность к развитию дрожжеподобного гриба (рис. 5).

Начальными симптомами заболевания могут быть точечные покраснения краевых зон и кончика языка, уменьшение слюноотделения, приводящее к сухости полости рта. При хроническом кандидозном глоссите на языке могут появляться небольшие борозды с белыми налетами по краям и на дне.

Кандидозные изменения вначале обнаруживаются на основании языка, а в дальнейшем распространяются на остальные части, захватывая его боковые поверхности. Более выраженные изменения определяются в средней части языка. Пациенты с кандидозным глосси-

Рис. 6. Микотическая заеда (перлеш).

Fig. 6. Angular cheilitis (perlèche) caused by fungal infection.



Рис. 7. Кандидоз красной каймы губ.

Fig. 7. Candidiasis affecting the vermillion border.



том отмечают чувство жжения, болезненность и сухость языка, боль во время приема пищи. Возможно извращение вкусовых ощущений.

Кандидоз может протекать в виде микотической заеды (перлеш), когда поражается кожа в углах рта (рис. 6). При обследовании в глубине складок обнаруживается краснота, белый налет, который легко снимается, эрозии, трещины, мелкие чешуйки. Слизистая оболочка углов рта мацерируется, приобретает перламутровый вид. Пациенты жалуются на болезненность при открытии рта.

Поражение красной каймы губ при кандидозе проявляется сухостью, гиперемией, отеком, шелушением. Могут возникать болезненные эрозии, мелкие трещины, тонкие серые чешуйки (рис. 7). Субъективные ощущения заключаются в напряжении, жжении. Заболевание отличается длительностью течения, рецидивами.

Кандидозный (*Candida albicans*) стоматит практически всегда диагностируется и проявляется в нескольких клинических формах.

Псевдомембранозный кандидоз чаще начинается как острый, однако при ВИЧ-инфекции он может продолжаться или рецидивировать, поэтому рассматривается уже как хронический процесс. Грибковое поражение характеризуется наличием белого или желтоватого налета на слизистой оболочке рта, которая может быть гиперемирована либо не изменена в цвете. В отличие от классической молочницы, когда творожистый белый налет легко снимается шпателем, при СПИДе налет плотно удерживается на поверхности эпителия, удаляется с трудом. При этом обнажаются кровоточащие участки слизистой. Излюбленная локализация налета – щеки, губы, язык, твердое и мягкое нёбо (см. рис. 1).

Эритематозный, или атрофический, кандидоз развивается в виде ярко-красных пятен или диффузной гиперемии, имеет хроническое течение. Чаще поражается нёбо, которое приобретает неравномерную ярко-красную окраску. Эпителий истончается, могут появляться эрозии. Локализация очагов поражения на спинке языка приводит к атрофии нитевидных сосочков вдоль средней линии (см. рис. 2).

Хронический гиперпластический кандидоз встречается значительно реже и характеризуется расположением элементов симметрично на слизистой оболочке щек в виде полигональных возвышающихся очагов гиперплазии, покрытых желто-белым, желтовато-коричневым налетом.

Дифференциальная диагностика кандидоза красной каймы губ проводится с самостоятельными хейлитами (экسفолитивным, метеорологическим, актиническим), бактериальным поражением, проявлением гиповитаминозов. Гиперпластический кандидозный стоматит дифференцируют с гиперкератозами. При лейкоплакии, красном плоском лишае белая пленка не отделяется при поскабливании. При сифилисе бляшки имеют плотное основание, сочетаются с высыпаниями на других участках слизистой оболочки и кожи.

Для постановки и подтверждения диагноза кандидоза необходимы комплексные лабораторные исследования в динамике – микроскопические, культуральные (с определением вида гриба), в некоторых случаях – гистопатологические. В целях выявления кандидозной аллергии и других иммунологических сдвигов в организме больных используют внутрикожные пробы, реакции связывания комплемента, непрямой гемагглютинации, иммуноэлектрофорез, тест угнетения миграции макрофагов, показатель повреждения нейтрофилов, РИФ-80 и другие реакции.

Микроскопическое исследование неокрашенных и окрашенных препаратов – необходимый этап лабораторной диагностики кандидоза.

При микроскопическом изучении материала грибы рода *Candida* обнаруживаются в виде дрожжеподобных клеток и псевдомицелия.

Обнаружение псевдомицелия или цепочек из округлых, удлинённых почкующихся клеток считается достаточным для установления диагноза кандидоза. Выявление только дрожжевой формы гриба может быть

Рис. 8. Гиперпластический кандидозный стоматит.
Fig. 8. Hyperplastic candidiasis of the oral mucosa.



при его сапрофитной вегетации. Преобладание дрожжевых клеток при единичных нитях псевдомицелия свидетельствует о поверхностном кандидозе. Преобладание нитчатой формы над клеточной указывает на паразитарную активность гриба и чаще определяется при висцеральных поражениях.

Пациентов с распространенными и рецидивирующими формами кандидоза нужно тщательно обследовать для выявления нарушений, предрасполагающих к грибковому заболеванию. Проводят анализы крови и мочи на сахар, исследуют функциональное состояние печени.

Оценка эффективности лечения производится на основе динамики роста колоний: снижение числа колоний на питательной среде при повторных посевах в процессе терапии свидетельствуют о рациональной тактике стоматологических воздействий.

Лечение пациентов с кандидозом должно производиться с учетом общего состояния и особенностей течения патологического процесса. Местная терапия преследует цель воздействия на грибы *Candida* и вызванные ими изменения слизистой оболочки, общая, неспецифическая терапия – влияние на иммунологическую и неспецифическую резистентность организма. Таким образом, назначается этиотропное, патогенетическое и симптоматическое лечение.

В большинстве случаев орофарингеального кандидоза назначают местную терапию: антимикотики и антисептики в виде аппликаций.

Высоким эффектом обладают антибиотики нистатинового ряда, которые оказывают фунгистатическое и фунгицидное действие. Молекула антибиотика встраивается в мембрану грибковой клетки с образованием

множества каналов, способствующих неконтролируемому транспорту воды, электролитов и неэлектролитов. Клетка теряет устойчивость к воздействию внешних осмотических сил и лизируется. После приема внутрь нистатин практически не всасывается в ЖКТ, поэтому его резорбтивное действие не выражено. Активен в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* и аспергиллы. Нистатиновую мазь наносят 3 раза в день ежедневно, смазывая заинтересованные участки. Курс лечения – от нескольких дней до 2–4 нед: до исчезновения жалоб и клинических проявлений, а затем в течение еще 1 нед.

Нистатиновую, левориновую, декаминовою мази лучше чередовать во избежание привыкания микрофлоры (3 раза в день ежедневно смазывать заинтересованные участки, чередуя мази в любом порядке). Декамин можно применять также в виде драже (6–8 карамелей в день) под язык. Курс лечения длится 10 дней с перерывом на 7–10 дней и повторением курса. Контрольные соскобы для исследования обязательны по окончании терапии.

Крем миконазол в качестве действующего вещества содержит производное имидазола – миконазола нитрат. Он ингибирует биосинтез эргостерола и изменяет липидный состав мембраны, вызывая гибель клетки гриба. Крем наносят 2 раза в сутки (утром и вечером) тонким слоем на предварительно вымытую пораженную поверхность и тщательно втирают, захватывая небольшой участок вокруг очага поражения. Продолжительность курса лечения может составлять от 2 до 6 нед: в течение 7–10 дней после исчезновения клинических симптомов заболевания. При наличии съемных протезов внутренняя их поверхность обрабатывается так же, как и слизистая оболочка.

Антисептики с противогрибковым действием обычно назначают в форме смазываний или полосканий. Смазывания проводят 1–2% водными растворами бриллиантовой зелени или метиленовой синьки, нанося их на предварительно высушенную поверхность слизистой. Эти препараты широко распространены, однако по эффективности уступают антимикотикам, к ним быстро развивается устойчивость, а непрерывное использование ведет к раздражению слизистой. Лучшее действие оказывают разведенный в 2–3 раза раствор Люголя, 10–15% раствор буры в глицерине. Местные антисептики рекомендуется чередовать каждую неделю. Полоскания растворами марганцовокислого калия (1:5000), 1% борной кислоты, йодной воды (5–10 капель йодной настойки на стакан) назначают обычно для профилактики рецидивов после системного или местного лечения или одновременно с назначением системных препаратов. Полоскания рекомендуется проводить 2–3 раза в день.

Эффективно использование 0,05% хлоргексидина биглюконата. Полоскания (10–15 мл раствора) проводятся в течение 30–60 с после приема пищи дважды в день. Хлоргексидин обладает широким спектром антибактериального и противогрибкового действия.

Затяжное течение кандидоза требует общего лечения у соответствующего специалиста и назначения внутрь противогрибковых препаратов с целью предупреждения инфицирования слизистых оболочек ЖКТ. Антигрибковые препараты назначаются сочетано внутрь или парентерально в оптимальных дозах (в зависимости от локализации висцерального кандидоза). Препараты йода используют в виде 3–12% водного раствора йодида натрия (на молоке, бульоне).

Антибиотики полиеновой группы (нистатин, леворин) плохо растворимы в воде, поэтому необходимо рассасывать их во рту, а затем проглатывать. Назначают нистатин от 500 000 ЕД 3–4 раза в сутки до 1 000 000 ЕД в сутки в зависимости от тяжести течения (слишком малые дозы оказываются неэффективными). Таблетки леворина также содержат по 500 000 ЕД и проявляют эффективность при рассасывании. Широкое применение находят препараты пролонгированного действия и их производные: флуконазол (капсулы 50, 100, 150 мг), интраконазол (капсулы 100 мг).

Врач-стоматолог во всех случаях назначает местное лечение.

Важнейшую роль в предупреждении кандидозов и рецидивов заболевания играет индивидуальная гигиена полости рта, своевременная санация, рациональное протезирование.

Общетерапевтическая профилактика грибкового стоматита заключается в назначении специальных препаратов на фоне лечения онкологических, эндокринных, инфекционных заболеваний.

Заключение

Большая часть взрослого населения являются носителями сапрофитных форм грибковой флоры. Последняя может активироваться в условиях сниженного иммунитета организма на фоне тяжелых заболеваний или длительного приема некоторых препаратов. Речь идет, в первую очередь, о цитостатиках и антибиотиках. Развиваясь в полости рта, грибы рода *Candida* вызывают яркие клинические проявления, сопровождающиеся субъективными ощущениями сухости, болезненности, чувствительности к раздражителям. Первым жалобы может услышать врач общей практики (терапевт) и направить пациента к стоматологу для назначения местного лечения. Генерализованный кандидоз требует применения препаратов общего воздействия. На фоне лечения заболеваний с существенным подавлением иммунитета профилактически следует назначать средства противогрибкового действия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Луцкая И.К. Заболевания слизистой оболочки полости рта: 2-е изд. М.: Медицинская литература, 2014. [Lutskaia I.K. Zabolevaniia slizistoi obolochki polosti rta: 2 ed. Moscow: Meditsinskaia literatura, 2014 (in Russian).]
2. Борк К., Бурддорф В., Хеде Н. Болезни слизистой оболочки полости рта и губ. Клиника, диагностика и лечение. Атлас и руководство (пер. с нем): под редакцией И.К. Луцкой. М.: Медицинская литература, 2011. [Bork K., Burgdorf V., Khede N. Bolezni slizistoi obolochki polosti rta i губ. Klinika, diagnostika i lechenie. Atlas i rukovodstvo (per. s nem): pod redaktsiei I.K. Lutskoj. Moscow: Meditsinskaia literatura, 2011 (in Russian).]
3. Противомикробные лекарственные средства производства РУП «Белмедпрепараты». Справочное издание. Минск: ООО «Парадокс», 2014. [Protivomikrobnnye lekarstvennyye sredstva proizvodstva RUP "Belmedpreparaty". Spravochnoe izdanie. Minsk: OOO "Paradoks", 2014 (in Russian).]
4. Важенин А.В. Профилактика ранних лучевых реакций и отдаленных повреждений нормальных тканей после проведения сочетанной фотонно-нейтронной терапии злокачественных опухолей головы и шеи. Вопросы онкологии. 2010; 56 (4): 404–7. [Vazhenin A.V. Profilaktika rannikh luchevykh reaktsii i otdalennykh povrezhdenii normal'nykh tkanei posle provedeniia sochetannoi fotonno-neitronnoi terapii zlokachestvennykh opukholei golovy i shei. Voprosy onkologii. 2010; 56 (4): 404–7 (in Russian).]
5. Хасанов А.И. Антиоксидантная активность и перекисное окисление липидов у больных с местнораспространенными злокачественными опухолями верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух в зависимости от способа химиотерапии. Вопросы онкологии. 2009; 55 (1): 42–5. [Khasanov A.I. Antioksidantnaia aktivnost' i perekisnoe okislenie lipidov u bol'nykh s mestnorasprostranennymi zlokachestvennymi opukholiami verkhnei cheliusti, polosti nosa i okolonosovykh pazukh v zavisimosti ot sposoba khimioterapii. Voprosy onkologii. 2009; 55 (1): 42–5 (in Russian).]
6. Лекарственные средства РУП «Белмедпрепараты»: пособие. Минск: Донарит, 2013. [Lekarstvennyye sredstva RUP "Belmedpreparaty": posobie. Minsk: Donarit, 2013 (in Russian).]
7. Луцкая И.К., Мартов В.Ю. Лекарственные средства в стоматологии. М.: Медицинская литература, 2007. [Lutskaia I.K., Martov V.Iu. Lekarstvennyye sredstva v stomatologii. Moscow: Meditsinskaia literatura, 2007 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.11.2021

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: какая связь и что можно с этим сделать?

Н.М. Воробьева, О.Н. Ткачёва

ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» – ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
natalyavorobjeva@mail.ru

Аннотация

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) возникает вследствие снижения барьерной функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) из-за нарушения межклеточных взаимодействий, в результате чего развивается бактериальная транслокация (т.е. проникновение бактерий и токсинов из просвета ЖКТ в кровоток), которая может инициировать воспалительный процесс при различных заболеваниях. СПЭП играет важную роль в патогенезе многих хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Наличие НАЖБП, в свою очередь, связано с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Применение урсодезоксихолевой кислоты при НАЖБП позволяет снизить как гепатологические, так и сердечно-сосудистые риски. Гастро- и энтеропротектор ребамипид не только устраняет повышенную эпителиальную проницаемость и действует на всех трех уровнях защиты слизисто-эпителиального барьера, но и обладает множественными плеiotропными эффектами, что открывает широкие перспективы его использования при сердечно-сосудистых заболеваниях и НАЖБП. Выявленные в экспериментальных исследованиях гепатопротективный и антисклеротический эффекты ребамипида нуждаются в дальнейшем изучении в клинических испытаниях у пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: синдром повышенной эпителиальной проницаемости, неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, ребамипид, урсодезоксихолевая кислота.

Для цитирования: Воробьева Н.М., Ткачёва О.Н. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые заболевания: какая связь и что можно с этим сделать? Клинический разбор в общей медицине. 2021; 8: 12–19. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00093

Syndrome of increased epithelial permeability, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: what is the association and what can be done about it?

Natalia M. Vorobyeva, Olga N. Tkacheva

Russian Gerontology Clinical Research Center branch of Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
natalyavorobjeva@mail.ru

Abstract

Syndrome of increased epithelial permeability occurs due to a decrease in the barrier function of the gastrointestinal mucosa due to impaired intercellular interactions, resulting in bacterial translocation (i. e. penetration of bacteria and toxins from the gastrointestinal lumen into the bloodstream), which can initiate an inflammatory process in various diseases. Syndrome of increased epithelial permeability plays an important role in the pathogenesis of many chronic diseases, including cardiovascular and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). In turn, the presence of NAFLD is associated with an increase in cardiovascular morbidity and mortality. The use of ursodeoxycholic acid in NAFLD allows reducing both hepatological and cardiovascular risks. Gastro- and enteroprotector rebamipide not only eliminates increased epithelial permeability and acts at all three levels of protection of the mucosepithelial barrier, but also has multiple pleiotropic effects, which opens up wide prospects for its use in cardiovascular diseases and NAFLD. The hepatoprotective and anti-sclerotic effects of rebamipide identified in experimental studies need further study in clinical trials in NAFLD patients.

Key words: syndrome of increased epithelial permeability, non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, rebamipide, ursodeoxycholic acid.

For citation: Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Syndrome of increased epithelial permeability, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: what is the association and what can be done about it? Clinical review for general practice. 2021; 8: 12–19. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00093

В начале 2021 г. в журнале «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» опубликован первый в нашей стране мультидисциплинарный национальный консенсус «Синдром повышенной эпители-

альной проницаемости в клинической практике» [1], целью которого являлся всесторонний анализ патофизиологических, клинических и фармакотерапевтических аспектов синдрома повышенной

эпителиальной проницаемости (СПЭП) как одного из базовых механизмов развития патологии человека. СПЭП возникает вследствие снижения барьерной функции слизистой оболочки кишечника из-за нарушения межклеточных взаимодействий, в результате чего развивается бактериальная транслокация (т.е. проникновение бактерий и токсинов из просвета кишечника в кровоток), которая может инициировать воспалительный процесс при различных заболеваниях. Поскольку традиционно нарушенные межклеточные взаимодействия изучали при функциональных и органических заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), это привело к появлению научно-популярного термина «дырявый кишечник» (англ. *leaky gut*), который тем не менее используется и в научных публикациях [2]. Российские эксперты считают более корректным термин «синдром повышенной эпителиальной проницаемости», а не «дырявый кишечник», так как было установлено, что повышенная проницаемость слизистых оболочек характерна для заболеваний и расстройств всех отделов ЖКТ – от полости рта до прямой кишки, а не только кишечника.

Слизисто-эпителиальный барьер ЖКТ состоит из трех слоев (уровней защиты): преэпителиального, эпителиального и постэпителиального [1]. Преэпителиальный уровень представлен слоем слизи и бикарбонатов, покрывающим эпителий. Он обеспечивает механическую защиту клеток и препятствует контакту бактерий с эпителиоцитами, «смывая» бактерии с их поверхности. Эпителиальный уровень представлен межклеточными контактами, включающими следующие структуры: 1) щелевые контакты (*gap junctions*); 2) десмосомы; 3) зона адгезии (*zonula adherens*); 4) плотные контакты или зона слияния (*zonula occludens*). Эпителий выполняет 2 основные функции: 1) является барьером между содержимым ЖКТ и внутренней средой организма; 2) функционирует как селективный фильтр, делая слизистый барьер проницаемым только для микроэлементов, электролитов и воды. Постэпителиальный уровень образован подслизистым слоем, который обеспечивает питание и восстановление слизистого слоя и эпителиоцитов, а также иммунную защиту слизистой оболочки.

Более 60 лет назад опубликована знаменитая статья [3], в которой профессорами Н. Shay и D.C. Sun впервые сформулирована концепция, позднее названная «Весы Шея», в соответствии с которой, заболевания ЖКТ возникают вследствие дисбаланса между факторами агрессии и защиты. Факторы, агрессивно влияющие на проницаемость слизистой оболочки, можно разделить на 3 группы: внутрипросветные экзогенные, внутрипросветные эндогенные и внепросветные [4]. К внутрипросветным экзогенным относят бактерии (в первую очередь *Helicobacter pylori*), вирусы, этанол, компоненты пищи (специи) и лекарственные средства, такие как нестероидные

противовоспалительные препараты, антиагреганты, антикоагулянты, глюкокортикостероиды, цитостатики, ингибиторы протонной помпы и др. Внутрипросветные эндогенные факторы включают соляную кислоту, пепсин, желчные кислоты и панкреатические ферменты. Внепросветные факторы представлены провоспалительными цитокинами, вазоактивными медиаторами, токсинами бактерий, солями тяжелых металлов и продуктами нарушенных метаболических процессов (мочевина, мочевая кислота и др.). За прошедшие годы знания и представления об агрессивных и защитных механизмах значительно обогатились и расширились, но при этом теория «Весы Шея» не перестала быть актуальной. По мнению экспертов [1], парадигма СПЭП может рассматриваться в качестве теории, развивающей концепцию «Весы Шея».

В начале 2000-х годов стал нарастать интерес к проблеме повышенной эпителиальной проницаемости, о чем свидетельствует неуклонное увеличение количества публикаций по этой теме в текстовой базе данных медицинских и биологических публикаций PubMed [1]. Анализ тематики статей, посвященных СПЭП, указывает на то, что не менее 70% из них рассматривают повышенную эпителиальную проницаемость при заболеваниях ЖКТ. Однако в последние годы заметно увеличилось количество публикаций, касающихся СПЭП при заболеваниях других органов и систем. Так, имеются данные о роли СПЭП в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ожирения, сахарного диабета (СД) 1 и 2-го типа, хронической болезни почек, бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, депрессии, шизофрении, болезни Альцгеймера. Анализ публикационной активности позволяет сделать вывод о чрезвычайно широком распространении СПЭП [5].

Относительно недавно появилась информация о том, что СПЭП может приводить к возникновению эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из важнейших звеньев патогенеза многих ССЗ. Эндотелий – это непрерывный монослой плоских клеток мезенхимального происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов и являющийся барьером между кровеносным руслом и стенкой сосуда. Эндотоксины бактерий, проникающие в кровоток вследствие СПЭП, оказывают повреждающее воздействие на эндотелий сосудов, в результате чего нарушается его нормальное функционирование и возникает эндотелиальная дисфункция. Многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что эндотелиальные прогениторные клетки (ЭПК) или клетки-предшественники играют решающую роль в восстановлении поврежденных эндотелия и поддержании эндотелиальной функции: при повреждении сосудов они могут мобилизоваться из костного мозга в кровоток и дифференцироваться в эндотелиальные клетки на поврежденных участках.

В 2019 г. опубликованы результаты небольшого исследования [6], указывающие на то, что повышенный уровень триметиламинооксида (ТМАО) – одного из маркеров повышенной эпителиальной проницаемости – не только ускоряет развитие атеросклероза и провоцирует воспаление, но и вызывает изменения количества и функции ЭПК, что способствует эндотелиальной дисфункции. В этом исследовании участвовали пациенты со стабильной стенокардией ($n=81$; медиана возраста 68 лет; 69% мужчин), у которых оценивали эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) и содержание в крови ТМАО, циркулирующих ЭПК, С-реактивного белка (СРБ) и интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β). За время наблюдения (медиана 1,5 года) зарегистрировали 16 (19,8%) неблагоприятных событий (2 случая нефатального инфаркта миокарда и 14 – реваскуляризации целевой коронарной артерии). Анализ выживаемости по методу Каплана–Мейера показал, что у больных с высоким уровнем ТМАО ($n=41$) выживаемость без неблагоприятных событий оказалась ниже (логранговый критерий $p=0,004$) по сравнению с пациентами с низким содержанием ТМАО ($n=40$). Содержание в крови ТМАО положительно коррелировало с уровнем СРБ ($r=0,28$, $p=0,013$) и ИЛ-1 β ($r=0,33$, $p=0,003$) и отрицательно – с уровнем циркулирующих ЭПК ($r=-0,26$, $p=0,019$ для клеток CD34 $^{+}$ KDR $^{+}$; $r=-0,25$, $p=0,028$ для клеток CD34 $^{+}$ KDR $^{+}$ CD133 $^{+}$) и значениями ЭЗВД ($r=-0,38$; $p=0,001$). Значения ЭЗВД, в свою очередь, положительно коррелировали с уровнем циркулирующих ЭПК ($r=0,31$, $p=0,005$ для клеток CD34 $^{+}$ KDR $^{+}$; $r=0,28$, $p=0,013$ для клеток CD34 $^{+}$ KDR $^{+}$ CD133 $^{+}$) и отрицательно – с концентрацией СРБ ($r=-0,45$, $p<0,001$) и ИЛ-1 β ($r=-0,55$, $p<0,001$). Многофакторный регрессионный анализ продемонстрировал, что низкое содержание циркулирующих ЭПК и высокое – ИЛ-1 β и ТМАО являются независимыми предикторами эндотелиальной дисфункции.

К настоящему моменту выполнены единичные исследования, в которых обнаружена взаимосвязь между СПЭП и артериальной гипертензией (АГ) [7], хронической сердечной недостаточностью [8, 9] и атеросклеротическим поражением артерий [10]. Так, например, в исследовании S. Kim и соавт. [7] по сравнению со здоровыми добровольцами ($n=18$) у больных АГ ($n=22$) оказался существенно выше уровень маркеров СПЭП, таких как зонулин ($42,64\pm 2,67$ нг/мл против $28,40\pm 2,06$ нг/мл; $p<0,001$), липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий ($97,11\pm 24,72$ против $39,04\pm 9,52$ пг/мл, $p=0,040$) и белок, связывающий жирные кислоты ($1,95\pm 0,21$ против $1,22\pm 0,12$ нг/мл, $p=0,005$). Более того, уровень зонулина прямо коррелировал с величиной систолического артериального давления ($R^2=0,53$, $p<0,001$). Более подробно влияние СПЭП на возникновение и прогрессирование ССЗ рассмотрено в одной из наших предыдущих публикаций [11].

Результаты проведенных исследований позволяют предположить, что СПЭП может быть не только од-

ним из ключевых звеньев патогенеза ССЗ, но и «мишенью» для лекарственной терапии. На данный момент единственным корректором повышенной эпителиальной проницаемости является гастро- и энтеропротектор ребамипид, который был разработан и синтезирован в Японии и уже более 30 лет успешно применяется в клинической практике, преимущественно в азиатских странах. С недавних пор доступен и в нашей стране под коммерческим названием Ребагит.

Ребамипид является первым и единственным регулятором синтеза простагландина (ПГ) E $_2$ в слизистой желудка, ПГ E $_2$ и I $_2$ в содержимом желудочного сока; оказывает цитопротекторное действие в отношении слизистой желудка при повреждающем воздействии этанола, кислот, щелочей и ацетилсалициловой кислоты.

Исследования показали, что ребамипид устраняет повышенную эпителиальную проницаемость посредством усиления (восстановления) нарушенных плотных межклеточных контактов. При этом он действует на всех трех структурных уровнях слизистой оболочки ЖКТ. Так, на первом уровне (слизь, покрывающая эпителий) ребамипид стимулирует восстановление слизистого слоя; на втором (клетки эпителия) – регенерирует эпителиоциты, «сшивает» нарушенные контакты между ними; на третьем (нервно-мышечный слой под эпителием, обеспечивающий кровоснабжение слизистой) – улучшает кровоснабжение, способствуя регенерации эпителия, и регулирует воспалительный ответ.

Помимо гастро- и энтеропротективного действия, ребамипид обладает целым рядом плейотропных эффектов: противовоспалительным, антиоксидантным, ангиогенным, гиполлипидемическим, защищает слизистые оболочки от повреждающего действия различных агентов, способствует заживлению повреждений и восстановлению эпителиоцитов. Плейотропным эффектам ребамипида посвящена одна из наших ранее опубликованных статей [12].

Одним из заболеваний ЖКТ, в развитии и прогрессировании которого не последнюю роль играет СПЭП, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), которая характеризуется избыточным накоплением жира в печени и включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с метаболическим синдромом [13]. Более того, ряд авторов рассматривают НАЖБП в качестве печеночного компонента метаболического синдрома [4]. В 2020 г. группа экспертов предложила новый термин «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» в качестве более подходящего определения, лучше отражающего патогенез НАЖБП [14].

Эксперты относят пациентов с НАЖБП к категории высокого сердечно-сосудистого риска [4]. Многочисленные исследования показали, что наличие НАЖБП связано с увеличением ССЗ и смертности [15–19].

При этом в большинстве исследований ассоциации между НАЖБП и ССЗ не зависели от традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как возраст, пол, ожирение, курение, АГ или дислипидемия.

Недавний метаанализ [15] 16 исследований с участием 34 043 пациентов и средней длительностью наблюдения 7 лет продемонстрировал, что у пациентов с НАЖБП риск развития фатальных или нефатальных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт, стенокардия или реваскуляризация коронарных артерий) на 64% выше (отношение шансов [ОШ] 1,64; 95% доверительный интервал [ДИ] 1,26–2,13), чем у лиц без НАЖБП. В 6 из них было установлено, что пациенты с тяжелой НАЖБП имели более высокий риск сердечно-сосудистых событий (ОШ 1,94; 95% ДИ 1,17–3,21); у этих же пациентов риск сердечно-сосудистой смерти оказался в 3,3 раза выше (ОШ 3,28; 95% ДИ 2,26–4,77) по сравнению с больными без НАЖБП.

В другом метаанализе [16] было подтверждено, что НАЖБП связана с повышенным риском развития ССЗ (отношение рисков [ОР] 1,37; 95% ДИ 1,10–1,72), а также установлено, что у больных НАЖБП с большей вероятностью развиваются ишемическая болезнь сердца (ОР 2,31; 95% ДИ 1,46–3,65) и АГ (ОР 1,16; 95% ДИ 1,06–1,27). Помимо этого, как и в метаанализе G. Targher и соавт. [15], было показано, что тяжесть НАЖБП является определяющим фактором сердечно-сосудистого риска: так, пациенты с неалкогольным стеатогепатитом имеют более высокий риск ССЗ (ОР 2,97; 95% ДИ 1,03–8,52).

У пациентов с НАЖБП выше риск развития острого коронарного синдрома [20], а в случае его развития наличие НАЖБП ассоциируется с неблагоприятными исходами. Например, в исследовании M. Keskin и соавт. [21] среди пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (n=360) наиболее высокие показатели госпитальной и 3-летней смертности наблюдались у больных с наличием тяжелой НАЖБП (33,9% и 33,3% соответственно). Многофакторный регрессионный анализ (с поправками на возраст, пол, индекс массы тела, окружность талии) показал, что тяжелая НАЖБП ассоциируется с 4-кратным увеличением риска госпитальной (бинарная логистическая регрессия: ОШ 4,0; 95% ДИ 3,0–8,1) и 3-летней (регрессия Кокса: ОР 4,0; 95% ДИ 2,4–10,9) летальности.

В последние годы появляется все больше данных, указывающих на то, что НАЖБП ассоциируется с увеличением риска возникновения некоторых аритмий, таких как фибрилляция предсердий и желудочковые аритмии [22–25]. Это может быть связано с тем, что при НАЖБП развивается низкоинтенсивное воспаление с повышенной выработкой провоспалительных медиаторов, которые могут воздействовать на миокард посредством модуляции специфических ионных каналов, что приводит к увеличению продолжительности потенциала действия и в конечном итоге вызы-

вает удлинение интервала QT [26]. Кроме того, инсулинорезистентность при метаболическом синдроме приводит к снижению уровня калия, что увеличивает время реполяризации желудочков [27]. В проспективном когортном исследовании [24] у пациентов с СД 2-го типа (n=400) была выявлена значительно более высокая частота фибрилляции предсердий в течение 10-летнего периода наблюдения при наличии сопутствующей НАЖБП (ОШ 4,5; 95% ДИ 1,6–12,9, $p < 0,005$) по сравнению с лицами без НАЖБП. Подобные результаты были получены и в финском проспективном исследовании [25] с участием 958 пациентов, которое продемонстрировало, что НАЖБП является предиктором возникновения фибрилляции предсердий вне зависимости от наличия СД 2-го типа.

В клинических исследованиях у пациентов с НАЖБП достаточно часто обнаруживали структурные изменения сердца: кальцификацию клапанов [28, 29] и гипертрофию левого желудочка, которая нередко сопровождалась систолической и/или диастолической дисфункцией [30]. Эти структурные патологии могут быть связаны с нарушением метаболических процессов и перфузии миокарда и, в свою очередь, представляют собой еще один фактор риска развития аритмий при НАЖБП [31].

Нарушения метаболизма глюкозы и инсулинорезистентность являются ключевыми детерминантами патогенеза ССЗ и в то же время активно участвуют в развитии и прогрессировании НАЖБП [19]. В метаанализе 11 исследований [32], включившим 8346 пациентов с СД 2-го типа, установлено, что у лиц с сопутствующей НАЖБП риск развития ССЗ был в 2,2 раза выше (ОШ 2,20; 95% ДИ 1,67–2,90) по сравнению с больными без НАЖБП.

Таким образом, результаты многочисленных исследований убедительно свидетельствуют о том, что НАЖБП ассоциируется с повышенным риском развития ССЗ и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. При этом пациенты с неалкогольным стеатогепатитом и/или прогрессирующим фиброзом, а также имеющие СД 2-го типа, по мнению многих исследователей [19, 33, 34], могут быть отнесены к группе очень высокого сердечно-сосудистого риска. В целом наличие НАЖБП ассоциируется с повышением общей смертности, тогда как взаимосвязь НАЖБП с сердечно-сосудистой смертностью, по-видимому, зависит от ее стадии: изолированный стеатоз без дополнительных гистологических характеристик практически не влияет на сердечно-сосудистую смертность, а у пациентов со стеатогепатитом и/или фиброзом риск смерти в 2–3 раза выше.

Для лечения НАЖБП эксперты рекомендуют модификацию образа жизни (диета, физические нагрузки, снижение избыточной массы тела) и медикаментозную терапию [4], при этом патогенетически обоснованным считается назначение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) – гепатопротективного средства,

оказывающего также желчегонное, холелитолитическое, гиполипидемическое и некоторое иммуномодулирующее действие. Помимо этого, недавно было установлено, что УДХК обладает еще и кардиопротективным действием, возможные механизмы которого обсуждаются в работе N.I. Hanafi и соавт. [35].

Во Всероссийской неинтервенционной наблюдательной программе УСПЕХ (Урсосан как Средство Профилактики атеросклероза, стеатоза и фиброза печени у пациентов на разных стадиях неалкогольной жировой болезни печени), результаты которой были опубликованы в престижном международном журнале *World Journal of Gastroenterology* в 2021 г. [36], у пациентов с НАЖБП, получавших УДХК, продемонстрировано снижение не только гепатологических, но и сердечно-сосудистых рисков. В исследование включили 174 пациента с разной стадией НАЖБП (средний возраст 45 ± 10 лет; 70% мужчин), которые принимали УДХК в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 6 мес. Через 6 мес у всех пациентов отмечено снижение уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов, уменьшение массы тела и толщины комплекса интима–медиа, а также повышение уровня ХС липопротеинов высокой плотности и снижение 10-летнего риска сердечно-сосудистых осложнений у женщин. Со стороны печени выявлено снижение уровня аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) и уменьшение проявлений стеатоза (на основании индекса FLI – fatty liver index). Однако влияния терапии УДХК на индекс фиброза печени (FIB-4 – liver fibrosis index) обнаружено не было.

Оценке эффективности и безопасности УДХК у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и наличием заболеваний печени было посвящено российское многоцентровое наблюдательное исследование РАКУРС [37], в котором участвовали 262 пациента с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, нуждающихся в терапии статинами и одновременно имеющих хронические заболевания печени и/или желчевыводящих путей. После добавления статинов или коррекции их дозы пациентам рекомендовали добавить к терапии УДХК в дозе 10–15 мг/кг в сутки. Длительность наблюдения составила 6 мес. К концу исследования уровень общего ХС и ХС ЛПНП существенно снизился, при этом не было отмечено ухудшения функции печени. Напротив, наблюдали значимое снижение содержания АЛТ, аспарагиновой аминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы ($p < 0,001$ для каждого показателя). Пациенты, в дополнение к статинам принимавшие УДХК ($n=179$), чаще достигали целевых значений ХС ЛПНП (37% против 20%, $p=0,01$) по сравнению с больными, не принимавшими УДХК ($n=62$). Авторы сделали вывод, что сочетанное применение УДХК и статинов приводит к более существенному, чем монотерапия статинами, снижению уровней общего ХС и ХС ЛПНП, а также позволяет увеличить число пациентов, получающих

статины, среди лиц с заболеваниями печени и высоким сердечно-сосудистым риском.

В последние годы появились данные о том, что гастро- и энтеропротектор ребамипид также обладает прямым гепатопротективным и антисклеротическим действием, что открывает привлекательные перспективы его использования для лечения НАЖБП. Гепатопротективный и антисклеротический эффекты ребамипида изучали в экспериментальных исследованиях с повреждением ткани печени.

Например, в исследовании В.А. Abdel-Wahab и соавт. [38] изучили протективное влияние ребамипида при повреждении печени крыс, вызванном метотрексатом. Животных распределили на 4 группы (по 6 крыс в каждой): 1) контрольную группу; 2) группу ребамипида (100 мг/кг в сутки, перорально); 3) контрольную группу метотрексата (20 мг/кг, внутривенно однократно); 4) группу «метотрексат + ребамипид». Введение метотрексата вызывало выраженное повреждение печени в виде воспалительного отека, дегенерации, апоптоза и очагового некроза гепатоцитов. При проведении биохимических исследований обнаружили значимую дисфункцию печени, связанную с нарушением баланса окислитель/антиоксидант, в группе крыс, получивших один метотрексат. Кроме того, метотрексат приводил к понижению регуляции экспрессии печеночных факторов Nrf2 и Bcl-2 одновременно с существенным повышением экспрессии печеночных факторов NF- κ B-p65, GSK-3 β , JAK1, STAT3, PUMA и Bax. Совместное с метотрексатом применение ребамипида значительно уменьшало вышеупомянутые гистопатологические, биохимические и молекулярные дефекты, вызванные воздействием метотрексата, вероятно, за счет его антиоксидантного, противовоспалительного и антиапоптотического действия. Эти эффекты могут быть связаны со способностью ребамипида по крайней мере частично модулировать сигнальные пути Nrf2/GSK-3 β , NF- κ B-p65/JAK1/STAT3 и PUMA/Bax/Bcl-2.

В другом исследовании [39] изучили потенциальные эффекты ребамипида на развитие фиброза печени, вызванного воздействием тетрахлорметана (CCl₄). В течение 4 нед крысам Wistar внутривенно вводили CCl₄ в дозе 0,45 мл/кг (0,72 г CCl₄/кг). Часть крыс в дополнение к инъекциям CCl₄ получали ребамипид в дозе 60 или 100 мг/кг. Через 24 ч после окончания введения веществ непрямым путем оценивали функцию печени и оксидативный стресс. Степень фиброза печени определяли при помощи двух маркеров: гиалуроновой кислоты и проколлагена-III. Изолированную ткань печени подвергали гистологическому исследованию; в ней определяли содержание интерлейкина-10 (ИЛ-10) и ПГЕ₂. Оказалось, что лечение ребамипидом приводило к выраженному снижению повышенных из-за воздействия CCl₄ уровней АЛТ и АСТ, а также уменьшало CCl₄-индуцированный оксидативный стресс. Применение любой дозы ребамипида также снижало уровни проколлагена-III и гиалуроновой кислоты. Наконец, терапия ребамипидом способствовала значительному

повышению содержания ИЛ-10 и ПГЕ₂ в ткани печени. Исследователи сделали вывод, что ребамипид способен замедлить развитие СС₄-индуцированного фиброза печени, при этом данный эффект частично может быть опосредован индукцией ПГЕ₂ и ИЛ-10 в самой печени.

Еще в одной работе [40] изучили влияние ребамипида на повреждение печени крыс, связанное с циркуляторным шоком из-за воздействия бактериального эндотоксина (ЛПС *Escherichia coli*). Эндотоксемия в течение 6 ч привела к 5,9-кратному увеличению уровня нитрита в сыворотке ($p < 0,05$) со значительным повышением уровней АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназы. Ребамипид (100 мг/кг, перорально в течение 5 дней) значительно снижал повышенную активность АЛТ, АСТ и лактатдегидрогеназы, но не влиял на уровень нитрита. Активность миелопероксидазы в печени была в 2,4 раза выше ($p < 0,05$) у крыс с эндотоксемией, и также значительно ингибировалась ребамипидом. Содержание фактора некроза опухоли- α (ФНО- α) в сыворотке достигало пикового значения через 1 ч после инъекции ЛПС ($c 167,4 \pm 20,0$ до $1570,0 \pm 100,0$ пг/мл) и затем быстро снижалось. При профилактическом введении ребамипида (100 мг/кг в течение 5 дней) значительного повышения уровня ФНО- α через 1 ч после инъекции ЛПС уже не наблюдалось. Полученные результаты позволяют предположить, что ребамипид оказывает выраженное протек-

тивное действие на ЛПС-индуцированное повреждение печени посредством ингибирования активации нейтрофилов и продукции ФНО- α .

Заключение

СПЭП играет важную роль в патогенезе многих хронических заболеваний, в том числе ССЗ и НАЖБП. В свою очередь, наличие НАЖБП связано с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Применение УДХК при НАЖБП позволяет снизить как гепатологические, так и сердечно-сосудистые риски. Гастро- и энтеропротектор ребамипид не только устраняет повышенную эпителиальную проницаемость и действует на всех трех уровнях защиты слизисто-эпителиального барьера, но и обладает множественными плейотропными эффектами, включая гепатопротективный и антисклеротический, что открывает широкие перспективы его использования при ССЗ и НАЖБП. Выявленные в экспериментальных исследованиях гепатопротективный и антисклеротический эффекты ребамипида нуждаются в дальнейшем изучении в клинических испытаниях у пациентов с НАЖБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. Sindrom povyshennoi epiteliial'noi pronitsaemosti v klinicheskoi praktike. Mul'tidisciplinarnyi natsional'nyi konsensus. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).]
- Camilleri M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. Gut 2019; 68 (8): 16–1526. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-31842
- Sun DC, Shay H. Basal gastric secretion in duodenal ulcer patients: its consideration in evaluation of gastric secretory inhibitors or stimulants. J Appl Physiol 1957; 11 (2): 148–54. DOI: 10.1152/jappl.1957.11.2.148
- Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I. G. et al. Komorbidnaia patologiiia v klinicheskoi praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniia. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).]
- Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? Inflamm Intest Dis 2016; 1 (3): 135–145. DOI: 10.1159/000447252
- Chou RH, Chen CY, Chen IC et al. Trimethylamine N-Oxide, Circulating Endothelial Progenitor Cells, and Endothelial Function in Patients with Stable Angina. Sci Rep 2019; 9 (1): 4249. DOI: 10.1038/s41598-019-40638-y
- Kim S, Goel R, Kumar A et al. Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. Clin Sci (Lond) 2018; 132 (6): 701–18. DOI: 10.1042/CS20180087
- Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. Eur Heart J 2014; 35 (7): 426–30. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz271
- Pasini E, Aquilani R, Testa C et al. Pathogenic Gut Flora in Patients With Chronic Heart Failure. JACC Heart Fail 2016; 4 (3): 220–7. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.10.009
- Jin M, Qian Z, Yin J et al. The role of intestinal microbiota in cardiovascular disease. J Cell Mol Med 2019; 23 (4): 2343–50. DOI: 10.1111/jcmm.14195
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечно-сосудистых заболеваний. Фарматека 2020; 27 (3): 122–8. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.3.122-128 [Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Povyshennaia pronitsaemost' kishechnoi stenki i ee rol' v vozniknovenii serdechno-sosudistykh zaboolevanii. Farmateka 2020; 27 (3): 122–8. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.3.122-128 (in Russian).]
- Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Плейотропные эффекты гастроэнтеропротектора ребамипида. Терапия 2020; 6 (4): 142–51. DOI: 10.18565/therapy.2020.4.142-151 [Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Pleiotropnye efekty gastroenteroprotektora rebamipida. Terapiia 2020; 6 (4): 142–51. DOI: 10.18565/therapy.2020.4.142-151 (in Russian).]
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: МИА, 2011. ISBN 978-5-9986-0055-5 [Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Korneeva O.N. Klinicheskie varianty metabolicheskogo sindroma. Moscow: MIA, 2011. ISBN 978-5-9986-0055-5 (in Russian).]
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. J Hepatol 2020; 73 (1): 202–9. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.03.039
- Targher G, Byrne CD, Lonardo A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. J Hepatol 2016; 65 (3): 589–600. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
- Wu S, Wu F, Ding Y et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with major adverse cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2016; 6: 33386. DOI: 10.1038/srep33386
- Zeb I, Li D, Budoff MJ et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Cardiac Events: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2016; 67 (16): 1965–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.070
- Allen AM, Therneau TM, Larson JJ et al. Nonalcoholic fatty liver disease incidence and impact on metabolic burden and death: A 20 year-community study. Hepatology 2018; 67 (5): 1726–36. DOI: 10.1002/hep.29546
- Wong CR, Lim JK. The Association Between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease Outcomes. Clin Liver Dis (Hoboken) 2018; 12 (2): 39–44. DOI: 10.1002/cld.721
- Osawa K, Miyoshi T, Yamauchi K et al. Nonalcoholic Hepatic Steatosis Is a Strong Predictor of High-Risk Coronary-Artery Plaques as Determined by Multidetector CT. PLoS One 2015; 10 (6): e0131138. DOI: 10.1371/journal.pone.0131138
- Keskin M, Hayiroglu MI, Uzun AO et al. Effect of Nonalcoholic Fatty Liver Disease on In-Hospital and Long-Term Outcomes in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Am J Cardiol 2017; 120 (10): 1720–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.07.107
- Mantovani A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Risk of Cardiac Arrhythmias: A New Aspect of the Liver-heart Axis. J Clin Transl Hepatol 2017; 5 (2): 134–41. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00005
- Mantovani A, Rigamonti A, Bonapace S et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Ventricular Arrhythmias in Patients With Type 2 Diabetes Referred for Clinically Indicated 24-Hour Holter Monitoring. Diabetes Care 2016; 39 (8): 1416–23. DOI: 10.2337/dc16-0091
- Targher G, Valbusa F, Bonapace S et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. PLoS One 2013; 8 (2): e57183. DOI: 10.1371/journal.pone.0057183
- Karajamaki AJ, Patsi OP, Savolainen M et al. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease as a Predictor of Atrial Fibrillation in Middle-Aged Population (OPERA Study). PLoS One 2015; 10 (11): e0142937. DOI: 10.1371/journal.pone.0142937
- Lazzerini PE, Capocchi PL, Laghi-Pasini F. Long QT Syndrome: An Emerging Role for Inflammation and Immunity. Front Cardiovasc Med 2015; 2: 26. DOI: 10.3389/fcvm.2015.00026
- Kim HW, Lee DH, Lee SA, Koh G. A relationship between serum potassium concentration and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. Int Urol Nephrol 2015; 47 (6): 991–999. DOI: 10.1007/s11255-015-1001-5
- Bonapace S, Valbusa F, Bertolini L et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with aortic valve sclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus. PLoS One 2014; 9 (2): e88371. DOI: 10.1371/journal.pone.0088371
- Mantovani A, Pernigo M, Bergamini C et al. Heart valve calcification in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. Metabolism 2015; 64 (8): 879–87. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.04.003
- Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018; 15 (7): 425–39. DOI: 10.1038/s41575-018-0010-0
- VanWagner LB, Wilcox JE, Colangelo LA et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with subclinical myocardial remodeling and dysfunction: A population-based study. Hepatology 2015; 62 (3): 773–83. DOI: 10.1002/hep.27869
- Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2018; 30 (6): 631–6. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001075
- Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7 (4): 313–324. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30154-2
- Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extra-hepatic diseases. Gut 2017; 66 (6): 1138–53. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-313884
- Hanafi NI, Mohamed AS, Sheikh Abdul Kadir SH, Othman MHD. Overview of Bile Acids Signaling and Perspective on the Signal of Ursodeoxycholic Acid, the Most Hydrophilic Bile Acid, in the Heart Biomolecules 2018; 8 (4): 159. DOI: 10.3390/biom8040159
- Nadinskaia M, Maevskaya M, Ivashkin V et al. Ursodeoxycholic acid as a means of preventing atherosclerosis, steatosis and liver fibrosis in pa-

- tients with nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2021; 27 (10): 959–75. DOI: 10.3748/wjg.v27.i10.959
37. Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П., Дроздова Л.Ю. и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодеооксиголевой кислоты. *Терапевтический архив* 2014; 12: 48–52. DOI: 10.17116/terarkh2014861248-52
[Martsevich S.Yu., Kutishchenko N.P., Drozdova L.Yu. et al. Issledovanie RAKURS: povyshenie effektivnosti i bezopasnosti terapii statinami u bol'nykh s zabolevaniyami pecheni, zhelchnogo puzyrya i/ili zhelchevyvodiashchikh putei s pomoshch'yu ursodeoksikholevoi kisloty. *Terapevticheskii arkhiv* 2014; 12: 48–52. DOI: 10.17116/terarkh2014861248-52 (in Russian).]
38. Abdel-Wahab BA, Ali FEM, Alkahtani SA et al. Hepatoprotective effect of rebamipide against methotrexate-induced hepatic intoxication: role of Nrf2/GSK-3 β , NF- κ B-p65/JAK1/STAT3, and PUMA/Bax/Bcl-2 signaling pathways. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2020; 42 (5): 493–503. DOI: 10.1080/08923973.2020.1811307
39. Zakaria S, El-Sisi A. Rebamipide retards CCl₄-induced hepatic fibrosis in rats: Possible role for PGE₂. *J Immunotoxicol* 2016; 13 (4): 453–62. DOI: 10.3109/1547691X.2015.1128022
40. Hong KW, Kim KE, Rhim BY et al. Effect of rebamipide on liver damage and increased tumor necrosis factor in a rat model of endotoxin shock. *Dig Dis Sci* 1998; 43 (9 Suppl.): 154S–159S.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Воробьева Наталья Михайловна – д-р мед. наук, зав. лаб. сердечно-сосудистого старения, ОСП РГНКЦ – ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

Natalia M. Vorobyeva – D. Sci. (Med.), Russian Gerontology Clinical Center branch of Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: natalyavorobjeva@mail.ru

Ткачёва Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. ОСП РГНКЦ – ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова».

ORCID: 0000-0002-4193-688X; eLibrary SPIN: 677476. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Olga N. Tkacheva – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Gerontology Clinical Center branch of Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-4193-688X; eLibrary SPIN: 677476. E-mail: tkacheva@rgnkc.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.11.2021

Актуальные проблемы дифференциальной диагностики и лечения кашля в период пандемии

Е.Н. Попова, Л.А. Пономарева, И.Б. Бондаренко

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
ela12@yandex.ru

Аннотация

Кашель встречается в практике врачей различных специальностей и относится к одному из наиболее частых симптомов широкого спектра заболеваний. Более чем у половины взрослых, обращающихся к специалисту с респираторными жалобами, причина кашля остается нерасшифрованной. В статье рассматриваются принципы дифференциальной диагностики и лечения кашля при респираторных заболеваниях, в том числе и в период пандемии, приводятся особенности кашля при легочном фиброзе и при COVID-19. Как пример дифференциальной диагностики кашля рассматривается клинический случай больного 47 лет, показывающий необходимость использования КТ-исследований не только в дебюте, на момент острого течения болезни, но и в период восстановления больных с длительным кашлем.

Ключевые слова: COVID-19, кашель, постковидный синдром, легочный фиброз.

Для цитирования: Попова Е.Н., Пономарева Л.А., Бондаренко И.Б. Актуальные проблемы дифференциальной диагностики и лечения кашля в период пандемии. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 8: 20–26. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00094

Topical issues of differential diagnosis and treatment of cough during the pandemic

Elena N. Popova, Liubov A. Ponomareva, Inna B. Bondarenko

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
ela12@yandex.ru

Abstract

A cough is observed by medical practitioners of various specialties, and is among the most common symptoms of the broad range of disorders. The cause of coughing remains unclear in more than half of adults, who visit physicians with complaints of respiratory symptoms. The paper reports the principles of the cough differential diagnosis and treatment in patients with respiratory disorders, including during the pandemic; the cough features, characteristic of pulmonary fibrosis and COVID-19, are discussed. The clinical case of the 47-year-old patient, illustrating the need to use CT not only at onset, during the acute period of the disease, but also during the recovery period in patients with a lingering cough, is discussed as an example of the cough differential diagnosis.

Key words: COVID-19, cough, post-COVID syndrome, pulmonary fibrosis, differential diagnosis of cough.

For citation: Popova E.N., Ponomareva L.A., Bondarenko I.B. Topical issues of differential diagnosis and treatment of cough during the pandemic. Clinical review for general practice. 2021; 8: 20–26. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00094

Кашель относится к одному из наиболее частых симптомов широкого спектра заболеваний и встречается в практике врачей различных направлений. Кашель возникает как при патологии легких, так и при патологии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистых нарушениях, является следствием побочного эффекта лекарств и т.д. [1].

Причины кашля:

- газы, пыль, продукты сгорания автомобильного топлива;
- курение;
- патология ЛОР-органов (ринит, сопровождающийся стеканием отделяемого носа по задней стенке глотки – postnasal drip syndrome, синуситы, фарингиты, ларингиты и т.д.);
- острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), поражение бронхов и паренхимы легких, включая бронхиальную астму, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), рак, туберкулез и др.;

- патология сердечно-сосудистой системы, сопровождающаяся развитием сердечной недостаточности;
- патология желудочно-кишечного тракта, главным образом гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ);
- нежелательные эффекты при приеме лекарственных веществ (ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – АПФ, амиодарона и др.), порошковых форм лекарственных препаратов, вдыхании кислорода;
- психоэмоциональные расстройства, в том числе психогенный (привычный) кашель.

Дифференциальная диагностика и лечение кашля сопровождаются значительными трудностями, так как инициирование и развитие кашлевого рефлекса связано с различными триггерами [2].

Более чем у половины взрослых, обращающихся к специалисту с респираторными жалобами, причина кашля остается нерасшифрованной [2]. В целом число

Дифференциальная диагностика кашля <i>Differential diagnosis of cough</i>			
Характер кашля	До 3 нед	Более 3 нед	Более 8 нед
Сухой	ОРВИ, ТЭЛА, ИБС, плеврит, сердечно-сосудистые заболевания, аспирация	Коронавирусная инфекция, бронхиальная астма, ХОБЛ, включая смешанный фенотип БА/ХОБЛ, постназальный затек, интерстициальные болезни легких, ГЭРБ, лекарства.	Туберкулез, онкозаболевания, ОРВИ (поствирусный кашель), постковидный синдром
Продуктивный	ХОБЛ, пневмония, бронхоэктазы, рак легкого		

лиц с кашлем увеличивается с возрастом, важными факторами риска являются курение, работа в условиях пылевых загрязнений, экологические факторы, наличие коморбидных состояний [3–5].

По продолжительности выделяют острый и хронический кашель. Кашель продолжительностью менее 3 нед определяется как острый, нередко данный симптом проходит самостоятельно. Согласно общепринятым представлениям кашель считается хроническим, если данный симптом сохраняется более 8 нед [1, 2]. Хронический кашель встречается при заболеваниях, вызванных курением, хронических бронхолегочных заболеваниях, гастроэзофагеальном рефлюксе, приеме препаратов (ингибиторы АПФ, цитостатики, НПВП). С другой стороны, даже у людей, выздоравливающих при ОРВИ и не имеющих хронических заболеваний, сухой неприятный кашель может сохраняться и оставаться единственным остаточным симптомом. В реальной практике у подавляющего большинства больных с хроническим кашлем в анамнезе всегда обнаруживается взаимосвязь начала или обострения данного симптома с эпизодом ОРВИ (см. таблицу). С начала пандемии кашель остается главным следствием ОРВИ, коронавирусной инфекции.

По своей сущности кашель – защитный сложнорефлекторный акт, направленный на удаление из дыхательных путей мокроты, частиц пыли и дыма. Кашель возникает при дисфункции дренажного механизма в дыхательных путях, что приводит к накоплению патологического содержимого в их просвете. У больных с поражением органов дыхания кашель возникает при раздражении рецепторов кашлевых рефлексогенных зон верхних и нижних отделов дыхательных путей.

Кашлевой рефлекс включает в себя 5 компонентов [1]:

1. Рецепторы блуждающего нерва в кашлевых рефлексогенных зонах (задняя поверхность надгортанника, передняя межчерпаловидная поверхность гортани, область голосовых складок и подскладочного пространства, бифуркация трахеи, устья долевых, сегментарных бронхов), которые стимулируются медиаторами воспаления.
2. Быстро реагирующие (ирритантные) рецепторы (между эпителиальными стенками воздухоносных путей), стимулирующиеся вдыханием пыли, газов, холодного воздуха, а также рецепторы, расположенные в области наружного уха, в слизистой оболочке носа, на плевре, диафрагмальном синусе, перикарде, пищеводе.

3. Кашлевой стимул передается на чувствительные ветви блуждающего нерва, передающие возбуждение в центр кашля. Кашлевой центр находится в продолговатом мозге, при участии полисинаптических связей ретикулярной формации организует сложнокоординированную реакцию мышц – эфферкторов через эфферентные нервы.

4. Эфферентные нервы (глоссафарингеальный нерв, диафрагмальный нерв, тройничный нерв) передают импульс на мышцы-эфферторы (бронхов, гортани, грудной клетки, живота, диафрагмы), последние реагируют на импульс рефлекторным сокращением.

5. Основные раздражители кашлевых рецепторов: колебания температуры и влажности – холодный или сухой воздух, поллютанты (дым, пыль, крошки во вдыхаемом воздухе), мокрота, назальная слизь, аллергены, воспаление. Причинами кашля становятся аспирация инородного тела, давление опухоли, гипервентиляция, микроаспирация вследствие гастроэзофагеального рефлюкса [1, 2].

Особую группу как индукторы кашлевого толчка составляют ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, β-адреноблокаторы, цитостатики и т.д. [6]. Формирование кашлевого рефлекса контролируется корой головного мозга, он может быть подавлен или вызван произвольно, раздражением рецепторов, расположенных вне органов дыхания.

Кашлевой порог имеет индивидуальные различия и может колебаться у одного и того же человека в различные фазы течения болезни. Частота и интенсивность кашля зависят не только от силы раздражителя и его локализации в органах дыхания, но и от возбудимости кашлевых рецепторов (кашлевого порога).

Кашель при острой респираторной вирусной инфекции

Пандемия во многом повлияла на общие признаки ОРВИ в целом, и прежде всего изменился кашель по частоте, продолжительности, взаимосвязи с хронологией заболевания.

Общие симптомы у госпитализированных пациентов включают жар (70–90%), сухой кашель (60–86%), одышку (53–80%), усталость (38%), миалгии (15–44%), тошноту/рвоту или диарею (15–39%), головную боль, слабость (25%) и ринорею (7%). Аносмия или агевзия могут быть единственным симптомом примерно у 3% людей с COVID-19 [7].

Общие лабораторные отклонения среди госпитализированных пациентов включают лимфопению (83%), повышенные воспалительные маркеры [например, скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок, ферритин, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , интерлейкин (ИЛ)-1 и ИЛ-6] и аномальные параметры свертывания крови [например, пролонгированное протромбиновое время, тромбоцитопения, повышенный уровень D-димера (46% пациентов), низкий уровень фибриногена] [8].

Рентгенологические находки у людей с COVID-19 включают двусторонние инфильтраты с преобладанием нижних долей на рентгенографических изображениях грудной клетки и двусторонние, периферические помутнения нижних долей матового стекла и/или уплотнения на компьютерных томографических изображениях грудной клетки.

Общие осложнения среди госпитализированных пациентов с COVID-19 включают пневмонию (75%); острый респираторный дистресс-синдром (15%); острое повреждение печени, характеризующееся повышением уровня аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы и билирубина (19%); сердечное повреждение, включая повышение уровня тропонина (7–17%), острую сердечную недостаточность, аритмии и миокардит; протромботическую коагулопатию, приводящую к венозным и артериальным тромбоэмболическим явлениям (10–25%); острое повреждение почек (9%); неврологические проявления, включая нарушение сознания (8%) и острые цереброваскулярные заболевания (3%) и шок (6%) [9].

Редкие осложнения среди тяжелобольных пациентов с COVID-19 включают цитокиновый шторм и синдром активации макрофагов (так называемый вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз). COVID-19 отличается от других вирусных инфекций реакциями взаимодействия вируса с эпителием дыхательных путей, запускающих механизмы неконтролируемого выброса медиаторов повреждения.

Под влиянием вируса клетки высвобождают множество факторов роста и цитокинов, которые могут взаимодействовать с рецепторами и ионными каналами на периферических окончаниях сенсорных нервов дыхательных путей, вызывая кашель [10].

Повреждение эндотелия, вызванное либо вирусной инвазией, либо воспалением, повышение свертываемости крови, склонность к коагулопатии и тромбоэмболическим осложнениям, повреждение микроциркуляторного русла создают замкнутый круг воспаления в дыхательных путях, и, как следствие, – длительный кашель в разгаре заболевания и на этапе постковидных нарушений.

Молекулярный механизм, лежащий в основе клеточной инвазии SARS-CoV-2, связан с его способностью избирательно связываться с рецепторами АПФ2. Эти рецепторы активно экспрессируются во многих органах, таких как легкие, сердце, почки, кишечник и мозг. Рецепторы к АПФ расположены в эпителиальных клетках

верхних и нижних дыхательных путей, и, помимо множества его функций, этот фермент регулирует концентрацию в слизистой оболочке провоспалительного пептида брадикинина [11]. Было высказано предположение, что неконтролируемое образование брадикинина при коронавирусной инфекции, а также колебания медиаторов воспаления в период цитокинового выброса вызывают длительное раздражение нейрональных окончаний, трансформируя кашель из респираторного симптома, по сути, в неврологический. Кашель сохраняется длительное время, а накопление медиаторов в головном мозге определяет интенсивность и частоту кашлевых толчков, может быть причиной серьезных системных последствий инфекции SARS-CoV-2.

Вирус может напрямую инфицировать нейроны на периферии или нейроны обонятельной чувствительности и, таким образом, использовать аксональный транспорт для получения доступа в центральную нервную систему. Экспериментальные исследования с использованием трансгенных мышей показали, что SARS-CoV-2 при интраназальном введении попадает в мозг, возможно, через обонятельные нервы, а затем быстро распространяется на некоторые области мозга (таламус, ствол мозга) [11, 12].

Следовательно, если репликация вируса в носу достаточно высока, возможно, что эти высокие титры вируса могут проникнуть в обонятельный нерв. Мазки из носа у пациентов с COVID-19 имеют более высокую вирусную нагрузку, чем мазки из горла, что позволяет предположить, что эти клетки могут быть локальными репликаторами вируса и возможными резервуарами для распространения в полости носа к обонятельному нерву [12].

В головном мозге АПФ2 присутствует на глиальных клетках, нейрональных окончаниях, эндотелии церебральных сосудов, в областях ствола мозга, которые влияют на кардиореспираторные функции. Экспериментальные исследования показали особую уязвимость гиппокампа с большей потерей нейронов в областях СА1 и СА3, что может быть напрямую связано с кашлем, потерей вкусовых и обонятельных ощущений, присоединением когнитивных и респираторных нарушений [13].

Провоспалительные цитокины, среди которых лидируют в цепи межклеточных взаимодействий ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1, накапливаясь в легких, повреждают аэрогематический барьер, вызывая нарушение диффузии газов и респираторные проявления, включая кашель, одновременно с этим повышается проницаемость гематоэнцефалического барьера, что приводит к усилению и повторению кашлевого стимула [14].

Кашель при коронавирусной инфекции может сохраняться длительное время, и тогда заболевание трактуется как постковидный синдром. Были предложены различные механизмы для объяснения кашля после вирусных инфекций, и в частности при SARS-CoV-2. Клинические исследования, включающие провокацию капсаицином при кашле, распространенный метод измерения чувствительности кашлевого рефлекса, проде-

монстрировали, что кашлевой рефлекс повышается во время острой стадии ОРВИ и остается в течение месяца или более после разрешения вирусной инфекции [15, 16].

В исходе коронавирусной инфекции, особенно осложнившейся пневмонией, в легких возможно развитие фиброзных изменений [17]. При этом кашель приобретает признаки заболеваний из группы нозологий с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом, определяемых, как и легочный фиброз.

Кашель при легочном фиброзе

На современном этапе группа интерстициальных болезней легких объединяет более 200 острых и хронических заболеваний, характеризующихся повреждением, воспалением и фиброзом на территории аэрогематического барьера и отличающихся прогрессированием необратимых изменений в легких. В последнее время интерстициальные болезни легких стали обозначать как заболевания с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом или прогрессирующий фиброз легких. Наиболее тяжелый вариант представлен идиопатическим легочным фиброзом, который по тяжести течения и количеству «потерь лет жизни» сравним с раком легкого (рис. 1). Близки по морфологическому субстрату поражения легких, обусловленные, например, иммунными нарушениями при ревматических заболеваниях, хотя и более благоприятны по прогнозу, но так же, как и идиопатический легочный фиброз, представляют значительный экономический и социальный ущерб по причине затрат на диагностику и лечение. Эти заболевания представляют большие трудности для диагностики, так как сходны по клинике, рентгенологическим признакам с болезнями легких микробной природы и, в особенности, с пневмониями или туберкулезом [18, 19].

Клинический пример

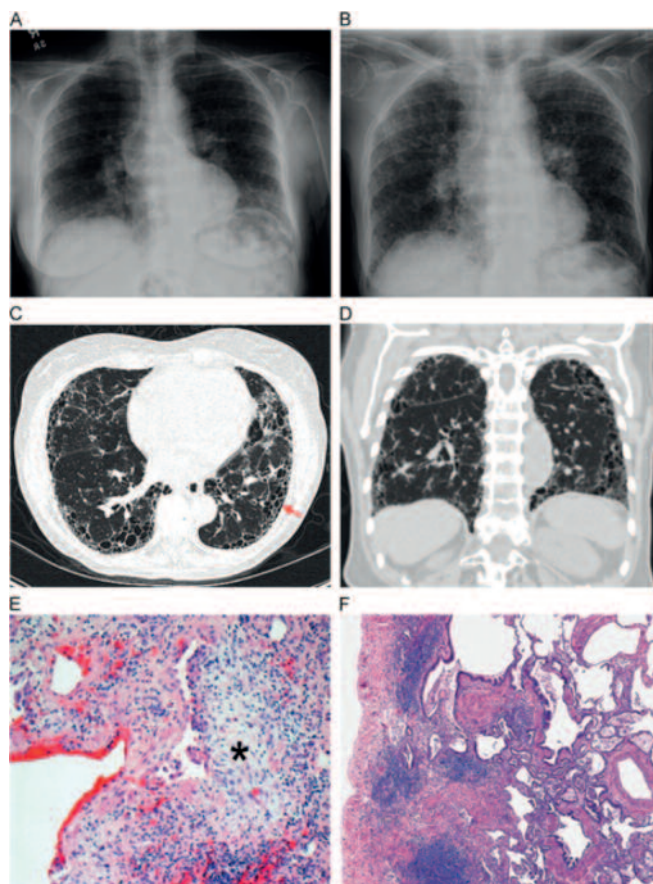
О трудностях диагностики заболеваний легких из группы прогрессирующего фиброза легких свидетельствует следующее наблюдение.

Больной М., 47 лет, руководитель торгового предприятия. По роду профессии часто ездит в командировки по России, а также в районы Средней Азии. Заболел остро весной 2018 г. с приступообразного кашля, лихорадки до 39 °С, потливости, слабости, головной боли. При обследовании в клинической больнице г. Москвы выявлены диффузные пневмониеподобные инфильтраты в легких, усиление интерстициального рисунка, нарушение функции внешнего дыхания по рестриктивному типу со снижением показателей форсированной жизненной емкости легких до 60% от должного; увеличение СОЭ до 36 мм/ч; лейкоцитоз – до $9,8 \times 10^3$; умеренный сдвиг лейкоцитарной формулы влево; эозинофилы – до 6%; повышение антинуклеарного фактора – 1:320; снижение показателей сатурации до 92–94%. Через несколько недель от начала болезни лихорадка приняла волнообразное течение с пиками в первую половину дня до 40 °С.

Рис. 1. Идиопатический легочный фиброз [26].

A, B – рентгенограмма грудной клетки – за 3-летний период прогрессирующее нарастание сетчатой деформации в интерстиции легких. Вовлечение базальных и прикорневых зон легких; C, D – МСКТ в осевой и коронарной плоскостях демонстрирует сотовую деформацию (стрелка), тракционные бронхоэктазы с потерей легочных объемов; E, F – мозаичность изменений в легких; E – фокусы фибробластов-миофибробластов, утолщение и склероз межальвеолярных перегородок

Fig. 1. Idiopathic pulmonary fibrosis [26]. A, B – chest X-ray – the extent of mesh deformation in the lung interstitium has increased progressively over 3 years. The basal region of the lung and the hilar zone are involved; C, D – MSCT evaluation in axial and coronal planes shows mesh deformation (arrow), traction bronchiectasis with the loss of lung volume; E, F – mosaic attenuation pattern in lungs; E – foci of fibroblasts-myofibroblasts, interalveolar septa thickening and sclerosis.



Проводились антибиотикотерапия и противотуберкулезная терапия без эффекта в общей сложности в течение месяца. Исследования маркеров вирусов гепатита В и С, обследования на предмет поиска других возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний оказались безуспешным. При проведении компьютерной томографии (КТ) были обнаружены: диссеминация с картиной «матового стекла», сетчатость легочного рисунка с деформацией бронхиального дерева, умеренно выраженным пневмосклерозом в периферической зоне легких (рис. 2); высказывались диагностические концепции интерстициальной болезни легких, васкулита, неоплазии. Для уточнения диагноза проведена торакоскопическая биопсия легкого. При последующем гистологическом исследовании материала легочных биопсий выявлены склероз межальвеолярных перегородок с участками ин-

Рис. 2. МСКТ легких пациента Б. 47 лет. Деформация легочного рисунка в сочетании с симптомом «матовое стекло».

Fig. 2. MSCT of patient M. aged 47. Deformation of perihilar markings in combination with the ground-glass opacity.



филтрации лимфогистиоцитарными, десквамация альвеолярного эпителия и выявлены участки бронхолярного эпителия с очагами плоскоклеточной метоплазии. На основании клинико-рентгенологической картины, иммунологических (повышение антинуклеарного фактора) и морфологических данных был установлен диагноз – «идиопатическая интерстициальная пневмония с аутоиммунными чертами». Начата терапия преднизолоном, в том числе с «пульсовым» введением глюкокортикостероидов. Состояние больного несколько улучшилось, снизилась температура, уменьшились кашель и одышка. При цитологическом изучении бронхоальвеолярного лаважа обнаружено преобладание нейтрофилов с примесью эозинофилов. При контрольной КТ легких установлена положительная динамика в виде снижения площади «матового стекла» и без убедительных признаков прогрессирования пневмосклероза. По причине сохраняющегося кашля пациент продолжал принимать мукоактивные препараты. Таким образом, диагноз заболевания был поставлен на основании сопоставления результатов морфологического исследования биоптатов легкого с клиническими и лабораторными данными.

Обсуждение

Следует отметить, что кашель при легочном фиброзе (интерстициальных пневмониях) сопровождается крепитацией. Крепитацию следует расценивать как наиболее достоверный клинический ориентир, указывающий на вовлечение легочного интерстиция. При идиопатических вариантах интерстициальных пневмоний крепитация имеет свои особенности: на ранней стадии

выслушивается симметрично преимущественно над базальными отделами легких и по мере прогрессирования болезни распространяется постепенно на все легочные поля вплоть до верхушек легких. Грубая крепитация, выслушиваемая над ограниченными участками легких, исчезающая при глубоком дыхании и особенно сопровождающаяся хрипами, в большей степени относится к дыхательным шумам, возникающим в старческом легком, при пневмосклерозе в исходе хронической обструктивной болезни легких либо при инфекционных поражениях легких, в том числе и вирусной или бактериальной пневмонии [19].

Для решения проблем, возникающих в процессе установления диагноза и определения программы терапии важен мультидисциплинарный подход, предусматривающий участие специалистов по лучевой диагностике, торакальных хирургов, что позволяет рационально использовать методы обследования легких, и своевременно назначить обоснованную иммуносупрессивную и антифиброгенную терапию [20].

Принципы терапии

Вне зависимости от природы заболевания принципы лечения кашля включают назначение неспецифических средств, направленных на поддержание мукоцилирного аппарата, обеспечение муколитического, противовоспалительного эффекта, когда контролируется не только один симптом, но и в целом клиническая картина заболевания. Постковидная астения как причина плохого сна, снижения качества жизни и работоспособности усугубляет также и тяжесть кашля за счет сохраняющейся активности медиаторов воспаления, продолжающих стимулировать кашлевые рецепторы. Это определяет необходимость использования препаратов, снижающих уровень брадикинина у больных с ОРВИ и улучшающих когнитивные функции, оказывающих нейропротективное действие на головной мозг (Ренгалин, среди новых разработок – препарат Проспекта) [21].

В последнее время все шире применяются комбинированные препараты, улучшающие легочный клиренс, в состав которых входят амброксол, а также растительный компонент и сальбутамол. Проведенное в реальной клинической практике рандомизированное исследование по сравнительной оценке назначения муколитика/ β_2 -агониста или одного муколитика (амброксол) для лечения кашля при вирусных инфекциях (препарат содержит 30,0 мг амброксола гидрохлорида, 100 мг гвайфенезина, 2,4 мг сальбутамола сульфата [2,0 мг в пересчете на сальбутамол]) показало, что кашель сохранялся у больных относительно недолго. К концу наблюдения в группе, принимавшей амброксол в сочетании с сальбутамолом, кашляющих больных было значительно меньше. В группе, принимавшей амброксол в комбинации с растительными компонентами, этот показатель составил $10,6 \pm 3,7$ дня, в группе сравнения – $13,4 \pm 2,8$ дня. Отсутствие динамики изменения артериального давления в обеих группах продемон-

стрировало, что сальбутамол не вызывал подъема артериального давления, что доказывает безопасность препарата при терапии кашля любой природы.

Амброксол увеличивает синтез сурфактанта и уменьшает его распад в легочной ткани [21], что снижает адгезивность внутрибронхиального секрета и, следовательно, облегчает отхождение слизи [22].

Амброксол помимо мукокинетического и секретолитического действия оказывает противовоспалительный, антиоксидантный и местный анестетический эффект [18]. Увеличение уровня эндогенных ингибиторов протеаз в бронхиальном секрете в ранней фазе вирусной инфекции, стимуляция выработки сурфактанта, иммуноглобулинов А и G объясняют противовирусное, иммуномодулирующее свойство препарата [23, 24, 25].

Заключение

Литература / References

1. Чучалин А.Г. Абросимов В.Н. Кашель. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. ISBN 978-5-9704-3728-5. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437285.html> [Chuchalin A.G. Abrosimov V.N. Kашель. Moscow: GEOTAR-Media, 2016. ISBN 978-5-9704-3728-5. URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437285.html> (in Russian).]
2. Braman SS. Postinfectious cough: ACCP evidencebased clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (Suppl.): 138S–147S.
3. Morice AH, McGarvey L, Pavord I. Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 2006; 61 (Suppl. 1): 1–24.
4. Madison JM, Irwin RS. Cough. *Comprehensive respiratory medicine*. Ed. R. Albert, S. Spiro, J. Jett. 2nd ed. London: Harcourt Publishers Limitel, 2001. P. 15.1–15.6.
5. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* 2007; 29: 1256–76.
6. Руководства для врачей общей практики (семейных врачей). Кашель. М., 2015. [Rukovodstva dlia vrachei obshchei praktiki (semeinykh vrachei). Kашель. Moscow, 2015 (in Russian).]
7. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA* 2020; 324 (8): 782–93. DOI: 10.1001/jama.2020.12839. PMID: 32648899.
8. Garg D, Srivastava AK, Dhamija RK. Beyond Fever, Cough and Dyspnea: The Neurology of COVID-19. *J Assoc Physicians India* 2020; 68 (9): 62–6. PMID: 32798347.
9. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci* 2020; 41 (10): 2657–69. DOI: 10.1007/s10072-020-04575-3. PMID: 32725449; PMCID: PMC7385206.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181 (2): 271–280. DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052
11. Mancia G, Rea F, Ludergnani M et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (25): 2431–40. DOI: 10.1056/NEJMo2006923
12. Alam SB, Willows S, Kulka M, Sandhu JK. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 may be an underappreciated pathogen of the central nervous system. *Eur J Neurol* 2020; 15: 10.1111/ene.14442. DOI: 10.1111/ene.14442.
13. Sungnak W, Huang N, Becavin C et al. SARS-CoV-2 entry factors are highly expressed in nasal epithelial cells together with innate immune genes. *Nat Med* 2020; 26: 681–7.
14. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2020; 277 (8): 2251–61.
15. Pascarella G, Strumia A, Piliago C et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020; 288 (2): 192–206. DOI: 10.1111/joim.13091. PMID: 32348588; PMCID: PMC7267177.
16. Puzyrenko A, Felix JC, Ledebor NA et al. Cytotoxic CD8-positive T-lymphocyte infiltration in the lungs as a histological pattern of SARS-CoV-2 pneumonitis. *Pathology* 2021; S0031-3025 (21): 00514–6. DOI: 10.1016/j.pathol.2021.09.005. PMID: 34836647; PMCID: PMC8572726.
17. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (8): 807–15. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3. PMID: 32422178; PMCID: PMC7228727.
18. Puzyrenko A, Felix JC, Sun Y, Rui H, Sheinin Y. Acute SARS-CoV-2 pneumonitis with cytotoxic CD8 positive T-lymphocytes: case report and review of the literature. *Pathol Res Pract* 2021; 220: 153380.
19. Vitiello A, Pelliccia C, Ferrara F. COVID-19 Patients with Pulmonary Fibrotic Tissue: Clinical Pharmacological Rational of Antifibrotic Therapy. *SN Compr Clin Med* 2020. Aug 27: 1–4. DOI: 10.1007/s42399-020-00487-7. PMID: 32875276; PMCID: PMC7452615.
20. Meyer KC. Pulmonary fibrosis, part I: epidemiology, pathogenesis, and diagnosis. *Expert Rev Respir Med* 2017; 11 (5): 343–59. DOI: 10.1080/17476348.2017.1312346. PMID: 28345383.
21. Wuys WA, Wijsenbeek M, Bondue B et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Best Practice in Monitoring and Managing a Relentless Fibrotic Disease. *Respiration* 2020; 99 (1): 73–82. DOI: 10.1159/000504763. PMID: 31830755; PMCID: PMC6979429.
22. Рачина С.А., Козлов П.С., Таточенко В.К. и др. Практика лечения острых респираторных инфекций у детей в амбулаторнополиклинических учреждениях РФ: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (2): 20–7. [Rachina S.A., Kozlov P.S., Tatchenko V.K. et al. Praktika lecheniia ostruykh respiratornykh infektsii u detei v ambulatormopoliklinicheskikh uchrezhdeniiah RF: rezultaty mnogotsentrovogo farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia. *Klinicheskaiia farmakologiya i terapiia*. 2016; 25 (2): 20–7 (in Russian).]
23. Grigoryan L, Zoorob R, Shah J et al. Antibiotics prescribing for uncomplicated acute bronchitis is highest in younger adults. *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 2017; 6 (4). PII: E22. DOI: 10.3390/antibiotics6040022
24. Клячкина И.Л., Синопальников А.И. Амброксол в программе лечения хронических бронхологических заболеваний. *Практическая пульмонология*. 2018; 2: 83–92. [Kliachkina I.L., Sinopal'nikov A.I. Ambroksol v programme lecheniia khronicheskikh bronkhologicheskikh zabolevani. *Prakticheskaiia pul'monologiya*. 2018; 2: 83–92 (in Russian).]
25. Seifart C, Clostermann U, Seifart U et al. Cell-specific modulation of surfactant proteins by ambroxol treatment. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005; 203 (1): 27–35.
26. Raghu G, Collard HR, Egan JJ et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 183 (6): 788–824.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declares that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Попова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ela12@yandex.ru

Elena N. Popova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ela12@yandex.ru

Пономарева Любовь Андреевна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

E-mail: liubaronomareva18@yandex.ru

Liubov A. Ponomareva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: liubaronomareva18@yandex.ru

Бондаренко Инна Борисовна – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Inna B. Bondarenko – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 04.11.2021

Морфологический субстрат и клиническое проявление нейрохирургической патологии

Л.Б. Лихтерман

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

ova@nsi.ru

Аннотация

Проанализированы нередкие диссоциации между морфологическим субстратом и клиническим проявлением патологии. Методы неинвазивной нейровизуализации обусловили возможность прижизненной констатации случайных находок, что привело к развитию нового направления – превентивной нейрохирургии. Представлены систематизация, диагностика и критерии для хирургического лечения случайных находок в нейрохирургии. Подчеркнуто, что если распознавание патологии головного и спинного мозга в доклинический период может быть только картиночным, то решение о тактике ведения и лечения практически здоровых людей обязательно должно быть клинико-философским с учетом последующего качества жизни.

Ключевые слова: превентивная нейрохирургия, нейровизуализация, случайные находки, клиническая философия.

Для цитирования: Лихтерман Л.Б. Морфологический субстрат и клиническое проявление нейрохирургической патологии. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 8: 27–31. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00096

Morphological substrate and clinical manifestations of neurosurgical conditions

Leonid B. Likhterman

Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery, Moscow, Russia

ova@nsi.ru

Abstract

Frequent dissociations between morphological substrate and clinical manifestations of the disorder were analyzed. Noninvasive neuroimaging techniques created the opportunity for the life-time verification of incidental findings, which resulted in development of the new area, preventive neurosurgery. Systematization, diagnosis, and criteria for the surgical treatment of incidental findings in neurosurgery are reported. It had been emphasized that while the brain and spinal cord disorder recognition during the preclinical period can only be accomplished based on imaging data, the decision on the management and treatment strategy in apparently healthy individuals has to be clinical-philosophical, and has to be made in view of the subsequent quality of life.

Key words: preventive neurosurgery, neuroimaging, incidental findings, clinical philosophy.

For citation: Likhterman L.B. Morphological substrate and clinical manifestations of neurosurgical conditions. Clinical review for general practice. 2021; 8: 27–31. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00096

Между морфологическим субстратом болезни и обусловленной им симптоматикой часто отмечается соответствие по их выраженности. Клиническая манифестация служит сигналом о заболевании и необходимости обследования и лечения.

Методы нейровизуализации (компьютерная томография – КТ, магнитно-резонансная томография – МРТ и др.) сделали реальностью обнаружение внутричерепной и внутрипозвоночной патологии вне зависимости от ее клинического проявления. И это коренным образом изменило диагностическую ситуацию и обусловило возникновение нового и активно развивающегося направления – предупредительной или превентивной нейрохирургии [1–3].

Посмертная констатация и удивление прижизненно молчащими находками на секции сменились серьезной рефлексией и необходимостью решения об оперативном или ином лечении практически здорового человека, что может оказаться либо спасительно, либо губительно.

Претерпела эволюцию идеология лечения: **восстановление здоровья** при ургентной и плановой нейрохирургии перешло в **сохранение здоровья** при превентивной нейрохирургии. Это далеко не одно и то же.

Прямого ответа на вопрос, какова истинная частота случайных находок неврологического и нейрохирургического ряда, нет. Однако масштабы проблемы могут быть очерчены уже сегодня. Существует статистика разорвавшихся артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций. Она, в известной мере, приложима к частоте возможного их обнаружения до катастрофы. И, конечно, ясно, что клинически «немые» уродства развития сосудистой системы центральной нервной системы (ЦНС) численно намного превосходят манифестировавшие кровоизлиянием.

Далее, очевидно, что практически любые опухоли головного и спинного мозга проходят клинически латентную стадию, прежде чем они становятся симптомами. Статистика опухолей головного и спинного

мозга известна. Стало быть, эти цифры также можно использовать для ориентации в количестве случайных находок. Приведенного вполне достаточно, чтобы представить истинную – огромную распространенность асимптомной до поры до времени нейрохирургической патологии.

Систематизация и диагностика

Адекватное развитие любого нового направления в нейрохирургии прежде всего нуждается в классификации или хотя бы систематизации предмета своего интереса и действий. Попытаемся систематизировать случайные находки, разделив их на врожденные аномалии развития ЦНС, приобретенную патологию и возрастные изменения.

I. Врожденные аномалии развития ЦНС:

A) Головного мозга:

- 1) агенезия мозолистого тела;
- 2) менингоэнцефалоцеле;
- 3) ликворные кисты (сообщающиеся и несообщающиеся);
- 4) врожденные опухоли (тератомы, нейрофиброматоз, туберозный склероз, ретинобластомы, гамартомы);
- 5) порэнцефалия;
- 6) стеноз водопровода мозга;
- 7) мальформация Киари;
- 8) артериальные аневризмы;
- 9) артерио-венозные мальформации;
- 10) каверномы;
- 11) прочие.

Б) Спинного мозга:

- 1) гидромиелия;
- 2) спинномозговые грыжи;
- 3) ликворные кисты;
- 4) врожденные опухоли;
- 5) артерио-венозные мальформации;
- 6) прочие.

II. Приобретенная патология:

A) Головной мозг:

- 1) опухоли;
- 2) хронические субдуральные гематомы и гигромы;
- 3) посттравматические ликворные кисты;
- 4) локальная атрофия мозга;
- 5) гидроцефалия;
- 6) посттравматические оболочечно-мозговые рубцы;
- 7) паразитарные кисты;
- 8) пустое турецкое седло;
- 9) посттравматические артерио-венозные соустья;
- 10) прочие.

Б) Спинной мозг.

- 1) опухоли;
- 2) гидромиелия;
- 3) посттравматические ликворные кисты;
- 4) посттравматические рубцово-спаечные процессы;
- 5) компрессионные синдромы остеохондроза позвоночника;
- 6) прочие.

III. Возрастные изменения:

- 1) стенозы магистральных сосудов головы и шеи;
- 2) атрофия головного мозга;
- 3) остеохондроз позвоночника;
- 4) прочие.

По определению, распознавание клинически асимптомных находок в нейрохирургии является случайным.

Приведу пример. Однажды ко мне обратилась женщина 36 лет, преподаватель вуза из Санкт-Петербурга. У сестры – однояйцевого близнеца внезапно развилось тяжелое паренхиматозно-субарахноидальное кровоизлияние вследствие, как оказалось, разрыва мешотчатой аневризмы средней мозговой артерии слева. Спасти ее не удалось. Здоровая сестра подумала, что у нее есть то же самое. Действительно, ангиография выявила аневризму на аналогичном сосуде, что и у погибшей сестры. Пациентка настояла на операции, которая прошла успешно.

Критерии для хирургического лечения

Разработка дифференцированных показаний к нейрохирургическому лечению случайных находок является непростой проблемой. Наряду с индивидуальным подходом здесь надо учитывать три главных обстоятельства: 1) характер патологии, 2) вероятность и темп ее проявления в будущем, 3) угрозу осложнений предупредительной операции.

Ситуация усложняется, если среди случайных находок оказываются приобретенные патологические процессы, прежде всего опухоли. Должен решаться вопрос либо о допустимости (в интересах нестрадающего пациента) наблюдения в динамике (как, например, при небольших менингиомах), либо о необходимости планового хирургического лечения (когда очевидна возможность быстрого срыва клинической компенсации).

По данным Центра нейрохирургии, у 17% детей грудного возраста с опухолями головного мозга их клинические проявления отсутствовали [4]. Новообразования были обнаружены благодаря нейросонографии (применяемой в качестве обязательного скрининга). Самое главное – во всех этих наблюдениях операции прошли без осложнений, а катамнез на глубину до 5 лет показал дальнейшее нормальное развитие детей, подвергшихся хирургическому вмешательству в клинически асимптомной стадии опухолей головного мозга.

Непростыми являются решения, когда случайно обнаружена артериальная аневризма головного мозга, церебральная или спинальная артериовенозная мальформация. У человека нет никакой симптоматики, абсолютно полноценная жизнь. Но есть угроза внезапного разрыва с возможностью развития критического состояния. Об этом свидетельствует статистика, обосновывая предупредительные прямые или эндоваскулярные операции. Но очевидно также, что разрыв артериальной аневризмы может не состояться в течение жизни, а операция, сама по себе, тяжелое физическое и психическое испытание, чревата еще осложнениями, пусть и сравнительно редкими.

Осложнение вследствие нейрохирургического вмешательства – это всегда плохо, прежде всего для больного, но также и для врача. Однако есть существенная психологическая разница между осложнением вследствие спасительной плановой или ургентной операции и осложнением вследствие предупредительной операции у клинически здорового человека.

При профилактическом выключении мешотчатых аневризм и артериовенозных мальформаций возможны различные осложнения вплоть до тяжелой инвалидизации. Поэтому идет изучение степени риска разрыва артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций [5–8]. В частности, считается, что при малых размерах мешотчатой аневризмы до 0,5 см риск осложнений предупредительного ее выключения превышает риск спонтанного разрыва; при больших аневризмах мозга предупредительное их эндоваскулярное выключение или клипирование представляется оправданным.

Выжидать или упреждать оперативным вмешательством угрозы выраженного стеноза внутренних сонных артерий (по данным дуплексного сканирования) в условиях его клинической асимптомности и полностью компенсированного мозгового кровообращения?

Допустимым уровнем периоперационного инсульта и летальности при каротидэндартерэктомии в связи с асимптомными стенозами внутренней сонной артерии считается 3% [9]. Сравнивая эти данные с 5% ежегодным риском инсульта при клинически асимптомных стенозах [9], следует всегда адекватно и тщательно взвешивать все за и против. Что же предпочтительнее для нестрадающего человека – пятипроцентный ежегодный риск инсульта без оперативного вмешательства или трехпроцентная угроза того же инсульта или летальности при выполнении каротидэндартерэктомии?

Вопрос остается открытым и требует индивидуального подхода. Иначе, учитывая неуклонное увеличение в популяции пожилых и стариков, подобные операции могут обрести опасную массовость. При этом легкость выявления стенозирующих сосудистых процессов с помощью ультразвуковых методов порой будет блокировать поиск истиной причины заболевания.

Приведу пример опасной фетишизации картинок. У мужчины 70 лет во время лечения в стационаре пневмонии при дуплексном сканировании обнаружили субкритический стеноз левой внутренней сонной артерии, клинически показавшийся асимптомным. Перевели больного в нейрохирургию, где при ясном диагнозе какими-либо другими исследованиями пренебрегли и тут же успешно выполнили каротидную эндартерэктомию.

Между тем у пациента все более четко проявлялись нарушения памяти и неловкость в правой руке. Сделанная спустя 2 мес после операции на шее КТ обнаружила большую внутримозговую опухоль в левой лобной доле. Очевидно, что при, казалось бы, убедительно доказанном асимптомном стенозе каротид всегда необходимо более полное обследование с нейровизуализацией головного мозга.

В чарующей мистерии картинок любое изображение способно обрести свой истинный смысл только на основе клинического мышления, гарантирующего адекватную тактику ведения пациента и действий нейрохирурга.

Если при хронических субдуральных гематомах минимально инвазивное вмешательство (дренирование) гарантирует исцеление больного практически без какого-либо риска, то при опухолях ЦНС ситуация гораздо сложнее и опасней. Ее необходимо рассматривать дифференцированно с учетом локализации и гистобиологических качеств бластоматозного процесса. Решающим фактором в выборе тактики ведения и метода лечения является сохранение качества жизни практически здорового пациента.

В превентивной нейрохирургии спектр врачебных решений исключительно широкий: наблюдение в динамике, варианты облучения, химиотерапия, различные способы хирургии. Подчеркнем, такая тактика ведения пациента, как наблюдение в динамике, становится очень частой и нуждается в разработке своей методологии. С какой частотой (естественно, при отсутствии клинической симптоматики) надо контролировать практически здорового человека, какие исследования включать в спектр обязательных, с какой периодичностью следует проводить МРТ, КТ и другие методы нейровизуализации?

Я наблюдаю в течение многих лет и десятилетий группу пациентов, у которых опухоль головного мозга была выявлена случайно. Не посчитал допустимым подвергать их переживаниям и не исключенному риску осложнений при оперативном удалении. Регулярное наблюдение с нейровизуализацией (обычно 1 раз в год) и с учетом самочувствия и желаний носителя патологии подтвердило эту тактику. Благодаря беседам с врачом, у многих пациентов выработалось доверие и адекватное понимание ситуации без внутренних трат времени и энергии на сомнения и эмоции. Приведу примеры.

У Т., 62 лет, дендролога по специальности, КТ, произведенное по поводу приступа головной боли, выявило 2 небольшие плоскостные менингиомы фалькса в лобной области. Местный нейрохирург предложил их оперативное удаление, упреждая их неизбежный рост с вероятным развитием эпилептических припадков. Пациентка было согласилась с его доводами, однако послушалась совета другого нейрохирурга: «Если делать операцию, то в Москве». Так она попала в Национальный центр нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Мы разобрались в ситуации, успокоили женщину и предложили ежегодные консультации. Ситуация стабильна уже в течение 5 лет. Установившийся порядок устраивает и нас врачей, и пациентку, продолжающую полноценно трудиться.

Подобное отсутствие какой-либо динамики в росте опухолей и появлении клинической симптоматики наблюдается, хотя и намного реже, и при доброкачественных глиомах.

У бизнесмена М., 30 лет, который решил заодно с другом «посмотреть» свой головной мозг, к его удивлению, обнаружили маленькую субэпендимальную опухоль в переднем роге левого бокового желудочка. Обратился к нейрохирургу, посоветовавшему убрать новообразование «пока не поздно». Решил проконсультироваться у московских специалистов. Абсолютно никакой клинической симптоматики не было выявлено. Рекомендовали наблюдение в динамике. Прошло 4 года. Здоровый молодой мужчина; дела идут успешно. Контрольные исследования, включая МРТ с контрастным усилением, не обнаружили оснований для пересмотра избранной тактики.

Принцип *non nocere*, именно он должен определить тактику нейрохирурга.

Заключение

Превентивная нейрохирургия, как и любая иная предупредительная хирургия, должна быть гарантированной. В каждом случае необходимо со стороны нейрохирурга четкое обоснование предложения превентивной операции, а со стороны пациента – столь же четкое понимание ее предупредительной спасительности. Превентивная нейрохирургия должна максимально учитывать особенности психики пациента. Поэтому, наряду с аргументированными нейрохирургическими соображениями, для решения прибегнуть к лечению случайных находок необходимо по-настоящему информированное согласие пациента с полным пониманием и той ответственности по отношению к самому себе, которую он добровольно берет.

Подчеркнем, что превентивной нейрохирургией могут заниматься лишь специалисты высокого уровня – предупредительное лечение не проявляющей себя клинически патологии головного и спинного мозга еще более ответственно, чем хирургия манифестировавшей болезни.

Круг приложения превентивной нейрохирургии неизбежно будет расширяться, благодаря росту количества случайных находок и возможностей их распознавания. В этом также заключается ее опасность – чрезмерная предупредительность болезни чревата неоправданным размахом операций, когда, казалось бы, неизбежный минимальный процент осложнений обретает внушительное выражение в числе случаев, не говоря уже об экономических, технических, организационных, временных и прочих обременениях. Для аналогии можно вспомнить глобальную аппендэктомию в 1920–1930-х годах для тотального предупреждения аппендицита, естественно, не оправдавшую себя и оставленную.

Литература / References

1. Likhberman L, Long D, Likhberman B. *Clinical philosophy of neurosurgery*. Modena (Italy), Athena Srl, 2018. P. 193–203.
2. Steiger H-J. *Preventive neurosurgery: population – wide check-in examiners and correctors of asymptomatic pathologies of the nervous system*. *Acta Neurochirurgica* 2006; 148: 1075–83.
3. Лихтерман Л.Б. *Высокие технологии и клиническое мышление в нейрохирургии и неврологии*. *Нейрохирургия*. 2012; 1: 9–17. [Likhberman L.B. *Vysokie tekhnologii i klinicheskoe myshlenie v neurokhirurgii i neurologii*. *Neirokhirurgiiia*. 2012; 1: 9–17 (in Russian).]

Поэтому превентивная нейрохирургия, востребованная новыми условиями диагностики и лечения, всячески должна избегать печальной участи любого глобального подхода к проблеме. Она остро нуждается в разработке своей особой философии и методологии, которой должны проникнуться нейрохирурги, решившие ею заниматься. Только философское осмысление позволит за картинкой увидеть не больного, а нестрадающего человека, и, по-врачебному представив угрозы его будущему, решить, надо ли ему помогать, когда и как. К нейрохирургическому лечению следует прибегать только тогда, когда есть уверенность, что оно обеспечит лучший исход, чем естественное течение патологии головного и спинного мозга.

Нейрохирург, занимающийся превентивным лечением, не может не быть в известном смысле философом, даже если он этого не осознает. Ему конкретно и осязаемо приходится сталкиваться с такими философскими категориями, как жизнь и смерть, добро и зло. Ибо вторгаясь в патологию мозга, подчеркнем, в доклинический период, он вынужден (и не только профессионально) сомневаться в том, что дадут не больному человеку его действия: обеспечат ли здоровое будущее – добро или сделают страдальцем – зло, активно, хотя и против желания, принесенное нейрохирургом.

Диагноз в превентивной нейрохирургии, в отличие от клинической нейрохирургии, действительно является только картиночным. Но решение о выборе тактики – наблюдение или активное лечение – всегда должно быть клиничко-философским.

Диалектика «действие или бездействие» мучительна для нейрохирурга, поскольку он видит патологический субстрат, сам по себе подлежащий удалению, но соизмеряя, что лучше для человека, часто выбирает бездействие как оптимальный тактический вариант.

С превентивной нейрохирургией складывается ситуация, когда практика давно готова к радикальным воздействиям на случайно обнаруженный патологический субстрат, ибо в хирургическом аспекте подобное уже отработано в плановой нейрохирургии (применительно к той же, но симптомной патологии). Однако философия предупредительного лечения, разработка дифференцированных показаний к нему находятся еще в зачаточном состоянии. «Мы можем, но надо ли?» Именно ответ на этот вопрос сегодня наиболее актуален для нового, масштабного и, безусловно, перспективного направления в нашей дисциплине – предупредительной нейрохирургии.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

4. Матюев К.Б. Опухоли головного мозга у детей грудного возраста. Вопросы нейрохирургии. 2012; 3: 81–90. [Matuev K.B. Opukholi golovnogo mozga u detei grudnogo vozrasta. Voprosy neurokhirurgii. 2012; 3: 81–90 (in Russian).]
5. Элиава Ш.Ш. и др. Принципы выбора метода хирургического лечения больных с бессимптомными аневризмами и аневризмами головного мозга в холодном периоде после спонтанных внутричерепных кровоизлияний. Вопросы нейрохирургии. 2018; 82 (4): 8–14. [Eliava Sh.Sh. et al. Printsipy vybora metoda khirurgicheskogo lecheniia bol'nykh s bessimptomnymi anevrizmami i anevrizmami golovnogo mozga v kholodnom periode posle spontannykh vnutricherepnykh krovoizliianii. Voprosy neurokhirurgii. 2018; 82 (4): 8–14 (in Russian).]
6. Wiebers DO et al. Unruptured intracranial aneurysms; natural history? Clinical outcome and risks of surgical and endovascular therapy. Lancet 2003; 362: 1003–10.
7. Крылов В.В., Элиава Ш.Ш., Яковлев С.Б. и др. Клинические рекомендации по лечению неразорвавшихся бессимптомных аневризм головного мозга. Вопросы нейрохирургии. 2016; 80 (5): 124–35. [Krylov V.V., Eliava Sh.Sh., Iakovlev S.B. et al. Klinicheskie rekomendatsii po lecheniiu nerazorvavshikhsia bessimptomnykh anevrizm golovnogo mozga. Voprosy neurokhirurgii. 2016; 80 (5): 124–35 (in Russian).]
8. Raaymakers TW et al. Mortality and morbidity of surgery for unruptured intracranial aneurysms: a meta-analysis. Stroke 1998; 91: 566–1538.
9. Guidelines for carotid endarterectomy. Circulation. Stroke 1995; 29: 1531–579.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Лихтерман Леонид Болеславович – д-р мед. наук, проф., невролог, гл. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отделения, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: ova@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816
Leonid B. Likhterman – D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery. E-mail: ova@nsi.ru; ORCID: 0000-0002-9948-9816

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.11.2021

Вестибулярные нарушения в пожилом возрасте (обзор конференции)

Редакционный материал

Аннотация

Причины и клинические проявления вестибулопатий у лиц пожилого возраста чрезвычайно разнообразны. Эксперты профессионального информационного ресурса для специалистов в области здравоохранения CON-MED.RU – эксперт в области геронтологии **Элен Араиковна Мхитарян** (кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией нейрогеронтологии и когнитивных нарушений по разделу Наука, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Российский геронтологический научно-клинический центр) и один из наиболее признанных отечественных неврологов – эксперт в области головокружения **Максим Валерьевич Замерград** (доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии РМАНПО) внесли ясность в этот сложный для клинициста вопрос.

Ключевые слова: пресбывестибулопатия, головокружения, падения, пожилой возраст.

Для цитирования: Вестибулярные нарушения в пожилом возрасте (обзор конференции). Клинический разбор в общей медицине. 2021; 8: 32–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00097

Vestibular disorders in elderly people (conference proceedings)

Editorial article

Abstract

The causes and clinical manifestations of vestibulopathies in elderly people are extremely diverse. The experts of CON-MED.RU, the professional information resource for healthcare specialists, the expert on gerontology **Elen A. Mkhitaryan** (PhD, head of the laboratory of neurogeriatrics and cognitive impairment under the Science section, Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Clinical and Research Center of Gerontology), and one of the most recognized Russian neurologists, the expert on vertigo **Maxim V. Zamergrad** (D. Sci. (Med.), professor at the Department of Neurology with the course of reflexology and manual therapy, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education), clarified this issue, which was difficult for clinicians.

Key words: presbystibulopathy, vertigo, falling, old age.

For citation: Vestibular disorders in elderly people (conference proceedings). Clinical review for general practice. 2021; 8: 32–34.

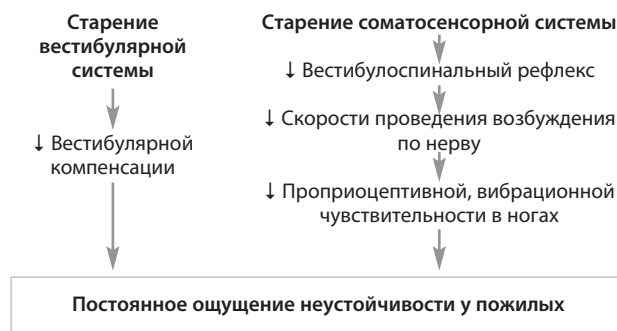
DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00097

Головокружение – это неспецифический симптом, который провоцируют более 80-ти заболеваний и патологических состояний: это и анемия, и инсульт, и ортостатическая гипотония, и гипогликемия, и дефицит витамина B₁₂, и клапанные пороки сердца и пр. По сравнению с молодыми людьми головокружение у пожилых встречается чаще (в возрасте старше 65 лет головокружение испытывают до 30% людей, в возрасте старше 85 лет – до 50%), носит более стойкий характер и имеет мультифокальную природу [1]. Иногда за головокружение пожилые пациенты могут принимать нарушение равновесия. Если говорить о координаторных расстройствах, то нередко встречаются мозжечковая, сенситивная, вестибулярная, лобная атаксии, мультисенсорный дефицит и расстройства на фоне приема лекарственных препаратов. У пациентов с хронической ишемией головного мозга часто встречается лобная апраксия ходьбы: неустойчивость характеризуется трудностями в начале ходьбы, укорочением длины шага, частыми падениями, особенно в начале ходьбы, при поворотах и остановках, шарканьем, нередко напоминающим походку при паркинсонизме. Однако в отличие от болезни Паркинсона, в клинической картине отсутствует гипомимия, гипокинезия в руках, тремор. Двигательные нарушения при хронической цереброваскулярной недостаточности нередко называют «паркинсонизмом нижней части тела».

Немало лекарств, которые принимаю пожилые, вызывают головокружение – это некоторые гипотензивные, антиаритмические, противосудорожные, антигистаминные, антихолинэргические препараты, антидепрессанты,

Рис. Мультисенсорный дефицит.

Fig. Multisensory deficit.



анксиолитики, антибиотики, антипсихотики, бензодиазепины, нестероидные противовоспалительные препараты, снотворные. Большое значение имеет общее количество принимаемых медикаментов, их дозировки и лекарственное взаимодействие.

Пожилым возрастом характеризуется мультисенсорным дефицитом. С возрастом система, определяющая правильную координацию, подвергается процессам старения, происходят определенные изменения (см. рисунок), что обуславливает постоянное ощущение неустойчивости у пожилых.

Поставить диагноз и установить причину жалоб на неустойчивость, расстройство походки и равновесия, падения и головокружения у пожилого человека бывает чрезвычайно сложно. В качестве примера профессор привел клинический случай пациента Л., 84 лет, который жало-

вался на медленно нарастающее головокружение в виде неустойчивости, возникающей при ходьбе и стоя, исчезающей сидя и лежа (болен последние 2–3 года), несколько беспричинных падений за последние полгода. В анамнезе: артериальная гипертензия, полностью компенсированная приемом гипотензивных препаратов. Магнитно-резонансная томография головного мозга: небольшой лейкоареоз, легкие признаки гидроцефалии без увеличения желудочков мозга. В неврологическом статусе когнитивных нарушений не выявлено. Черепно-мозговые нервы интактны. Пресбиакюзис. Проводниковых нарушений не выявлено. Снижены ахилловы рефлексy. Тест Тевенара отрицательный. Лечащие врачи предположили вестибулярные причины нарушения равновесия.

Известно, что доля пожилого населения увеличивается [2], поэтому пациенты, страдающие пресбиопией, пресбиакюзисом, пресбивестибулопатией, встречаются все чаще в практике клинициста. Проблемы двусторонней вестибулярной периферической дисфункции у пожилых людей обсуждается достаточно давно, тем не менее диагностические критерии пресбивестибулопатии были опубликованы всего пару лет назад. Говорить о ней можно в том случае, если у больного старше 60 лет имеет место хронический (продолжающийся не менее 3 мес) вестибулярный синдром, включающий по меньшей мере 2 из следующих симптомов: неустойчивость, нарушение ходьбы, хроническое головокружение, повторяющиеся падения [3]. Умеренная двусторонняя периферическая вестибулярная гипорефлексия должна быть подтверждена инструментальным исследованием. Так, битермальная калорическая проба является «золотым стандартом» оценки функции вестибулярной системы; также используется видеоимпульсный тест, выражающий функцию вестибулярного рецептора в цифровых значениях, и вращательный тест.

Пресбивестибулопатия, причиной которой могут стать травмы, инфекционные заболевания, васкулопатия, воспалительные явления, встречается у 50% пациентов старше 60 лет [4]. Прием некоторых лекарственных средств (некоторых аминогликозидов, препаратов для химиотерапии, диуретиков, салицилатов) также может вызвать ототоксические нежелательные реакции.

Как клиницисту заподозрить двустороннюю вестибулярную дисфункцию у пожилого человека? Клинические признаки таковы: жалобы на хроническое головокружение, которое появляется только во время ходьбы и стоя; отсутствие координаторных нарушений в руках,

расстройств чувствительности; отсутствие изменений в неврологическом статусе (за исключением проб на устойчивость); снижение зрения во время ходьбы, в транспорте; усиление неустойчивости и ухудшение зрения при движениях головой; уменьшение неустойчивости при быстрой ходьбе; зрительная зависимость. Также для пресбивестибулопатии характерны тошнота, боль в шее, головная боль, ушной шум, утомляемость, тревога и депрессия [5].

Клиническая диагностика болезни основывается на пробе Ромберга, тесте на динамическую остроту зрения, тесте Хальмаги (исследование горизонтального вестибулоокулярного рефлекса). Объективизировать неустойчивость поможет проба Ромберга, усложненная и простая, с закрытыми и открытыми глазами. Проба на динамическую остроту зрения проводится в покое и при покачивании или встряхивании головы, после которого здоровый человек видит на 2 строчки таблицы Сивцева (для проверки остроты зрения) меньше, в то время как для больного с двусторонней вестибулопатией эта разница более значительна (4–6 строчек).

Периферические вестибулярные расстройства могут приводить к когнитивным нарушениям. Результаты клинического исследования показали, что двусторонняя вестибулопатия сопровождается уменьшением объема гиппокампа в среднем на 16,9%, что коррелирует с нарушением пространственной ориентации и навигации. У пациентов с болезнью Альцгеймера периферические вестибулярные расстройства усугубляют пространственные нарушения [6]. В целом, когнитивные нарушения при пресбивестибулопатии не ограничиваются расстройствами пространственной памяти, а проявляются также расстройствами «многозадачности» (например, невозможностью читать вывески во время разговора или думать во время ходьбы), снижением концентрации внимания, забывчивостью [5].

Дифференциальная диагностика пресбивестибулопатии непроста, поскольку существует немало состояний, приводящих к расстройствам равновесия (см. таблицу), тем более у пожилых людей. Одно из трех обязательных инструментальных исследований, проводимых для объективной оценки функции вестибулярной системы, может выявить более выраженное нарушение вестибулоокулярного рефлекса (ВОР) при двусторонней вестибулопатии. Проба Хальмаги поможет провести дифференциальную диагностику с односторонней вестибулопатией. Функциональное головокружение, нередко встречаю-

Дифференциальная диагностика пресбивестибулопатии <i>Differential diagnosis of presbyvestibulopathy</i>	
Заболевание или состояние	Дифференциально-диагностический признак
Двусторонняя вестибулопатия	Более выраженное нарушение ВОР
Односторонняя вестибулопатия	Результаты клинических и инструментальных тестов
Персистирующее постуральное перцептивное головокружение	Отсутствие вестибулярной гипорефлексии по данным инструментальных методов исследования
Ортостатическое головокружение	Ортостатическая проба
Сенситивная атаксия	Расстройства проприоцептивной чувствительности
Мозжечковая атаксия	Изменения в неврологическом статусе
Нейродегенеративные изменения	Когнитивные нарушения
Прием лекарственных средств с вестибулолитической активностью	Анамнез

щея у пожилых, поставить весьма затруднительно, поскольку органические изменения в этом возрасте встречаются повсеместно. При персистирующем постуральном перцептивном головокружении, по данным инструментальных методов исследования, вестибулярная гипорефлексия отсутствует.

Еще одной актуальной проблемой пожилого возраста становятся падения. К факторам риска относят двустороннюю периферическую вестибулопатию, хроническую одностороннюю вестибулопатию в сочетании с коморбидными расстройствами, нарушающими постуральные рефлексы (болезнь Паркинсона, дисциркуляторная энцефалопатия с формированием лобной дисбазии и проч.), внезапно возникающую периферическую вестибулярную дисфункцию (отолитовая или доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение), центральные вестибулярные расстройства. У пациентов с пресби-вестибулопатией (50% пациентов старше 60 лет) риск падений в 2 раза выше, чем в популяции, а предвестниками падений становятся большая вариабельность шага во всех направлениях и сопутствующие проприоцептивные нарушения.

Эффект от терапии пресби-вестибулопатии может проявиться в течение нескольких месяцев, и к этому стоит подготовить больного. Несомненно, нужно проводить вестибулярную реабилитацию и использовать стимуляторы вестибулярной компенсации, например, такие как Бетасерк®. В качестве реабилитации проводят тренировку равновесия, вестибулокулярного рефлекса для стимуляции центральной вестибулярной компенсации (больной фиксирует взор в одной точке и поворачивает голову из стороны в сторону в горизонтальной, вертикальной и даже диагональной плоскостях) и упражнения на замещение вестибулокулярного рефлекса саккадами (больной последовательно переводит глаза и голову между двумя мишенями). Упражнения должны назначаться как можно раньше и быть разнообразными. Важно помнить,

что вестибулярная компенсация замедляется при когнитивных нарушениях, полинейропатии, сопутствующих аффективных нарушениях, и улучшается при высокой мотивации пациента, а также в сочетании с приемом препарата Бетасерк® в суточной дозировке 48 мг [7]. Это показали и клинические исследования у пациентов с односторонней периферической вестибулярной арефлексией: сочетание гимнастики с назначением Бетасерка привело к трехкратному увеличению скорости восстановления вестибулярной функции. В случае двусторонней вестибулопатии препарат используется длительно (несколько месяцев) в комплексе с вестибулярной реабилитацией, поэтому можно назначать пролонгированную форму Бетасерк® Лонг 48 мг. В этой форме препарата Бетасерк® суточная доза содержится в одной таблетке и принимается 1 раз в сутки. Таблетка Бетасерк® Лонг имеет 2 слоя с последовательным высвобождением, что обеспечивает эффективный уровень действующего вещества в течение всего дня. Кроме того, Бетасерк® Лонг характеризуется меньшим числом нежелательных явлений при эквивалентной терапевтической эффективности.

Наряду с симптоматическим лечением вестибулярного головокружения (вертиго) различного генеза к числу показаний активных веществ препарата Бетасерк® Лонг относится болезнь Меньера [8]. Препарат не влияет на уровень артериального давления, не вызывает привыкания [9]. Бетасерк® не обладает седативным эффектом [9, 10], не препятствует, но и наоборот способствует, ускоряет вестибулярную компенсацию, что особенно важно в хронических случаях головокружения [11].

Существующие системы биологической обратной связи (вибро-тактильный пояс) позволяют сформировать дополнительный сенсорный канал, информирующий пациента о смещении центра тяжести тела. При грубой двусторонней вестибулярной дисфункции в случае неэффективности медикаментозной и реабилитационной терапии используются вестибулярные имплантаты.

Статья поступила в редакцию / The article received: 18.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021

Литература / References

1. Davis LE. Dizziness in Elderly Men. *JAGS* 1994; 42: 1184–8.
2. United Nations. Department of Economic and Social Affairs, Population Division. 2017
3. Agrawal Y, Van De Berg R, Wuyts F et al. Presbyvestibulopathy: diagnostic criteria Consensus document of the classification committee of the Bárány Society. *J Vestib Res* 2019; 29: 161–70. DOI: 10.3233/VES-190672
4. Agrawal Y, Zuniga MG, Davalos-Bichara M et al. Decline in semicircular canal and otolith function with age. *Otol Neurotol* 2012; 33 (5): 832–9. DOI: 10.1097/MAO.0b013e3182545061
5. Lucieer FMP, Van Hecke R, van Stiphout L et al. Bilateral vestibulopathy: beyond imbalance and oscillopsia. *J Neurol* 2020; 267: 241–55. DOI: 10.1007/s00415-020-10243-5
6. Wei EX, Oh ES, Harun A et al. Vestibular Loss Predicts Poorer Spatial Cognition in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis* 2018; 61 (3): 995–1003. DOI: 10.3233/JAD-170751. PMID: 29254098
7. Lacour M, Bernard-Demanze L. Interaction between Vestibular Compensation Mechanisms and Vestibular Rehabilitation Therapy: 10 Recommendations for Optimal Functional Recovery. *Front Neurol* 2015; 5: 285. DOI: 10.3389/fneur.2014.00285
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Бетасерк® Лонг, таблетки с модифицированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой, 48 мг, от 11.08.2021. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Betaserk® Long, tabletki s modifitsirovannym vysvobozhdeniem, pokrytye plenochnoi obolochkoi, 48 mg, ot 11.08.2021 (in Russian).]
9. Теплова Н.В. Возможности применения препарата Бетасерк в клинической практике. *РМЖ*; 2006; 10: 774. [Teplova N.V. Vozmozhnosti primeniia preparata Betaserk v klinicheskoi praktike. *RMZh*; 2006; 10: 774 (in Russian)]
10. Petrova D, Sachanska T, Datcov E. Investigation of Betaserk in auditory and vestibular disturbances. *Int Tinnitus J* 2004; 10 (2): 177–82.
11. Redon C, Lopez C, Bernard-Demanze L et al. Betahistine Treatment Improves the Recovery of Static Symptoms in Patients With Unilateral Vestibular Loss. *J Clin Pharmacol* 2011; 51 (4): 538–48.



Полная видеозапись вебинара «Головокружения и нарушения равновесия» доступна на портале CON-MED.RU

Управление рисками микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета: значимость самоконтроля гликемии

О.А. Полякова, Д.Г. Гусенбекова, О.Д. Остроумова

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

Аннотация

Согласно прогнозам, по мере роста встречаемости ожирения, нездорового образа жизни и старения населения глобальная распространенность сахарного диабета (СД) резко возрастет в ближайшие десятилетия. Значительная часть бремени диабета связана с развитием микро- и макрососудистых осложнений, которые являются причиной ухудшения качества жизни, инвалидности и преждевременной смерти пациентов с СД. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой основную причину смерти пациентов с СД, особенно с СД 2-го типа. Риск ССЗ у больных СД в 2–4 раза выше, чем у лиц без диабета, и этот риск возрастает с ухудшением гликемического контроля. Такие нарушения гликемического профиля, как гипергликемия, гипогликемия и высокая вариабельность гликемии, отрицательно сказываются на прогнозе пациентов с диабетом. Эффективным инструментом по управлению СД является самоконтроль уровня глюкозы в крови, который позволяет не только достичь целевого уровня гликированного гемоглобина и свести к минимуму вариабельность гликемии, но и прогнозировать риск тяжелой гипогликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, микро- и макрососудистые осложнения, гипогликемия, гипергликемия, вариабельность гликемии, самоконтроль гликемии.

Для цитирования: Полякова О.А., Гусенбекова Д.Г., Остроумова О.Д. Управление рисками микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета: значимость самоконтроля гликемии. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 8: 36–41.

DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00098

Risk management of micro- and macrovascular complications of diabetes mellitus: the importance of glycemic self-control

Olga A. Polyakova, Dinara G. Gusenbekova, Olga D. Ostroumova

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

Abstract

As the incidence of obesity, unhealthy lifestyles and an aging population increases, the global prevalence of diabetes mellitus (DM) is projected to rise sharply in the coming decades. A significant part of the burden of DM is associated with the development of micro- and macrovascular complications, which are the cause of a deterioration in the quality of life, disability and premature death of patients with DM. Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of death in patients with DM, especially those with type 2 DM. The risk of CVD in people with DM is 2–4 times higher than in people without DM, and this risk increases with the deterioration of glycemic control. Disorders of the glycemic profile such as hyperglycemia, hypoglycemia and high variability of glycemia negatively affect the prognosis of patients with DM. Self-monitoring of blood glucose is an effective tool for managing DM, which allows not only achieving the target level of glycosylated hemoglobin and minimizing glycemic variability, but predicting the risk of severe hypoglycemia.

Key words: diabetes mellitus, micro- and macrovascular complications, hypoglycemia, hyperglycemia, glycemic variability, glycemic self-control.

For citation: Polyakova O.A., Gusenbekova D.M., Ostroumova O.D. Risk management of micro- and macrovascular complications of diabetes mellitus: the importance of glycemic self-control. Clinical review for general practice. 2021; 8: 36–41. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00098

Сахарный диабет (СД) является хроническим прогрессирующим заболеванием, представляющим одну из самых серьезных проблем общественного здравоохранения во всем мире. Распространенность СД быстро растет, и по оценкам Международной федерации диабета, к 2045 г. от этой болезни пострадают около 784 млн человек [1]. В Российской Федерации, по данным Росстата, заболеваемость СД за 2017–2018 гг. увеличилась с 247,6 до 251,7 на 100 тыс. человек [2], при этом, согласно регистру больных СД, прирост числа пациентов с СД за 18 лет (2000–2018 гг.) составил около 2,5 млн человек [3]. Наиболее распространенным типом диабета, на который приходится

более 90% от всех случаев СД (в РФ – 92%), является СД 2-го типа (СД 2) [3].

Старение населения, глобальный рост нездорового образа жизни и ожирения среди взрослых и детей могут отчасти объяснить пандемию СД, кроме того, улучшение выявления и стратегии ведения пациентов с диабетом увеличивает продолжительность жизни, что также косвенно способствует расширению данной популяции больных [4]. Вместе с тем значительная часть бремени диабета связана с развитием таких микро- и макрососудистых осложнений, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий, инсульт, диабетиче-

Микро- и макрососудистые осложнения СД: распространенность, значение и гендерные различия (адаптировано из [11]).
Microvascular and macrovascular complications of diabetes mellitus: prevalence, significance and gender-based differences (adapted from [11]).

ИБС

Распространенность: 14–21%

- Наиболее частый случай ССЗ, имеющий самый высокий риск летального исхода
- Риск смерти от ИБС выше у женщин, чем у мужчин
 ОР, 95% ДИ 1,81(1,27–2,59) против 1,48 (1,10–1,99)

Сердечная недостаточность

Распространенность: 19–26%

- Второе по распространенности начальное проявление ССЗ при СД 2
- Риск развития сердечной недостаточности увеличивается до 2 раз у мужчин и до 5 раз у женщин

Заболевания периферических артерий

Распространенность: 16–29%

- Наиболее частое начальное проявление ССЗ при СД 2
- Частота встречаемости в 1,8 раза выше у женщин, чем у мужчин

Инсульт

Распространенность: 8–12%

- Вторая по частоте причина смерти после ССЗ у пациентов с СД 2
- Частота встречаемости у мужчин и женщин существенно не различается

Диабетическая ретинопатия

Распространенность: 34%

- Наиболее частое микрососудистое осложнение СД, составляющее около 2,6% от всех причин развития слепоты в мире
- Частота встречаемости выше при СД 1, чем при СД 2 (77,3% против 25,2%)

Диабетическая нефропатия

Распространенность: 29–61%

- Ведущая причина терминальной стадии почечной недостаточности у взрослого населения во всем мире
- Женский пол – фактор риска нефропатии при СД 2

Диабетическая нейропатия (кардиальная вегетативная нейропатия)

Распространенность: 31–73% при СД 2

- Различия по частоте встречаемости между мужчинами и женщинами отсутствуют

ская ретинопатия, нефропатия и нейропатия, в частности кардиальная вегетативная нейропатия (см. рисунок). По данным проспективных клинических исследований, у пациентов с СД 2 риск развития ИБС, инфаркта миокарда и инсульта в 2–4, 6–10 и 4–7 раз выше соответственно, чем у пациентов без диабета, что свидетельствует о том, что СД 2 является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5, 6]. При этом ССЗ представляют собой основную причину смертности пациентов с СД 2 [7], у которых они возникают примерно на 15 лет раньше, чем у лиц без диабета [8]. В систематическом обзоре 57 клинических исследований, включающих более 4,5 млн пациентов с СД 2, установлено, что смертность от ССЗ составляет 50,3% [95% доверительный интервал (ДИ) 37,0–63,7%] от всех причин летального исхода в данной категории пациентов [9]. При этом стоит отметить, что больные СД без ИБС имеют такой же сердечно-сосудистый риск, как и пациенты с перенесенным инфарктом миокарда [6]. Кроме того, существуют гендерные различия во влиянии СД на уровень смертности от ССЗ, что требует индивидуального подхода к профилактическим, диагностическим и лечебным мероприятиям: у лиц мужского и женского пола с СД смертность от ССЗ в 1–3 и 2–5 раза выше соответственно, чем у лиц того же пола без СД [10].

Для предотвращения развития сосудистых осложнений и улучшения прогноза и качества жизни пациентов с СД необходимо лучше понимать патофизиологические процессы, лежащие в основе взаимосвязи диабета, ССЗ и цереброваскулярных заболеваний, поскольку ранние стадии данных патологических состояний могут присутствовать еще до постановки диагноза СД или быть связаны с предиабетом [12]. Одним из ос-

новополагающих механизмов при этом являются изменения гликемического профиля, характеризующиеся как дисгликемия.

Ранее, по данным метаанализа 102 проспективных исследований, сообщалось, что уровень глюкозы в плазме крови натощак линейно и значимо связан с риском ССЗ при всех концентрациях, в том числе ниже порогового значения для диабета, а увеличение гликемии, начиная с 5,6 ммоль/л, отрицательно влияет на прогноз [13]. В международном проспективном когортном исследовании «Epidemiologic study of screens for Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication» (EpiDREAM) [14], включающем 18 990 человек, ученые пришли к выводу, что риск ССЗ прогрессивно увеличивается среди лиц с нормогликемией (n=8000), с нарушением глюкозы натощак или нарушением толерантности к глюкозе (n=8427) и у пациентов с впервые выявленным СД 2 (n=2563): увеличение глюкозы плазмы крови натощак на 1 ммоль/л связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий или смерти на 17%. Кроме того, дисгликемия является сильным фактором риска и в такой группе пациентов, имеющих более низкий абсолютный риск ССЗ, как молодые и некурящие [13]. В целом, эти данные предполагают, что подходы к коррекции дисгликемии, как постоянному фактору риска, как в случае уровня холестерина или артериального давления, может представлять более эффективную превентивную меру для снижения сердечно-сосудистого риска, нежели сосредоточение только на пороговых значениях. В связи с этим, такие характеристики гликемического профиля, как гипергликемия, гипогликемия и вариабельность гликемии, имеют особое значение в улучшении понимания патофизиологии ССЗ при СД.

Гипергликемия

Роль гипергликемии в патогенезе сосудистых осложнений СД обусловлена ее прямым влиянием на функцию эндотелия, а также индукцию и прогрессирование атеросклероза, реализующимся за счет увеличения выработки активных форм кислорода (АФК), провоцирующих воспалительные процессы в эндотелии и инактивирующих эндотелиальный релаксирующий фактор – оксид азота [15, 16]. С другой стороны, АФК вызывают активацию протеинкиназы С, что также способствует развитию ССЗ. Выступая в качестве ферментного комплекса, протеинкиназа С оказывает влияние через сигнальные пути на рост и запрограммированную гибель сосудистых клеток, проницаемость стенки сосудов и продукцию цитокинов, приводя к изменениям сосудистого гомеостаза и предрасположенности к сосудистым осложнениям [17]. При этом протеинкиназа С также индуцирует выработку АФК в сосудистых клетках, поддерживая порочный круг [17]. Кроме того, хроническая гипергликемия приводит к сердечно-сосудистому повреждению за счет активации и других биохимических путей, таких как повышение активности гексозаминового пути и образования конечных продуктов гликирования, сопровождающихся увеличением экспрессии их рецепторов и активирующих лигандов [16].

Обширные эпидемиологические данные подтверждают патофизиологическую роль гипергликемии в развитии сосудистых осложнений СД [18]. Метаанализ 26 проспективных исследований показал, что каждое 1% увеличение уровня гликированного гемоглобина у пациентов с СД 2 связано с увеличением риска ССЗ, ИБС, инсульта и заболеваний периферических артерий на 17%, 15%, 11% и 29% соответственно [19]. В другом исследовании с участием 16 492 пациентов с СД 2 и установленным ССЗ или множественными сердечно-сосудистыми факторами риска установлено, что уровень гликированного гемоглобина $\geq 7\%$ ассоциирован с повышением риска макрососудистых событий на 35% [20]. Вместе с тем известно, что гипергликемия является основным фактором риска микрососудистых осложнений, таких как диабетическая ретинопатия, нефропатия и невропатия [21], однако ее роль в развитии макрососудистых заболеваний до сих пор еще обсуждается. В целом опубликованные данные свидетельствуют о том, что интенсивное лечение гипергликемии может привести к положительному результату по снижению риска развития ССЗ, если оно начато на ранней стадии у пациентов с короткой продолжительностью диабета, и сопровождается коррекцией других, связанных с диабетом патологических состояний, таких как ожирение, артериальная гипертензия и дислипидемия.

Гипогликемия

Гипогликемия вызывает снижение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, увеличение секреции глюкагона α -клетками поджелудочной железы и глюкостероидов, а также усиление симпато-

адреналовой реакции с резким повышением уровня катехоламинов в крови, увеличивающих сердечный выброс, сократимость миокарда и нагрузку на миокард [22]. Помимо этих классических ответов, существует несколько косвенных изменений, провоцируемых гипогликемией, которые влияют на функцию эндотелия, высвобождение провоспалительных цитокинов, коагуляцию и фибринолиз.

Выраженный симпатoadреналовый ответ может вызывать ишемию миокарда у пациентов с СД и ИБС, поскольку из-за повышенной жесткости сосудистой стенки вследствие атеросклеротического процесса и эндотелиальной дисфункции, отсутствует должное расширение сосудов, не позволяющее удовлетворить повышенную потребность миокарда в кислороде [22]. Кроме того, имеются сведения, что данный патофизиологический механизм, возникающий при гипогликемии, оказывает влияние и на электрическую стабильность сердца, характеризующуюся значительным удлинением скорректированного интервала QTc у пациентов с наличием и отсутствием СД, повышающим риск развития желудочковой тахикардии и внезапной смерти, а также укорочением интервала PQ и развитием умеренной депрессии сегмента ST [23–25]. Также в ряде исследований показано, что во время гипогликемии, гиперинсулинемия и повышенная секреция катехоламинов может приводить к снижению уровня калия, тем самым усиливая нарушение процессов реполяризации сердечной мышцы [25].

Особый интерес представляет ассоциация гипогликемии с цереброваскулярными заболеваниями. Так, в исследовании, посвященном анализу магнитно-резонансной томографии головного мозга пациентов с СД 1, установлено, что поражения головного мозга встречались чаще у больных, у которых в анамнезе повторялись эпизоды гипогликемии (от 5 и более) [26]. В другой научной работе было показано, что у пожилых людей с СД 2 между количеством эпизодов гипогликемии и риском развития деменции существует статистически значимая связь [27]. С другой стороны, по результатам исследования «the Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicron modified release Controlled Evaluation trial» (ADVANCE), снижение когнитивных функций также может привести к повышенному риску гипогликемии, развитию сердечно-сосудистых событий и смертности [28].

В недавнем исследовании, проведенном J.S. Yun и соавт. [29], включающем более 1,5 млн пациентов с СД 2 (средняя продолжительность наблюдения 5,7 года), было установлено, что по сравнению с пациентами без эпизодов гипогликемии, пациенты с тремя или более эпизодами гипогликемии имели выше риск развития инфаркта миокарда в 2,99 раза, инсульта – в 3,74 раза, сердечной недостаточности – в 5,31 раза, смертности от всех причин – в 7,37 раза. При этом авторы отмечают, что эти результаты были стабильны и не зависели от количества факторов риска ССЗ. То есть можно сделать вывод, что гипогликемия является независимым фак-

тором риска ССЗ и смертности от всех причин у пациентов с СД 2.

Таким образом, гипогликемия способна оказывать большее влияние на риск сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и развитие макрососудистых осложнений, нежели гипергликемия. Однако между ними существует тесная патофизиологическая связь, поскольку механизмы, запускающие окислительный стресс, активацию воспалительных сигнальных путей и развитие митохондриальной дисфункции, способной приводить к гибели клеток, представляют собой общие пути развития как микро-, так и макрососудистых осложнений [18, 30].

Вариабельность гликемии

Вариабельность гликемии – это колебания уровня глюкозы крови, происходящие в течение дня, включая эпизоды гипогликемии и постпрандиальной гипергликемии. В последнее время важность учета вариабельности гликемии при оптимизации схем лечения пациентов с СД вызывает все больший интерес в клинической практике, так как растет число доказательств того, что вариабельность гликемии связана со снижением качества жизни пациентов с СД 2 и повышенным риском гипогликемии, ССЗ и смертностью [31].

Несмотря на то что лежащие в основе механизмы до конца не изучены, все же имеются доказательства того, что суточные колебания глюкозы в крови ассоциированы с эндотелиальной дисфункцией, окислительным стрессом и воспалением, т.е. с факторами сосудистого повреждения и атеросклероза [32]. Кроме того, в ряде работ было показано, что высокая вариабельность гликемии увеличивает риск периферической и кардиальной вегетативной нейропатии, что также значимо ухудшает прогноз у пациентов с СД [33].

В связи с этим «правильный» контроль и основанная на нем тактика ведения пациентов с СД имеют решающее значение в снижении рисков развития микро- и макрососудистых осложнений.

Самоконтроль гликемии – выбор глюкометра

Крупные клинические испытания показали, что достижение эффективного гликемического и метаболического контроля у пациентов с СД снижает частоту развития сосудистых осложнений и улучшает прогноз и качество жизни [34]. Принимая это во внимание, самоконтроль уровня глюкозы в крови (СКГ) является важным инструментом для лечения диабета, способствующим оценке эффективности гликемического контроля, что, в свою очередь, позволяет вносить соответствующие коррективы в управление заболеванием [35, 36]. Российская ассоциация эндокринологов [37], Американская диабетическая ассоциация [38], Европейское кардиологическое общество и Европейское общество по изучению СД [39] поддерживают СКГ у пациентов с СД 1 и СД 2, поскольку этот метод контроля позволяет достичь целевого уровня гликированного гемоглобина и свести к минимуму вариабельность глике-

мии, а также помогает прогнозировать риск тяжелой гипогликемии.

Важным аспектом СКГ является выбор глюкометра, при котором следует уделять особое внимание характеристикам прибора. Согласно критериям Международной организации по стандартизации ISO («Системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга уровня глюкозы в крови для самоконтроля при лечении сахарного диабета»), глюкометр должен соответствовать стандартам точности измерений. Однако не все приборы данного типа обладают доказанной точностью измерений, подтвержденной как в лабораторных, так и в клинических условиях, что может привести к неадекватному управлению СД и развитию гипогликемических и гипергликемических состояний.

Одним из современных глюкометров, подтвердивших свою аналитическую и клиническую точность, а также простоту использования у пациентов с СД, является глюкометр Contour Plus One (Контур Плюс Уан), Ascensia Diabetes Care. Так, по данным T.S. Bailey и соавт. [40], в лабораторном исследовании 99% результатов, определяемых глюкометром Contour Plus One, соответствовали критериям точности ISO 15197:2013 (раздел 6.3), а в клиническом исследовании 99,2% образцов капиллярной крови, полученной из подушечки пальца или ладони, и 100% образцов венозной крови соответствовали критериям точности ISO 15197:2013 (раздел 8). При этом точность была одинаковой, использовалась ли эта система мониторинга гликемии пациентами, которые никогда раньше не пользовались глюкометром Contour Plus One, или исследовательским персоналом.

Высокая точность измерений глюкозы крови глюкометром Contour Plus One обусловлена особенностями методики определения гликемии, заключающимися в применении современной мультимпульсной технологии. Также важным преимуществом глюкометра Contour Plus One является возможность повторного измерения уровня гликемии при использовании той же тест-полоски, если первого образца крови было недостаточно (технология «Второй шанс»). При этом время для дополнительного нанесения крови увеличено до 1 мин.

Использование глюкометра Contour Plus One повышает не только приверженность пациентов к СКГ из-за удобства использования, но и улучшает управление диабетом, поскольку, с одной стороны, наличие такой функции, как «Умная подсветка», обеспечивает понятную и мгновенную обратную связь, а с другой – возможность синхронизации с мобильным приложением Contour™ Diabetes (Контур Диабитис) позволяет анализировать показатели глюкозы при различных жизненных ситуациях, учитывая приемы пищи, применение лекарственных препаратов и их дозы, физическую активность, а также динамику показателей гликемии на протяжении 7, 14, 30 и 90 дней.

Заключение

Самоконтроль гликемии с применением современных моделей глюкометров позволит повысить эффективность проводимой терапии, улучшить управление СД, а также снизить риски развития микро- и макросо-

судистых осложнений СД и смертности в данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas. 10th edition. 2021.* Accessed November 10, 2021. <https://diabetesatlas.org/>
- Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник. М.: Росстат, 2019. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf> [Healthcare in Russia. 2019: Statistical collection/Rosstat. Moscow, 2019. Accessed November 1, 2021. <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf> (in Russian).]
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Вихулова О.К. и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. Сахарный диабет. 2019; 22 (2S): 4–61. DOI: 10.14341/DM12208 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. Diabetes mellitus. 2019; 22 (2S): 4–61. DOI: 10.14341/DM12208 (in Russian).]
- Van Dieren S, Beulens JW, van der Schouw YT et al. The global burden of diabetes and its complications: an emerging pandemic. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17 (Suppl. 1): S3-S8. DOI: 10.1097/01.hjr.0000368191.86614.5a
- Kengne AP, Patel A, Marre M et al. Contemporary model for cardiovascular risk prediction in people with type 2 diabetes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011; 18 (3): 393–8. DOI: 10.1177/1741826710394270
- De Rosa S, Arcidiacono B, Chiefari E et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 2. DOI: 10.3389/fendo.2018.00002
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016; 133 (24): 2459–502. DOI: 10.1161/circulationaha.116.022194
- Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368 (9529): 29–36. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68967-8
- Einerson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17 (1): 83. DOI: 10.1186/s12933-018-0728-6
- Ballotari P, Ranieri SC, Luberto F et al. Sex differences in cardiovascular mortality in diabetics and nondiabetic subjects: a population-based study (Italy). *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 914057. DOI:10.1155/2015/914057
- Dal Canto E, Ceriello A, Rydén L et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26 (Suppl. 2): 25–32. DOI: 10.1177/2047487319878371
- Huang D, Refaat M, Mohammedi K et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 7839101. DOI:10.1155/2017/7839101
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375 (9733): 2215–22. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9
- Anand SS, Dagenais GR, Mohan V et al. Glucose levels are associated with cardiovascular disease and death in an international cohort of normal glycaemic and dysglycaemic men and women: the EpiDREAM cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2012; 19 (4): 755–64. DOI: 10.1177/1741826711409327
- Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013; 34 (31): 2436–43. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi149
- Huang D, Refaat M, Mohammedi K et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 7839101. DOI:10.1155/2017/7839101
- Geraldes P, King GL. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circ Res* 2010; 106 (8): 1319–31. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.110.217117
- Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus: Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016; 133 (24): 2459–502. DOI: 10.1161/circulationaha.116.022194
- Zhang Y, Hu G, Yuan Z, Chen L. Glycosylated hemoglobin in relationship to cardiovascular outcomes and death in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7 (8): e42551. DOI: 10.1371/journal.pone.0042551
- Cavender MA, Scirica BM, Raz I et al. Cardiovascular Outcomes of Patients in SAVOR-TIMI 53 by Baseline Hemoglobin A1c. *Am J Med* 2016; 129 (3): 340.e1-340.e3408. DOI: 10.1016/j.amjmed.2015.09.022
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321 (7258): 405–12. DOI:10.1136/bmj.321.7258.405
- Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33 (6):1389–94. DOI: 10.2337/dco9-2082
- Laitinen T, Lyyra-Laitinen T, Huopio H et al. Electrocardiographic alterations during hyperinsulinemic hypoglycemia in healthy subjects. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2008; 13 (2): 97–105. DOI:10.1111/j.1542-474X.2008.00208.x
- Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes – the 'dead in bed' syndrome revisited. *Diabetologia* 2009; 52 (1): 42–5. DOI: 10.1007/s00125-008-1177-7
- Robinson RT, Harris ND, Ireland RH et al. Mechanisms of abnormal cardiac repolarization during insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2003; 52 (6): 1469–74. DOI: 10.2337/diabetes.52.6.1469
- Perros P, Deary IJ, Sellar RJ et al. Brain abnormalities demonstrated by magnetic resonance imaging in adult IDDM patients with and without a history of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 1997; 20 (6): 1013–8. DOI: 10.2337/diacare.20.6.1013
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301 (15): 1565–72. DOI: 10.1001/jama.2009.460
- de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009; 52 (11): 2328–36. DOI: 10.1007/s00125-009-1484-7
- Yun JS, Park YM, Han K et al. Severe hypoglycemia and the risk of cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18 (1): 103. DOI: 10.1186/s12933-019-0909-y
- Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2018; 6 (1): 1–7. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.07.012
- Umpierrez GE, P Kovatchev B. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci* 2018; 356 (6): 518–27. DOI: 10.1016/j.amjms.2018.09.010
- Scott ES, Januszewski AS, O'Connell R et al. Long-Term Glycemic Variability and Vascular Complications in Type 2 Diabetes: Post Hoc Analy-

- sis of the FIELD Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105 (10): dgaa361. DOI: 10.1210/clinem/dgaa361
33. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7 (3): 221–30. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30136-0
 34. Huang D, Refaat M, Mohammedi K et al. Macrovascular Complications in Patients with Diabetes and Prediabetes. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 7839101. DOI: 10.1155/2017/7839101
 35. Nauck MA, Haastert B, Trautner C et al. A randomised, controlled trial of self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes receiving conventional insulin treatment. *Diabetologia* 2014; 57 (5): 868–77. DOI: 10.1007/s00125-014-3168-1
 36. Clar C, Barnard K, Cummins E et al.; Aberdeen Health Technology Assessment Group. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. *Health Technol Assess* 2010; 14 (12): 1–140. DOI: 10.3310/hta14120
 37. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Сахарный диабет 2-го типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020; 23 (2S): 4–102. DOI: 10.14341/DM12507
 - [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020; 23 (2S): 4–102. DOI: 10.14341/DM12507 (in Russian).]
 38. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (Suppl. 1): S13–S28. DOI: 10.2337/dc19-S002
 39. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, 2019 г. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (4): 3839. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839
 - [Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. Leeds Institute of Cardiovascular and Metabolic Medicine, University of Leeds/Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, LIGHT Laboratories, Clarendon Way. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (4): 3839. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839 (in Russian).]
 40. Bailey TS, Wallace JF, Pardo S et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a New, Wireless-enabled Blood Glucose Monitoring System That Links to a Smart Mobile Device. *J Diabetes Sci Technol* 2017; 11 (4): 736–43. DOI: 10.1177/1932296816680829

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Полякова Ольга Александровна – врач-терапевт, ассистент каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-0491-8823

Olga A. Polyakova – Therapist, Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com; ORCID ID: 0000-0003-0491-8823

Гусенбекова Динара Гаджимагомедовна – врач-эндокринолог высшей категории, канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и полиморбидной патологии им. акад. М.С. Вовси, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: drdinara@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-8440-7809

Dinara G. Gusenbekova – Endocrinologist, Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education.
E-mail: drdinara@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0001-8440-7809

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

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.11.2021

Не все гипохромные анемии – железодефицитные. Клиническое наблюдение

Л.И. Дворецкий, А.Ю. Асанов, К.С. Папко, М.Г. Туаева

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
dvoretski@mail.ru

Аннотация

Клиническое наблюдение больной гипохромной анемией, получавшей длительное время препараты железа по поводу железодефицитной анемии. В связи с неэффективностью лечения проведено электрофоретическое исследование гемоглобина и диагностирована β -талассемия (малая форма). Приводятся краткие данные о β -талассемии и подходы к дифференциальной диагностике при гипохромных анемиях.

Ключевые слова: гипохромная анемия, железодефицитная анемия, гемоглобинопатии, β -талассемия, электрофорез гемоглобина.

Для цитирования: Дворецкий Л.И., Асанов А.Ю., Папко К.С., Туаева М.Г. Не все гипохромные анемии – железодефицитные. Клиническое наблюдение. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 8: 42–46. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00099

Not every hypochromic anemia is an iron deficiency anemia. Case study

Leonid I. Dvoretzky, Alii Yu. Asanov, Kira S. Papko, Margarita G. Tuaeveva

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
dvoretski@mail.ru

Abstract

Case study of female patient with hypochromic anemia, who has been treated with iron preparations for iron deficiency anemia for a long time, is reported. A hemoglobin electrophoresis test has been performed due to treatment failure, and β -thalassemia (thalassemia minor) has been diagnosed. The data on β -thalassemia and approaches to differential diagnosis of hypochromic anemias are summarized.

Key words: hypochromic anemia, iron deficiency anemia, hemoglobinopathies, β -thalassemia, hemoglobin electrophoresis.

For citation: Dvoretzky L.I., Asanov A.Yu., Papko K.S., Tuaeveva M.G. Not every hypochromic anemia is an iron deficiency anemia. Case study. Clinical review for general practice. 2021; 8: 42–46. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00099

Гипохромные анемии, являющиеся одним из частых гематологических синдромов в клинической практике, чаще всего ассоциируются с железодефицитной анемией (ЖДА). Однако в основе развития гипохромных анемий могут лежать другие патогенетические механизмы, не связанные с дефицитом железа. К ним относятся нарушение включения железа в молекулу гемоглобина (сидероахрестические анемии), перераспределение железа в клетки макрофагальной системы при воспалительных процессах (анемии воспаления), нарушение синтеза цепей гемоглобина или его структуры (наследственные гемоглобинопатии).

Несвоевременное распознавание этих состояний (недостаточная осведомленность врачей, трудности диагностики, атипичность течения и др.) и ошибочная трактовка гипохромной анемии как ЖДА (преобладание среди гипохромных анемий) влечет за собой назначение препаратов железа (ПЖ), неэффективных и противопоказанных данной категории пациентов.

Одной из редких причин развития гипохромных анемий являются гемоглобинопатии – генетически гетерогенная и клинически полиморфная группа наследственных нарушений синтеза гемоглобина. В настоящее время, по крайней мере, 300 млн человек (или более 5% населения планеты) являются носителями потенци-

ально патологических генов гемоглобинопатий. Наиболее значимой в клиническом и эпидемиологическом отношении патологией среди гемоглобинопатий является талассемия – группа аутосомно-рецессивно наследуемых болезней, характеризующихся нарушением синтеза полипептидных цепей гемоглобина. Каждая молекула гемоглобина представляет собой тетрамер и образована двумя парами гемоглобиновых цепей: α -глобиновых и β -глобиновых. Синтез этих цепей контролируется двумя кластерами, расположенных в 16 (кластер α -генов) и 11 (кластер β -генов) хромосомах соответственно. В основе патогенеза талассемии лежит дисбаланс субъединиц гемоглобина, причем степень дисбаланса пропорциональна тяжести болезни. Наиболее распространенными формами являются α - и β -талассемия.

α -Талассемия в большинстве случаев обусловлена делецией одного или двух генов (в одной хромосоме два гена α -глобина), реже – недеletionной мутацией. Клиническая картина и тяжесть заболевания определяется числом пораженных генов.

β -Талассемия, напротив, возникает чаще всего в результате недеletionных (точечных) мутаций, что приводит к снижению или полному отсутствию синтеза β -цепей гемоглобина (в одной хромосоме расположен один

ген β-глобина). Существует два варианта β-талассемии – большая талассемия (наиболее тяжелая форма заболевания), возникающая при наличии мутаций в обоих аллелях гена β-глобина и малая β-талассемия (легко протекающая и не требующая лечения), связанная с мутацией в одном из аллелей гена β-глобина. Современное название болезнь получила в 1933 г. и происходит от греческих слов *thalassa* (море) и *haima* (кровь) в связи с тем, что заболевание особенно часто регистрировалось в странах Средиземноморья (Греция и Италия). Наиболее распространена β-талассемия в регионах эндемичных по малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*, включая Средиземноморье, северную Африку, регионы Ближнего Востока, Индию, Юго-Восточную Азию и южные районы Китая. Высокие частоты β-талассемии регистрируются в Дагестане и в бывших республиках СССР (Азербайджан, Узбекистан, Таджикистан). Частота носителей β-талассемии в этих областях варьирует от 1 до 20%. По оценкам, в мире насчитывается 270 млн носителей аномальных гемоглобинов и талассемии, из которых 80 млн являются носителями β-талассемии. Ежегодно рождается от 300 тыс. до 400 тыс. детей с серьезным нарушением гемоглобина (23 тыс. с большой β-талассемией) и до 90% этих родов происходят в странах с низким или средним уровнем дохода [1]. Миграция населения и смешанные браки между различными этническими группами привели к возникновению талассемии почти во всех странах мира, включая Северную Европу, где талассемия ранее отсутствовала. По современным оценкам, около 1,5% мирового населения (от 80 до 90 млн человек) являются носителями β-талассемии. Общая ежегодная заболеваемость β-талассемией с наличием симптомов составляет 1/100 000 во всем мире и 1/10 000 человек в странах Евросоюза [2].

Распространенность анемий, связанных с талассемией в некоторых регионах превышает частоту ЖДА. Так, в одной из провинций Северного Таиланда среди гипохромных анемий соотношение диагностированных ЖДА, талассемий и сочетания ЖДА с талассемией составляло 10,2%, 53,8% и 30,8%, а в другой провинции – 7,7%, 67,3% и 9,6% соответственно [3]. При обследовании жителей филиппинской столицы Манилы с наличием анемии установлено, что ЖДА и гемоглобинопатии, в том числе талассемия, диагностировались в 37,6% и 27,8% случаев, в то время как у 34,7% лиц выявлялись другие причины анемии. У больных с талассемией отмечалась умеренно выраженная анемия с нормальным или повышенным содержанием сывороточного железа [4].

Клинически различают тяжелую, промежуточную и малую β-талассемию. Тяжелая форма протекает в виде выраженной анемии (Hb < 60 г/л), высокой потребности в постоянных гемотрансфузиях. Нелеченные или неадекватно леченные больные обычно погибают в первом или втором десятилетии жизни [5]. Промежуточная форма обычно гомозиготна. Уровень гемоглобина может колебаться в пределах 60–100 г/л, однако клиническая картина весьма вариабельна. При этом на-

блюдается умеренная или тяжелая микроцитарная гипохромная анемия с признаками гемолиза. У некоторых больных с гомозиготной формой отсутствуют признаки тяжелой патологии, анемия умеренно выражена, что не требует постоянных гемотрансфузий. Малая β-талассемия проявляется умеренно выраженной гипохромной микроцитарной анемией

Поскольку основой лечения большинства больных талассемией является трансфузионная терапия, а потребность в трансфузиях эритроцитов косвенно отражает тяжесть заболевания, выделяют трансфузионно-зависимую и трансфузионно-независимую талассемию. Однако два этих состояния могут быть непостоянными и отражают текущее состояние пациента [6].

В клинической практике наиболее частые трудности и ошибки в диагностике возникают у больных малой β-талассемией, проявляющейся умеренно выраженной гипохромной анемией при отсутствии других признаков заболевания. Неправильная трактовка причины гипохромной анемии и ошибочная диагностика ЖДА влечет за собой неоправданные обследования и назначение ПЖ, что, кроме неэффективности лечения, может иметь негативные последствия для больных талассемией [7].

В качестве иллюстрации ошибочной диагностики ЖДА у больной β-талассемией приводим клиническое наблюдение.

Больная А., 63 года, обратилась с жалобами на слабость, головокружение. По данным анамнеза, в возрасте 23 лет во время беременности впервые было выявлено снижение содержания гемоглобина до 60 г/л, диагностирована ЖДА и назначены ПЖ. После родов отмечено повышение показателей гемоглобина, не достигавших, однако, нормальных величин. В дальнейшем в анализах периферической крови постоянно выявлялась гипохромная микроцитарная анемия, рефрактерная к лечению ПЖ. При периодически проводившихся обследованиях причину анемии выявить не удавалось, что наряду с отсутствием эффекта от длительной ферротерапии побудило врачей пересмотреть диагноз ЖДА. Было проведено электрофоретическое исследование гемоглобина (Гематологический центр Минздрава России), по данным которого выявлено повышение уровня HbA₂ (см. рис. 4) до 4,1% (норма 2,2–3,2%). Полученные результаты позволили диагностировать β-талассемию. В дополнение к анамнезу установлено, что мать пациентки также страдала анемией, природа которой осталась неясной. Для верификации формы гемоглобинопатии было рекомендовано проведение молекулярно-генетического исследования, от которого больная отказалась.

Объективно: состояние удовлетворительное. Кожные покровы умеренной бледности. Периферические лимфоузлы не увеличены. Костно-мышечная система без особенностей. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные. Частота сердечных сокращений – 78/мин. Артериальное давление –

Рис. 1. Показатели эритроцитов ($10 \times 10^{12}/л$) – 2013–2021 гг.
Fig. 1. Red blood cell counts ($10 \times 10^{12}/L$), years 2013–2021.

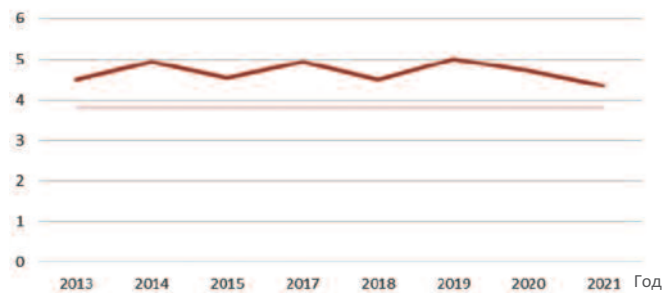
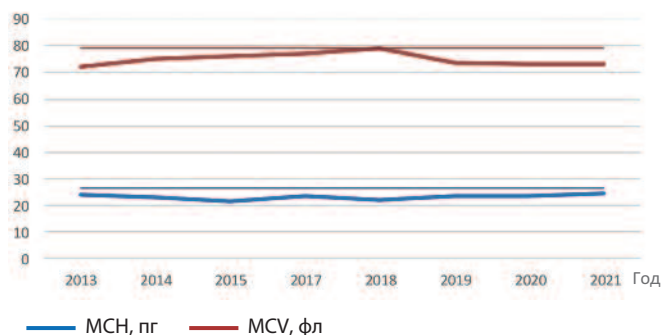


Рис. 2. Показатели гемоглобина (г/л) – 2013–2021 гг.
Fig. 2. Hemoglobin levels (g/L), years 2013–2021.



Рис. 3. Показатели среднего объема эритроцитов (MCV) и среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) – 2013–2021 гг.
Fig. 3. Mean corpuscular volume (MCV) and mean corpuscular hemoglobin (MCH), years 2013–2021.



140/85 мм рт. ст. Живот мягкий. Печень и селезенка не увеличены.

Общий анализ крови: Hb – 106 г/л, эритроциты – $4,34 \times 10^{12}/л$, средний объем эритроцита (MCV) – 73 фл, среднее содержание гемоглобина в 1 эритроците (MCH) – 24,3 пг, лейкоциты – $3,6 \times 10^9/л$, нейтрофилы (NEU) – 51,8%. При исследовании периферической крови было обращено внимание на снижение показателей лейкоцитов и абсолютного количества нейтрофилов, что регистрировалось на протяжении длительного времени. На рис. 1–3 представлены показатели гемоглобина, эритроцитов, MCV и MCH.

Биохимический анализ крови: гликированный Hb – 6,0%, железо – 10,01 мкмоль/л, фолиевая кислота – 25 нг/мл.

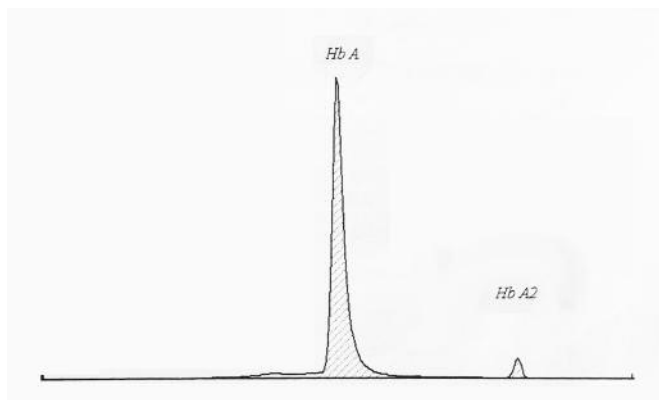
После получения результатов обследования, выявившего повышение содержания HbA_{2c} , были отмечены ПЖ и рекомендован прием фолиевой кислоты (4 мг/сут 2 мес с перерывом в 1 мес) и антиоксидантов (Омега-3 по 1 к/сут 1,5 мес 3 раза в год).

Обсуждение

С одной стороны, трактовка гипохромной микроцитарной анемии у больной как ЖДА послужило основанием для назначения ПЖ. При этом отсутствие эффекта от лечения на протяжении длительного времени побуждало врачей лишь к замене одного ПЖ на другой. Между тем отсутствие у больной очевидных причин ЖДА (хронические кровопотери различной локализации, меноррагии, нарушение всасывания и др.) наряду с неэффективностью ПЖ является основанием для пересмотра диагноза ЖДА. Необходимо помнить положение, ставшее неким клиническим афоризмом: «все ЖДА являются гипохромными, но не все гипохромные анемии являются ЖДА». Иными словами, если у больной с подозрением на ЖДА анемия оказывается нормохромной или гиперхромной, то диагноз ЖДА маловероятен («все ЖДА являются гипохромными»). С другой стороны, при наличии у больной гипохромной анемии в первую очередь предполагается ЖДА (большинство гипохромных анемий), но в то же время не исключается и другая природа анемий («не все гипохромные являются железодефицитными»). Вот последний вариант, по-видимому, не подозревался наблюдавшими больную врачами, и не обсуждались другие возможные варианты гипохромной анемии (гемоглобинопатии, сидероахрестические анемии, анемии воспаления), тем более при отсутствии эффекта от применения ПЖ. Отсутствие у больной признаков воспаления на протяжении длительного наблюдения исключало связь анемии с наличием воспалительного процесса (анемии воспаления). Поэтому наиболее обоснованным было предположение о наличии у больной заболеваний из группы гемоглобинопатий – наследственной патологии, связанной с нарушением синтеза цепей глобина, в частности малой формой β -талассемии, вызывающие трудности дифференциальной диагностики с ЖДА.

С целью выявления у больных гипохромными анемиями признаков β -талассемии, определяющих дальнейшее направление диагностического поиска, предложено использовать 5 лабораторных показателей – количество эритроцитов, средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC), относительная ширина распределения эритроцитов по объему – индекс распределения эритроцитов (RDW). Указанные показатели предлагается использовать в многочисленных формулах, имеющих различную чувствительность, специфичность и предсказательную ценность (положительную и отрицательную). Используются они в качестве диагностических ориентиров для скрининговой дифференциальной диагностики ЖДА и малых форм талассемии [8, 9].

Рис. 4. Электрофорез гемоглобина. HbA – 95,9% (норма – 96,8–97,8%), HbA₂ – 4,1% (норма – 2,2–3,2%).
Fig. 4. Hemoglobin electrophoresis. HbA – 95.9% (normal HbA levels 96.8%–97.8%), HbA₂ – 4.1%.



Наиболее достоверным в диагностике малой β -талассемии в ряде ретроспективных исследований признан индекс 11T, основанный на результатах одиннадцати формул, каждый положительный результат которых оценивается в 1 балл. Сумма баллов выше 8 при чувствительности теста 85,71 и специфичности 97,50 может свидетельствовать о диагнозе малой β -талассемии [9]. Индекс Грина и Кинга также неплохо зарекомендовал себя в нескольких исследованиях [8, 9]. Тем не менее разнящаяся чувствительность и специфичность этих формул приводит к частым ложноотрицательным результатам. Так, в рассматриваемом нами клиническом случае, индекс Mentzler (16,8) – [10], England и Fraser (12,26) – [11], Ehsani (29,6) – [12] не показали достоверного результата, в то время как полученный результат по формуле Shine и Lal (1294) – [13] удовлетворил поставленному диагнозу. Однако в развивающихся странах, где зачастую лабораторные методы диагностики малодоступны, использование данной методики

может значительно улучшить выявляемость малых форм заболевания. Важно, что скрининг β -талассемий с использованием формул значительно более чувствителен, чем при α -талассемиях [8].

В связи с отсутствием эффекта от ПЖ у пациентки было проведено электрофоретическое исследование гемоглобина, при котором выявлено повышение содержания HbA₂ (4,1%) – (рис. 4), что является признаком β -талассемии. С учетом клинического течения заболевания (умеренно выраженная анемия, отсутствие выраженных клиничко-лабораторных признаков гемолиза и необходимости эксфузии железа) данный вариант β -талассемии правомерно считать как легкую форму. Верификация причины гипохромной анемии и исключение ЖДА позволило отменить ПЖ, применение которых в течение длительного времени у данной пациентки следует считать неоправданным. В подобных случаях применение ПЖ у больных недиагностированной β -талассемии, ошибочно расцениваемой как ЖДА, может приводить к избыточному накоплению железа в органах и тканях (вторичный гемосидероз), что является одним из проявлений талассемии и требует обычно медикаментозной эксфузии железа (препарат десферриоксамин). Однако признаков перегрузки железом (нормальные показатели сывороточного железа и ферритина) у обсуждаемой пациентки не выявлено.

Таким образом, данное клиническое наблюдение свидетельствует о том, что, несмотря на ведущую роль железодефицита при гипохромной анемии, необходимо в процессе диагностического поиска у данной категории пациентов, а также при неэффективности ПЖ исключать другие причины анемии, в частности легкие формы β -талассемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- De Sanctis V, Kattamis C, Canatan D et al. β -Thalassemia Distribution in the Old World: an Ancient Disease Seen from a Historical Standpoint. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2017; 9 (1): e2017018. DOI: 10.4084/MJHID.2017.018
- Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010; 5: 11. DOI: 10.1186/1750-1172-5-11. PMID: 20492708; PMCID: PMC2893117
- Pansuan A, Fucharoen G, Fucharoen S et al. Anemia, iron deficiency and thalassemia among adolescents in Northeast Thailand: results from two independent surveys. *Acta Haematol* 2011; 125 (4): 186–92. DOI: 10.1159/000322666. PMID: 21228565
- Capanzana MV, L Mirasol MA, Smith G et al. Thalassemia and other hemoglobinopathies among anemic individuals in Metro Manila, Philippines and their intake of iron supplements. *Asia Pac J Clin Nutr* 2018; 27 (3): 519–26. DOI: 10.6133/apjcn.092017.01. PMID: 29737797
- Shang X, Xu X. Update in the genetics of thalassemia: What clinicians need to know. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 39: 3–15. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.012. PMID: 27876354
- Taher A, Vichinsky E, Musallam K et al. Reviewer. Guidelines for the Management of Non Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT). Nicosia (Cyprus): Thalassaemia Int Federation; 2013. ISBN-13: 978-9963-717-03-3
- Keohane EM. Thalassemias. In in *Rodak's Hematology (Sixth Edition)*, 2020, 424–44.
- Sirdah M, Tarazi I, Al Najjar E, Al Haddad R. Evaluation of the diagnostic reliability of different RBC indices and formulas in the differentiation of the beta thalassaemia minor from iron deficiency in Palestinian population. *Int J Lab Hematol* 2008; 30 (4): 344–5.
- Janel A, Roszyk L, Rapatel C et al. Proposal of a score combining red blood cell indices for early differentiation of beta-thalassemia minor from iron deficiency anemia. *Hematology* 2013; 16 (2): 123–7. DOI: 10.1179/102453311X12940641877849
- Mentzer WC Jr. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait. *Lancet* 1973; 1 (7808): 882. DOI: 10.1016/S0140-6736(73)91446-3. PMID: 4123424
- England JM, Fraser PM. Differentiation of iron deficiency from thalassaemia trait by routine blood-count. *Lancet* 1973; 1 (7801): 449–52. DOI: 10.1016/S0140-6736(73)91878-3. PMID: 4120365
- Ehsani M, Darvish A, Aslani A, Seighali F. A new formula for differentiation of iron deficiency anemia (IDA) and thalassemia trait (TT). *Turkish J Haematology (Supplement)* 2005; 22: 268.
- Shine I, Lal S. A strategy to detect beta-thalassaemia minor. *Lancet* 1977; 1 (8013): 692–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(77)92128-6. PMID: 66486

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дворецкий Леонид Иванович – д-р. мед. наук, проф. кафедры 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

Асанов Алиш Юрьевич – д-р. мед. наук, проф. кафедры клинической генетики, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: aliy@rambltr.ru

Alii Yu. Asanov – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: aliy@rambltr.ru

Папко Кира Сергеевна – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kiraparko16@mail.ru

Kira S. Papko – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: kiraparko16@mail.ru

Туаева Маргарита Георгиевна – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: 340357@mail.ru

Margarita G. Tuayeva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: 340357@mail.ru

Статья поступила в редакцию / *The article received: 10.11.2021*

Статья принята к печати / *The article approved for publication: 18.11.2021*

Клинический случай диагностики и эндоскопического удаления редко встречающейся опухоли Ванека (воспалительного фиброзного полипа) антрального отдела желудка

И.В. Смирнов

БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница», Вологда, Россия
ivansmirnov1985@mail.ru

Аннотация

Воспалительный фиброзный полип – редкое доброкачественное поражение, возникающее из подслизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Обычно он проявляется как изолированное доброкачественное поражение, чаще всего располагающееся в желудке. Его происхождение спорно. Клиническая картина варьируется в зависимости от его расположения; наиболее частые симптомы – боли, рвота, тяжесть в эпигастрии (локализация в желудке), инвагинация и кишечная непроходимость (локализация в тонкой кишке). В данной статье рассматривается клинический случай эндоскопического удаления воспалительного фиброзного полипа антрального отдела желудка. Окончательный диагноз воспалительного фиброзного полипа был установлен с помощью гистологического исследования.

Ключевые слова: полип, воспалительный, фиброзный, желудочно-кишечный, опухоль, Ванек.

Для цитирования: Смирнов И.В. Клинический случай диагностики и эндоскопического удаления редко встречающейся опухоли Ванека (воспалительного фиброзного полипа) антрального отдела желудка. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 8: 47–52.

DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00100

A clinical case of diagnosis and endoscopic removal of a rare Vanek tumor (inflammatory fibrous polyp) of the antrum of the stomach

Ivan V. Smirnov

Vologda Regional Clinical Hospital, Vologda, Russia
ivansmirnov1985@mail.ru

Abstract

Inflammatory fibrous polyp is a rare benign lesion arising from the submucosa of the gastrointestinal tract. It usually manifests itself as an isolated benign lesion, most often located in the stomach. Its origin is debatable. The clinical picture varies depending on its location; the most common symptoms are pain, vomiting, heaviness in the epigastrium (localization in the stomach), invagination and obstruction (localization in the small intestine). This article discusses a clinical case of endoscopic removal of an inflammatory fibrous polyp of the antrum of the stomach. The final diagnosis of inflammatory fibrous polyp was established by histological examination.

Key words: polyp, inflammatory, fibrous, gastrointestinal, tumor, Vanek.

For citation: Smirnov I.V. A clinical case of diagnosis and endoscopic removal of a rare Vanek tumor (inflammatory fibrous polyp) of the antrum of the stomach. Clinical review for general practice. 2021; 8: 47–52. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00100

Воспалительный фиброзный полип (ВФП) – редкое доброкачественное поражение, возникающее из подслизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). ВФП это мезенхимальное полипоидное поражение ЖКТ, которое протекает доброкачественно. Заболеваемость крайне низкая: от 0,1% до 2%. Эта опухоль обнаруживается в любом возрасте, но чаще встречается у взрослых, особенно в возрасте от 60 до 70 лет [2]. ВФП был впервые описан как «полиповидная фиброма» в 1920 г. В 1949 г. Ванек назвал это «подслизистой гранулемой желудка с эозинофильной инфильтрацией» и описал 6 случаев [9]. Позже он стал известен под множеством разных названий: эозинофильная гранулема, полиповидная фиброма, фиброма желудка с эозинофильной инфильтрацией, полиповидная эозинофильная гранулема, воспалительная псевдоопухоль и полип Ванека. В 1953 г. Хелвиг и соавт. ввели термин «воспа-

лительный фиброзный полип» для определения данного заболевания [12].

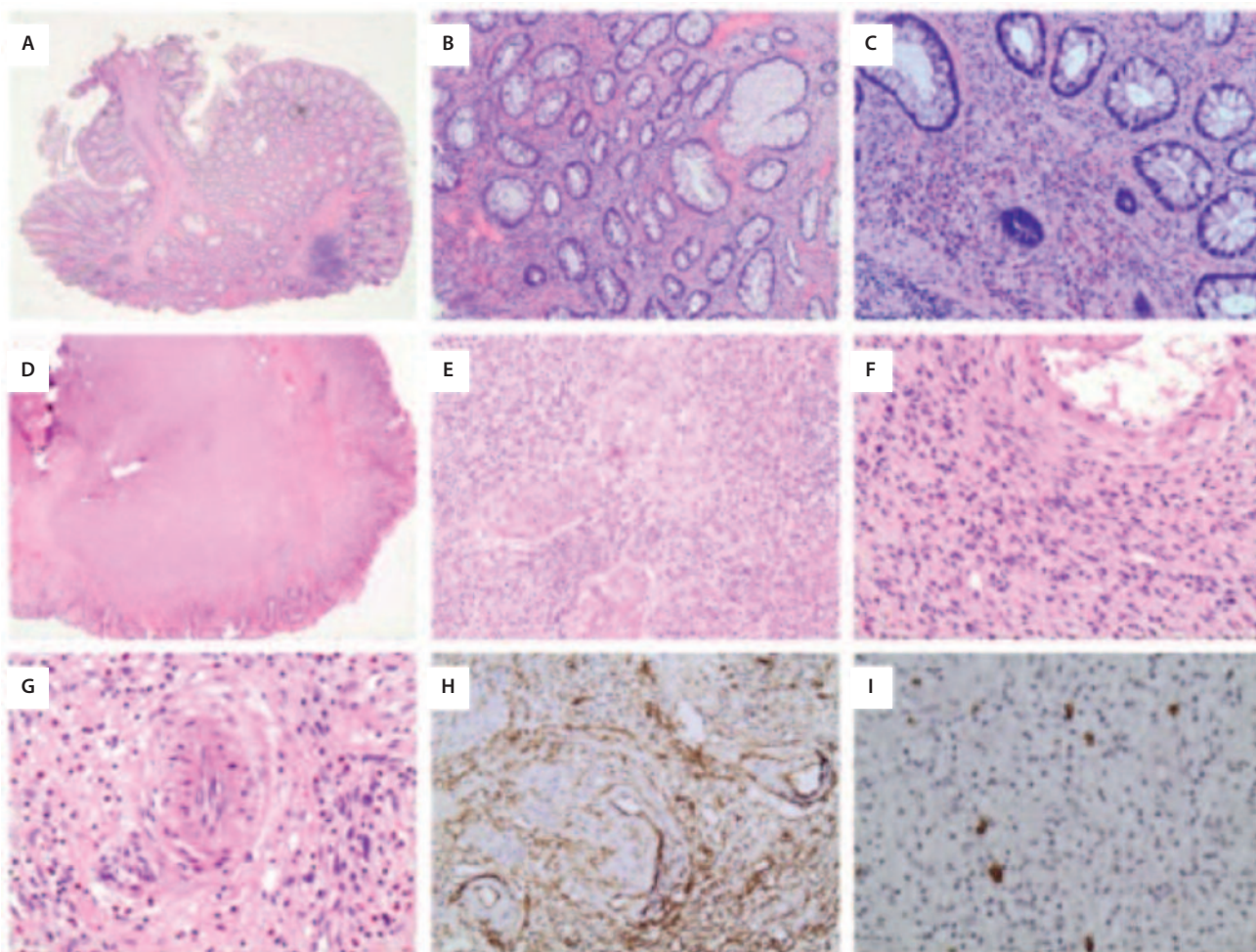
Гистологически опухоль представлена хорошо васкуляризированной пролиферирующей фиброзной тканью подслизистого слоя с выраженной воспалительной эозинофильной инфильтрацией [4]. Этиология ее неизвестна [5].

Опухоль Ванека встречается преимущественно у женщин. Обычно болеют пациенты после 50 лет, хотя описаны случаи заболевания от 4 до 84-летнего возраста. Обычно ВФП поражает антральный отдел желудка, но может встречаться во всех отделах ЖКТ [2, 3, 5]. Существенное число случаев ВФП протекает бессимптомно, наиболее частыми симптомами являются боли и тяжесть в животе, желудочно-кишечное кровотечение, рвота и острая кишечная непроходимость [3, 7, 11]. В большинстве случаев при локализации ВФП в же-

Рис. 1. Гистологическое исследование ВФП толстой кишки (А–С) и желудка (D–I). А – ВФП толстой кишки растет в подслизистом слое и распространяется на слизистую (гематоксилин-эозин, ув. 40). В – ВФП толстой кишки, состоящий из рыхлого фибромиксоидного фона, воспалительных клеток и кровеносных сосудов разного размера (гематоксилин-эозин, ув. 100). С – мягкие веретенообразные мезенхимальные клетки и выраженная воспалительная инфильтрация, состоящая в основном из эозинофилов, и вторично из лимфоцитов и плазматических клеток (гематоксилин-эозин, ув. 200). D – подслизистая опухоль при малом увеличении (гематоксилин-эозин, ув. 20). E, F – выраженная сосудистая сеть, большое количество воспалительных клеток, особенно эозинофилов, и концентрически расположенных многоугольных веретенообразных опухолевых клеток вокруг сосудов (гематоксилин-эозин, ув.100 и 200 соответственно). G – многоядерные опухолевые клетки редко видны (гематоксилин-эозин, ув. 400). H – веретенообразные опухолевые клетки положительны для CD34, но отрицательны для C-KIT (CD34, ув. 200). I – изображены рассеянные тучные клетки (C-KIT, ув. 200).

Fig. 1. Histological examination of colorectal (A-C) and gastric (D-I) IFPs.

A: Colorectal IFP grows in the submucosal layer and spreads to mucosa (hematoxylin and eosin stain, magnification 40x). B: Colorectal IFP, consisting of loose fibromyxoid background, inflammatory cells, and blood vessels of different sizes (hematoxylin and eosin stain, magnification 100x). C: Soft mesenchymal spindle-shaped cells and pronounced inflammatory infiltration consisting primarily of eosinophils, and secondarily of lymphocytes and plasma cells (hematoxylin and eosin stain, magnification 200x). D: Low magnification view of submucosal tumor (hematoxylin and eosin stain, magnification 20x). E, F: Prominent vasculature, large numbers of inflammatory cells, especially eosinophils, and concentrically arranged polygonal spindle-shaped tumor cells, surrounding the blood vessels, in the tumor (hematoxylin and eosin stain, magnification 100x and 200x, respectively). G: Multinucleated tumor cells are rarely seen (hematoxylin and eosin stain, magnification 400x). H: Spindle-shaped tumor cells are CD34-positive, but C-KIT-negative (CD34, magnification 200x). I: View of diffuse mast cells (C-KIT, magnification 200x).



лудке лечение эндоскопическое, в виде эндоскопической резекции опухоли. Случаев рецидивного роста ВФП после удаления, либо каких-то специфических осложнений не опубликовано.

Гистология ВФП очень сильно различается от случая к случаю [6]. Микроскопически представлен рыхлой или более плотной соединительной тканью, среди которой имеются сосуды разного диаметра. Принципиально выделяют два варианта ВФП: первый – классический, с концентрическим расположением клеток вокруг сосудов и желез, по типу луковичной чешуи, и вто-

рой – с формированием коротких пучков из веретеновидных клеток, без концентрических структур, скудной воспалительной инфильтрацией и выраженной гиалинизацией, несмотря на то что дисплазия эпителия и карциномы вышележащей слизистой оболочки были описаны в нескольких работах, эти случаи являются скорее совпадением, чем характерной чертой ВФП [1, 2, 11]. Наиболее крупные из сосудов часто окружены концентрическими слоями соединительнотканых волокон и фибробластов наподобие луковичной чешуи, что считают характерным для этих образований. Из кле-

точных элементов, кроме фибробластов, обнаруживают лимфоидные и плазматические клетки, макрофаги. Присутствие в ряде случаев большого количества эозинофилов дало повод к названию «эозинофильный гранулематозный полип» [8, 9]. Следует иметь в виду, что это образование не имеет отношения к эозинофильной гранулеме и эозинофильному гастриту [6].

Клинический случай

Пациентка В., 63 лет, поступила в клинику БУЗ ВО ВОКБ для планового оперативного лечения – эндоскопическая резекция слизистой, с диагнозом: крупный гиперпластический полип антрального отдела желудка, который был выявлен и подтвержден гистологически в поликлинике по месту жительства.

Анамнез заболевания: пациентка считает себя больной в течение нескольких лет, когда появились неинтенсивные боли в эпигастрии и тяжесть после приема пищи. Боли возникали непостоянно, несколько раз в неделю. Консультирована гастроэнтерологом, по данным ультразвукового исследования органов брюшной полости установлен диагноз: хронический панкреатит. Лечилась ферментными препаратами, диетой без эффекта. После неэффективности терапии, гастроэнтерологом назначена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) в поликлинике по месту жительства, где выявлено крупное эпителиальное образование антрального отдела желудка. Гистология – гиперпластический полип. Направлена в БУЗ ВО ВОКБ для эндоскопического удаления полипа.

Результаты ЭГДС. Область гортаноглотки без особенностей, при осмотре голосовых связок очагов гиперемии нет, связки смыкаются, фонировать. Грушевидные синусы свободные. Устье пищевода без патологии. Пищевод свободно проходим, стенки пищевода эластичные, слизистая оболочка во всех отделах белесовато-розовая, эластичная, сосудистый рисунок выражен. В в/3-с/3 пищевода – многочисленные флешэктазии диаметром от 0,3 до 0,5 см. На 30 см от резцов – эпителиальное образование белого цвета ворсинчатой структуры диаметром около 0,5 см (плоскоклеточная папиллома). Z-образная линия на уровне пищеводно-желудочного перехода (40 см от резцов). Кардия смыкается плотно. Пищеводно-желудочный переход на уровне смыкания ножек диафрагмы. В просвете желудка умеренное количество пенистого прозрачного секрета. Складки тела желудка сглажены, эластичные, расправляются воздухом, перистальтика ровная, прослеживается в теле и антральном отделе. Слизистая оболочка тела желудка розовая, с атрофией в в/3-н/3 тела по малой кривизне, передней стенке. В области в/3 тела желудка по малой кривизне – эпителиальное плоскоприподнятое образование, тип 0-IIa, диаметром 0,3 см, высотой 0,1 см, ярко-красного цвета, с регулярным поверхностным рисунком. В области тела желудка единичные ксантомы диаметром до 0,1 см. Слизистая оболочка антрального отдела желудка розовая, с атрофией. В антральном отделе желудка по малой кривизне – круп-

Рис. 2. Толстая ножка образования. ВФП полностью пролабирует в просвет луковицы двенадцатиперстной кишки.

Fig. 2. Thick stalk of the mass. Complete prolapse of IFP into the duodenal bulb.

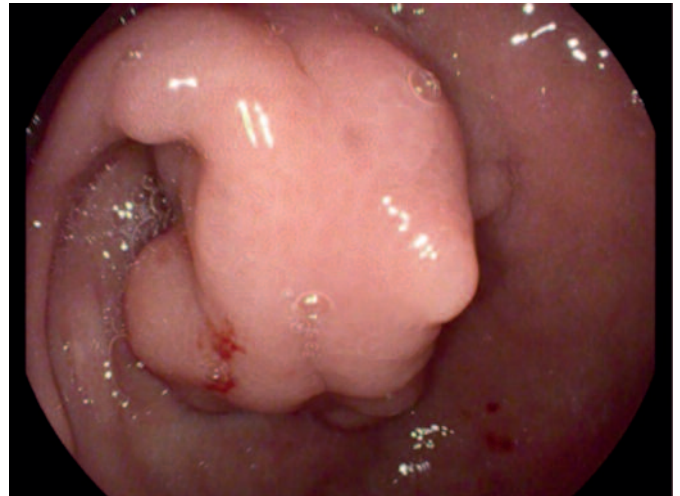


Рис. 3. ВФП извлечен из луковицы двенадцатиперстной кишки в желудок, виден пилорус и основание толстой ножки.

Fig. 3. IFP extracted from the duodenal bulb into the stomach, pylorus and the thick stalk base are visible.

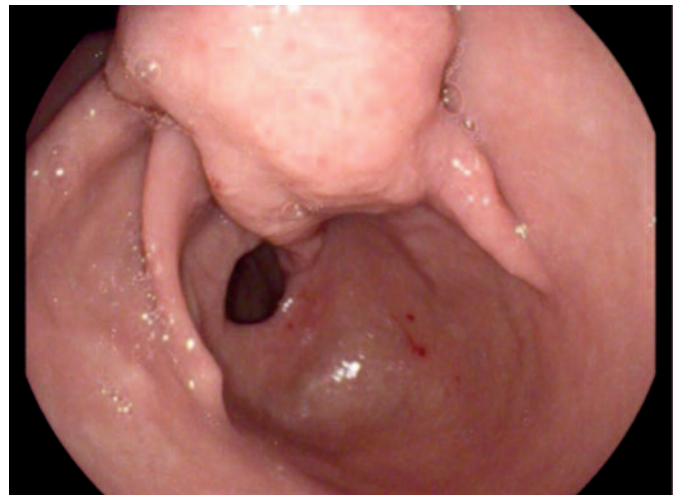


Рис. 4. Осмотр в инверсии, видна дольчатая структура образования.

Fig. 4. Unchanged mucous membrane of the mass, dilated plethoric pits with the regular surface pattern are visible.

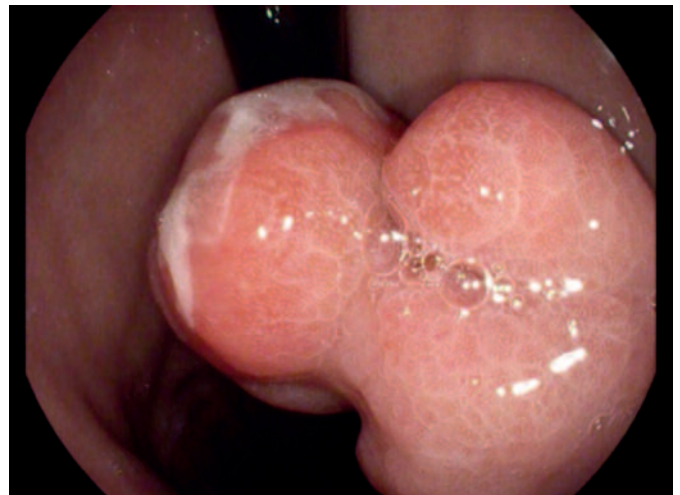


Рис. 5. Неизменная слизистая образования, видны расширенные, полнокровные ямки с регулярным поверхностным рисунком.

Fig. 5. Surface ulceration of the mass covered with fibrin.

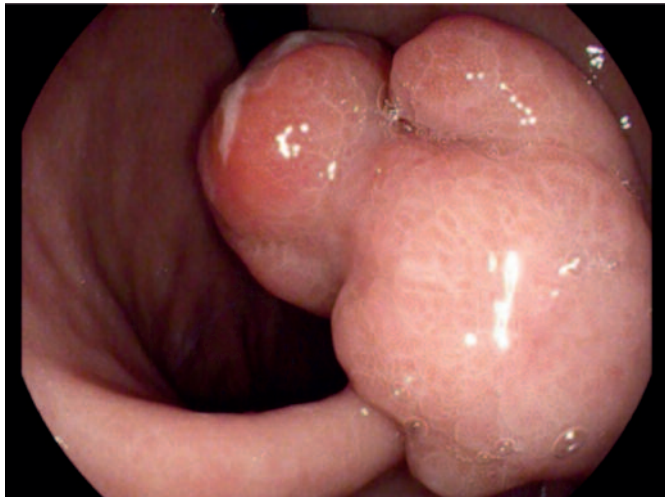


Рис. 6. Изъязвление на поверхности образования, покрытое фибрином.

Fig. 6. Inversion view, the lobulated mass is visible.

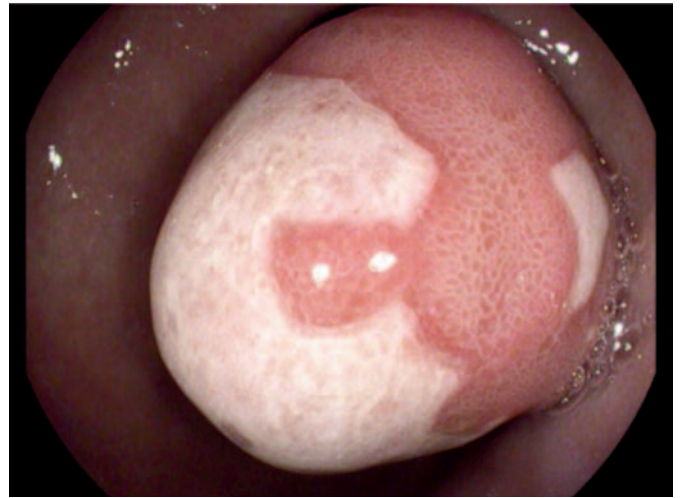


Рис. 7. Лигирующая петля заведена на ножку образования и затянута.

Fig. 7. Ligature loop is placed around the stalk of the mass and tightened.

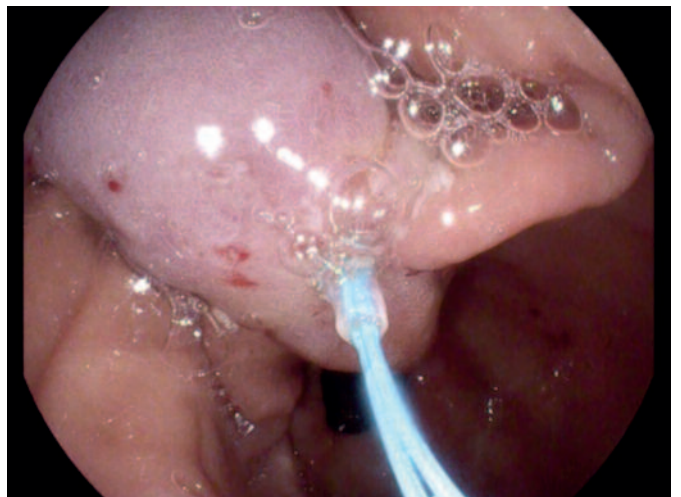
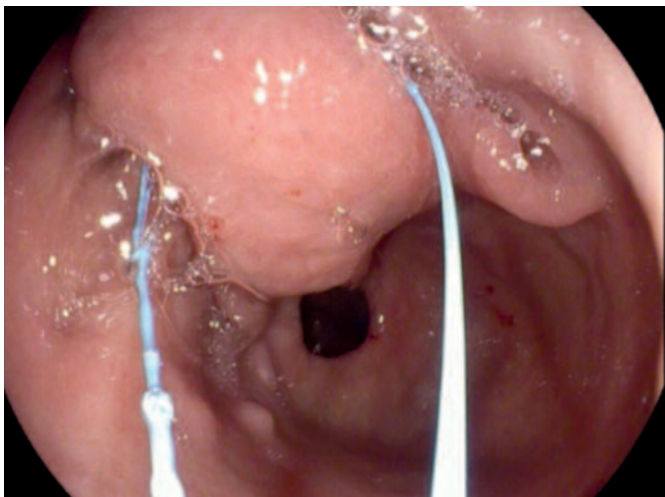


Рис. 8. На образование накинута полипэктомическая петля и затянута над лигатурой.

Fig. 8. Polypectomy loop is placed around the mass and tightened above the ligature.



Рис. 9. Электроэксцизия и вид ножки после удаления, также видна затянутая лигатура, кровотечения, перфорации нет.
 Fig. 9. Electrosurgical excision and the view of the stalk after removal, the tightened ligature is visible as well, no evidence of bleeding or perforation.

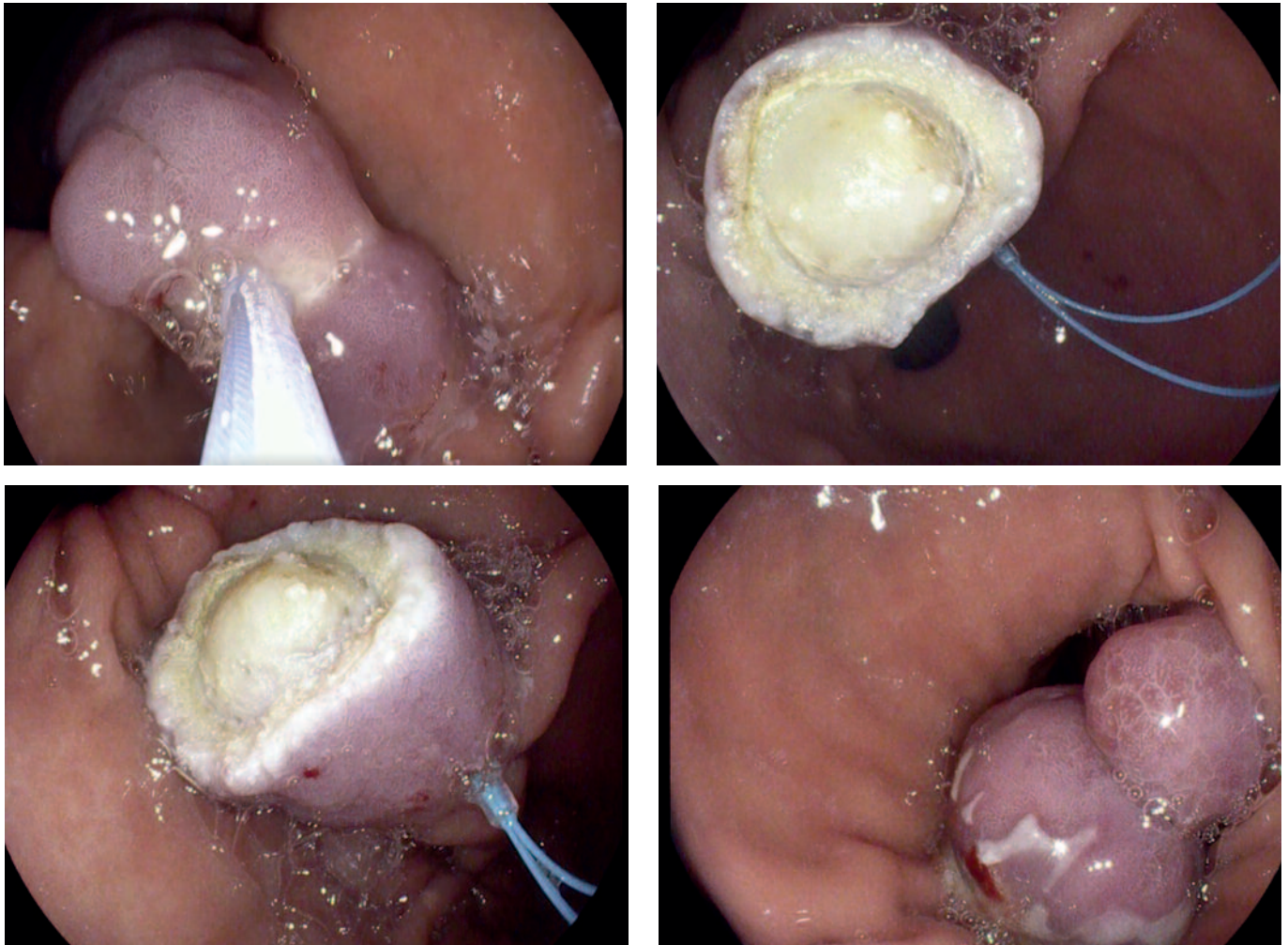


Рис. 10. Общий вид препарата после удаления. Размеры препарата 7х3 см.
 Fig. 10. Overall view of the specimen after removal. The specimen size in 7 x 3 cm.



ное образование, вероятно подслизистое, на длинной толстой ножке (рис. 2, 3), диаметр ножки у основания – не менее 3 см, далее ножка раздваивается на 2 округлых образования (рис. 4) диаметром 3,5 и 1,5 см ярко-красного цвета с налетом фибрина, расширенным поверхностным рисунком (рис. 5, 6). Пилорус овальной формы, свободно пропускает эндоскоп. Луковица двенадцатиперстной кишки объемная, слизистая ее розовая, бархатистая, не изменена. Слизистая постбульбарной части розовая, бархатистая, без особенностей.

Область большого дуоденального сосочка при осмотре аппаратом с торцевой оптикой не видна. Желчь в кишке присутствует.

Заключение: флебэктазии верхней и средней трети пищевода. Плоскоклеточная папиллома средней трети пищевода. Крупное эпителиальное образование антрального отдела желудка на длинной толстой ножке, тип 0-1р. Мелкое эпителиальное образование тела желудка, тип 0-Па. Ксантомы тела желудка. Атрофия слизистой желудка, тип O-2 (EGA 3).

Учитывая размеры образования, явный подслизистый характер, изъязвление на поверхности, плотность при инструментальной пальпации, заподозрен ВФП.

При удалении опухоли для профилактики кровотечения решено выполнить лигирование ножки ВФП лигирующим устройством EndoLoop НХ-400U-30 Olympus (рис. 7). На образование выше лигатуры накинута полипэктомическая петля и затянута (рис. 8). Далее в смешанном режиме (Erbe 200D: Endocut Q эффект 3, ширина резания 1, интервал резания 6) выполнена петлевая резекция опухоли. Осложнений нет (рис. 8–10).

Гистология: образование представлено мезенхимальными клетками, концентрически расположенными вокруг сосудов, по типу луковичной чешуи, с выраженной эозинофильной и лимфоцитарной инфильтрацией подслизистого слоя, что может соответствовать воспалительному фиброзному полипу.

Литература / References

1. Константинов А.С., Шелехова К.В. Воспалительные фиброзные полипы: клинко-морфологический обзор редкой нозологии. Вопросы онкологии. 2018; 64 (2): 275–9. [Konstantinov A.S., Shelekhova K.V. Inflammatory fibroid polyps: clinical-morphological review of rare nosology. *Voprosy onkologii*. 2018; 64 (2): 275–9 (in Russian).]
2. Daum O, Hes O, Vanecek T et al. Vanek's Tumor (Inflammatory Fibroid Polyp). Report of 18 cases and comparison with three cases of original Vanek's series. *Annals of Diagnostic Pathology* 2005; 7 (6): 337–47.
3. Fazzio C, Madeira E Inflammatory fibroid polyp (Vanek's polyp): a case report and literature review. *J Bras Patol Med Lab* 2015; 51 (2): 117–20.
4. Jukic Z, Ferencic Z, Radulovic P, Mijic A. Estrogen and androgen receptors in inflammatory fibroid polyp (Vanek's Tumor): Case report. *Anticancer Res* 2014; 34(12): 7203–6.
5. Rossi P, Montuori M, Balassone V et al. Inflammatory fibroid polyp. A case report and review of the literature. *Ann Ital Chir* 2012; 83 (4): 347–51.
6. Garmpis N, Damaskos C, Garmpi A et al. Inflammatory Fibroid Polyp of the Gastrointestinal Tract: A Systematic Review for a Benign Tumor. *In Vivo* 2021; 35(1): 81–93. DOI: 10.21873/invivo.12235
7. Ahtil R, Bensghir M, Meziane M et al. Rare etiology of subocclusive syndrome: inflammatory fibroid polyp of the ileum, about a clinical case. *Pan Afr Med J* 2017; 26: 146.
8. Paikos D, Moschos J, Tzilves D et al. Inflammatory fibroid polyp or Vanek's tumour. *Dig Surg* 2007; 24: 231–3.
9. Vanek J. Gastric submucosal granuloma with eosinophilic infiltration. *Am J Pathol* 1949; 25: 397–11.
10. Liu T, Lin M, Montgomery EA, Singhi AD. Inflammatory fibroid polyps of the gastrointestinal tract: spectrum of clinical, morphological, and immunohistochemistry features. *Am J Surgical Pathology* 2013; 37: 586–92.
11. Mucientes P, Mucientes F, Klaassen R. Inflammatory fibroid polyp associated with early gastric carcinoma: a case report. *Annals Diagnostic Pathology* 2012; 16: 148–51.

Заключение

ВФП – редкое доброкачественное поражение, возникающее из подслизистой оболочки ЖКТ. Чаще всего ВФП локализуется в желудке и тонкой кишке и протекает бессимптомно. Симптоматические ВФП чаще всего ассоциированы с болями и тяжестью в эпигастрии, рвотой, желудочно-кишечным кровотечением (локализация в желудке), кишечной непроходимостью (локализация в тонкой кишке). Лечение оперативное – эндоскопическая резекция (локализация в желудке), лапаротомическая резекция ВФП (локализация в тонкой кишке). В большинстве случаев оперативное лечение приводит к полному излечению пациентов, рецидивов образования и специфических осложнений после удаления не описано.

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

Смирнов Иван Владимирович – врач-эндоскопист высшей квалификационной категории эндоскопического отделения, БУЗ ВО «Вологодская областная клиническая больница». E-mail: ivansmirnov1985@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7413-7585
Ivan V. Smirnov – Endoscopist, Vologda Regional Clinical Hospital. E-mail: ivansmirnov1985@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7413-7585

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.11.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021

Клиническая задача для самоконтроля

Пациентка 22 лет с жалобами на лихорадку, кожные высыпания, слабость

Л.И. Дворецкий

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
dvoretski@mail.ru

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Клиническая задача для самоконтроля. Пациентка 22 лет с жалобами на лихорадку, кожные высыпания, слабость. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 8: 53, 61. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00101

Clinical case for self-monitoring

Female patient aged 22, complaining of fever, skin rashes, and fatigue

Leonid I. Dvoretzky

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia
dvoretski@mail.ru

For citation: Dvoretzky L.I. Clinical case for self-monitoring. Female patient aged 22, complaining of fever, skin rashes, and fatigue. Clinical review for general practice. 2021; 8: 53, 61. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00101

Больная 22 лет, студентка, доставлена в инфекционную больницу с жалобами на лихорадку, кожные высыпания, слабость.

Считает себя больной в течение недели. Заболевание началось с подъема температуры до 37,8 °С, болей при глотании. Впоследствии появились боли в области шеи, болезненность при поворотах головы. Назначен ампициллин внутримышечно. Через двое суток появились высыпания на коже, состояние ухудшилось, в связи с чем госпитализирована с предположительным диагнозом «краснуха».

Объективно: состояние средней тяжести, папулезно-эритематозные высыпания на коже (см. рисунок). Пальпируются увеличенные мягко-эластичные, болезненные заднешейные и подмышечные лимфоузлы. В легких хрипов нет. Частота дыхания – 20/мин, частота сердечных сокращений – 96/мин. Тоны сердца ритмичные. Живот мягкий, пальпируется увеличенная селезенка, умеренно болезненная. Осмотр ЛОР-врача: гиперемия и отечность задней стенки глотки, увеличение миндалин.

Анализ крови: Нв – 120 г/л, лейкоциты – 12×10^9 /л, палочкоядерные – 5, сегментоядерные – 20, лимфоциты – 60, моноциты – 14, плазматические клетки – 1. Тромбоциты – 250×10^9 /л, СОЭ – 30 мм/ч. В мазке крови встречаются лимфоциты с широкой базофильной цитоплазмой и нежной структурой ядра. Биохимическое исследование крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 52 ЕД, аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 68 ЕД.

Кожные высыпания на плечах и спине
Skin rashes on shoulders and back



Какое утверждение правильно?

- А. Инфекционный мононуклеоз.
- Б. Хронический лимфолейкоз.
- В. Для исключения острого лейкоза необходимо исследование костного мозга.
- Г. Биопсия лимфоузла с последующим гистологическим исследованием может дать ценную информацию.
- Д. Целесообразно назначение макролидного антибиотика.

Верный ответ на стр. 61.

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: 20.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.10.2021

Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

COVID-19

Передовой опыт оказания медицинской помощи при COVID-19

Fouka E, Kalomenidis I, Gianniou N, Gida S, Steiropoulos P. COVID-19 Advanced Care. *J Pers Med* 2021 Oct 25; 11 (11): 1082. DOI: 10.3390/jpm11111082. PMID: 34834434; PMCID: PMC8621119.



Пандемия коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), причиной которой стал новый вызывающий тяжелый острый респираторный синдром коронавирус (SARS-CoV-2), за короткое время создала значительную нагрузку на системы общественного здравоохранения из-за резкого роста числа госпитализаций по поводу пневмонии, сопровождающейся полиорганной недостаточностью. Лечение больных COVID-19 предполагает применение передовых методов поддерживающей терапии острой гипоксической дыхательной недостаточности. Имеющиеся данные указывают на то, что лечение дексаметазоном снижает 28-дневную смертность у нуждающихся в кислородной поддержке пациентов по сравнению с обычным лечением. Текущие исследования предполагают оценку эффективности противовирусной терапии, иммуномодуляторов и антикоагулянтов для профилактики прогрессирования заболевания и развития осложнений, а моноклональные антитела и гипериммунный глобулин могут быть использованы для разработки новых стратегий профилактики. Консенсусные рекомендации позволяют разработать стандарты оказания медицинской помощи, тем самым способствуя улучшению исходов и содействуя дальнейшим исследованиям. В настоящем обзоре рассмотрены имеющиеся данные о медикаментозном лечении COVID-19.

Заболееваемость COVID-19-ассоциированным аспергиллезом легких и риск развития заболевания у пациентов в отделении интенсивной терапии – одноцентровое ретроспективное наблюдательное исследование

Gregoire E, Pirote BF, Moerman F et al. Incidence and Risk Factors of COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis in Intensive Care Unit-A Monocentric Retrospective Observational Study. *Pathogens* 2021, Oct 22; 10 (11): 1370. DOI: 10.3390/pathogens10111370. PMID: 34832526; PMCID: PMC8623919.



Аспергиллез легких, ассоциированный с коронавирусной инфекцией COVID-19 (САРА), представляет собой все более частое осложнение COVID-19, которое связано со значительными показателями избыточной смертности.

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) из-за вызванной COVID-19 дыхательной недостаточности с марта по декабрь 2020 г., с целью оценить заболеваемость САРА и соответствующие факторы риска. Авторы также проанализировали диагностический метод, который используют для диагностики САРА. САРА определяли, используя недавно предложенное консенсусное определение, на основании клинических, радиологических и микробиологических критериев. Вероятный САРА имел место у 9 из 141 пациента, которые были включены в анализ (6,4%). Все случаи были диагностированы во время второй волны пандемии. Авторы наблюдали значительный рост показателей выполнения бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) (51,1% против 28,6%, $p=0,01$) и исследования образцов БАЛ на *Aspergillus* (тест на галактоманнан, посев, ПЦР-тест) во время второй волны ($p<0,0001$). Объемы тестирования на *Aspergillus* у пациентов, соответствующих клиническим и радиологическим критериям САРА, возросли в промежутке между двумя волнами ($p<0,0001$). В заключение авторы сообщают о низких, но, вероятно, заниженных показателях заболеваемости нашего населения САРА. Для анализа реальных показателей заболеваемости и характеристик САРА необходимы более высокая осведомленность и более систематический подход к тестированию на *Aspergillus*.

Лечение персистирующей инфекции, вызванной SARS-CoV-2, у пациентов с фолликулярной лимфомой

Martínez-Barranco P, García-Roa M, Trelles-Martínez R et al. Management of Persistent SARS-CoV-2 Infection in Patients with Follicular Lymphoma. *Acta Haematol* 2021, Nov 26. DOI: 10.1159/000521121. Epub ahead of print. PMID: 34839289.



Консенсус в отношении лечения коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с вторичными иммунодефицитами на фоне гематологического заболевания или иммунохимиотерапии (ИХТ) отсутствует. У некоторых из них может присутствовать персистирующая инфекция с многочисленными рецидивами COVID-19, из-за которой неоднократно требуется госпитализация. Исследование предполагало оценку клинических характеристик и исходов лечения у 5 пациентов с фолликулярной лимфомой, ранее получавших иммунохимиотерапию, которые несколько раз болели COVID-19. Проведен анализ клинического течения и ответа на терапию антивирусными препаратами, стероидами и реконвалесцентной плазмой у 5 пациентов с фолликулярной лимфомой и персистирующей инфекцией, вызванной

SARS-CoV-2. Тестирование методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией и иммунофенотипирование периферической крови выполнены всем пациентам.

Всем пациентам потребовалась госпитализация по поводу пневмонии в соответствии с критериями тяжести и повторная госпитализация в среднем через 22 дня (13–42) после выписки. Иммунофенотипирование выявило истощение популяции В-лимфоцитов и полное отсутствие иммуноглобулинов IgG к SARS-CoV-2 у всех пациентов. Показатель выживаемости составил 80%. Результаты анализа установили клинические преимущества комбинированной терапии, демонстрирующие ее способность контролировать инфекцию у пациентов с иммунодефицитом на фоне фолликулярной лимфомы, получавших иммунохимиотерапию.

Гастроэнтерология

Этика в эпоху COVID-19 и гастроэнтерология

Priya D. P071 COVID-19 Ethics and Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2021, Dec 1; 116 (Suppl. 1): S18–S19. DOI: 10.14309/01.ajg.0000798884.28861.48. PMID: 34848658.



Принципы медицинской этики приобретают все большую актуальность в эпоху пандемии COVID-19, во время которой практикующих врачей обязывают оказывать медицинскую помощь в условиях ограниченности ресурсов. Практикующие гастроэнтерологи сталкиваются с бесчисленными и уникальными этическими проблемами, поскольку среди них есть как клиницисты, так и хирурги. Гастроэнтерологи обязаны учитывать такие дилеммы, а в случае возникновения дискуссии им следует обратиться к аналогичным случаям.

Целесообразность вмешательства. Пациент в возрасте 34 лет с дефицитом альфа-1-антитрипсина из списка кандидатов на трансплантацию поступает с пневмонией и некрозом печени, вызванными COVID-19. В настоящий момент у него выявлена fulминантная почечная недостаточность. Следует ли оставить этого пациента в списке кандидатов на трансплантацию? Проблема целесообразности вмешательства возникает в тех случаях, когда польза лечения сомнительна. Исследования показали, что решение о целесообразности вмешательства в значительной степени зависит от того, насколько тесными являются взаимоотношения между пациентом и медицинским работником. Помимо перспектив выздоровления, в первую очередь следует оценить процесс восстановления после операции и возможность использования ресурсов для других пациентов.

Обязанность практиковать. У 54-летнего гастроэнтеролога иммунодефицит. Из-за нехватки врачей-терапевтов его призвали на передовую. В условиях пандемии COVID-19 на 1-й линии обороны оказались гастроэнтерологи, взявшие на себя функцию терапевтов. Такая дилемма предполагает выбор между моральным долгом врача и отказом подвергнуть себя опасности. В «Заявлении по медицинской этике» Американской медицинской ассоциации от 2018 г. указано, что медицинские работники имеют возможность свободно выбирать, практиковать им или нет, во всех случаях, за исключением чрезвычайных ситуаций. Медицинский работник должен найти баланс между персональным риском и профессиональным долгом.

Распределение ресурсов. В отделении гепатологии лежат 3 пациента с подозрением на массивное кровотечение из варикозно расширенных вен, но из-за нехватки медицинских работников в отделении есть только один гастроэнтеролог. Кому из пациентов следует уделить внимание в первую очередь? Проблема распределения ресурсов не является уникальной ситуацией эпохи COVID-19, при этом гораздо более распространенной проблемой становится нехватка врачей. Невозможность лечить в условиях чрезвычайной ситуации может стать причиной выгорания медицинских работников, и эту проблему важно решить, чтобы не допустить нравственных страданий.

Начало лечения. 22-летней медсестре рекомендовано начать лечение болезни Крона иммуносупрессивными препаратами. Начинается пандемия. Пациентка задает вопрос, действительно ли ей нужно пройти лечение. Морально-этический долг врача состоит в том, чтобы, прежде чем дать рекомендации, (1) поискать источники объективной информации, (2) проконсультироваться с экспертами и (3) быть в курсе возможного появления

клинических рекомендаций. Врачу также следует по максимуму придерживаться принципа автономии, делая упор на роль пациента в принятии решения.

Был выполнен комплексный литературный обзор с использованием баз данных MEDLINE, EMBASE и Web of Science Core Collection. Авторами сделаны выводы, что ос-

новными этическими вопросами, с которыми сталкиваются гастроэнтерологи в условиях пандемии COVID-19, являются вопросы (1) целесообразности вмешательства, (2) обязанности практиковать, (3) распределения ресурсов и (4) начала лечения. В начале разговора о выборе дальнейших действий полезно обсудить аналогичные случаи.

Эндокринология

Доказательства связи глиоза в гипоталамусе с нарушением гомеостаза глюкозы у взрослых пациентов с ожирением

Rosenbaum JL, Melhorn SJ, Schoen S et al. Evidence That Hypothalamic Gliosis Is Related to Impaired Glucose Homeostasis in Adults With Obesity. *Diabetes Care* 2021, Nov 30: dc211535. DOI: 10.2337/dc21-1535. Epub ahead of print. PMID: 34848489.



Результаты доклинических исследований демонстрируют связь активности глиальных клеток гипоталамуса с патогенезом ожирения и сахарного диабета 2-го типа (СД 2). В ходе данного исследования была предпринята попытка проверить эти результаты на человеке, установив, будет ли уровень рентгенологических маркеров глиоза в медиобазальном гипоталамусе выше у лиц с ожирением и нарушением гомеостаза глюкозы или СД 2.

В ходе кросс-секционного и проспективного когортного исследования валидированный метод количественной оценки данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) применяли для оценки глиоза у 67 взрослых с ожирением и нормальной толерантностью к глюкозе, нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) или СД 2. Для ис-

следования гомеостаза глюкозы применяли пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) и β -клеточное моделирование. В группах с НТГ и СД 2 имели место значимо более высокие значения времени релаксации T2 (маркер глиоза на МРТ), которые не были связаны с ожирением, по сравнению с группой, имевшей нормальную толерантность к глюкозе. Они были выявлены в медиобазальном гипоталамусе, но не в контрольных областях. Кроме того, в медиобазальном гипоталамусе, в отличие от контрольных областей, имела место положительная линейная корреляция между временем релаксации T2 и площадью под кривой для глюкозы при проведении ПГТТ, уровнем глюкозы крови натощак, уровнем гемоглобина A1c и количеством висцерального жира. При этом в медиобазальном гипоталамусе наблюдалась отрицательная линейная корреляция между уровнем маркеров чувствительности к инсулину и функцией β -клеток. Проспективное когортное исследование установило, что более высокие значения времени релаксации T2 в медиобазальном гипоталамусе являлись предиктором снижения чувствительности к инсулину в течение одного года.

Результаты исследования подтверждают связь глиоза в гипоталамусе с прогрессированием инсулинорезистентности при ожирении, а значит и с патогенезом СД 2 у человека.

Кардиология

Ишемическая болезнь сердца в отсутствие традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний

Yamamoto K, Natsuaki M, Morimoto T et al.; Credo-Kyoto PCI/CABG Registry Investigators. Coronary Artery Disease Without Standard Cardiovascular Risk Factors. *Am J Cardiol* 2021, Nov 28: S0002-9149(21)01052-3. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.10.032. Epub ahead of print. PMID: 34852931.



Недавно было проведено наблюдательное исследование, показавшее, что пациенты с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИмпST), у которых отсутствовали традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, имели более высокие показатели смертности по сравнению с пациентами, у которых присутствовали

факторы риска. Такие неожиданные результаты следовало проверить на других популяциях – в том числе на пациентах с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) и хроническим коронарным синдромом (ХКС). Среди 30 098 пациентов, которые впервые перенесли реваскуляризацию миокарда, отобранных в произвольном порядке из когорт 2 и 3 регистра CREDO-Kyoto PCI/CABG (Исследование исходов реваскуляризации миокарда в Киото: чрескожное коронарное вмешательство / коронарное шунтирование – Coronary Revascularization Demonstrating Outcome Study in Kyoto Percutaneous Coronary Intervention / Coronary Artery Bypass Grafting), было проведено сравнение клинических характеристик и исходов у пациентов, имевших и не имевших факторов риска, которых разделили на группы в соответствии с клинической картиной заболевания (ИмпST n=8312, ОКСбпST

$n=3386$ и ХКС $n=18400$). Пациентов, у которых присутствовали факторы риска, определяли как имеющих как минимум один фактор риска: артериальную гипертензию, дислипидемию, сахарный диабет или курение. Доля пациентов, у которых отсутствовали факторы риска, была небольшой: ИмпСТ – 369 (4,4%) пациентов, ОКСбпСТ – 110 (3,2%) пациентов, ХКС – 462 (2,5%) пациента. По сравнению с пациентами, имевшими факторы риска, пациенты без факторов риска чаще были пожилыми, с недостаточной массой тела и онкологическими заболеваниями, они реже имели в анамнезе атеросклероз и назначение оптимальной медикаментозной терапии. В группе с ИмпСТ пациенты без факторов риска чаще были женщинами, имели фибрилляцию предсердий, более длинный период «дверь-баллон» и тяжелые нарушения гемодинамики, чем пациенты, у которых присутствовали факторы риска. В течение медианного периода наблюдения продолжительностью 5,6 года среди пациентов, не имевших фак-

торов риска, наблюдалась более высокая общая смертность от всех причин, по сравнению с пациентами, имевшими факторы риска. После применения поправки на искажающие факторы риск летального исхода был значительным у пациентов с ХКС (отношение рисков [ОР] 1,22, 95% доверительный интервал [ДИ] 1,01–1,49, $p=0,04$), но не у пациентов с ИмпСТ (ОР 1,06, 95% ДИ 0,89–1,27, $p=0,52$) и ОКСбпСТ (ОР 1,07, 95% ДИ 0,74–1,54, $p=0,73$). В заключение следует отметить, что среди всех пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда, пациенты, у которых отсутствовали традиционные факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, имели более высокие показатели общей смертности от всех причин по сравнению с пациентами, у которых присутствовал хотя бы один фактор риска. После применения поправки на искажающие факторы риск летального исхода был значительным у пациентов с ХКС, но не у пациентов с ИмпСТ и ОКСбпСТ.

Пульмонология

Влияние диетологических вмешательств на состояние лиц с хронической обструктивной болезнью легких: систематический обзор рандомизированных контролируемых исследований

Furulund E, Bemanian M, Berggren N et al. Effects of Nutritional Interventions in Individuals with Chronic Obstructive Lung Disease: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021, Nov 17; 16: 3145–56. DOI: 10.2147/COPD.S323736. PMID: 34819725; PMCID: PMC8607124.



Роль питания и его структуры при онкологических заболеваниях, сердечно-сосудистых заболеваниях и диабете хорошо изучена, однако данных о влиянии питания на состояние больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) недостаточно. Цель настоящего систематического обзора (номер в международной базе данных PROSPERO: CRD42020172712) – изучить влияние диетологических вмешательств на функцию легких, функциональный статус, воспаление и качество жизни, связанное со здоровьем, у больных ХОБЛ.

Выполнен систематический поиск в базах данных Medline, Embase и Cochrane, в результате которого отобрали 3861 ссылку. Исследования, в которых принимали участие только пациенты стационаров, а также пациенты с недостаточной массой тела или ожирением, исключали. Проведены двойной скрининг, извлечение данных и оценка уровня предвзятости. Уровень предвзятости оценивали с применением кокрейновского инструмента Risk of Bias для рандомизированных контролируемых исследований. В обзор включили 13 рандомизированных конт-

ролируемых исследований, в которых приняли участие 916 человек.

В этих исследованиях изучали влияние приема белковых пищевых добавок и свекольного сока, увеличения доли фруктов и овощей в рационе, употребления масла черного тмина, туалангового меда, экстракта *Chlorella vulgaris* и коктейля, содержащего сывороточные пептиды, а также увеличения потребления макронутриентов. Продолжительность вмешательств составила от нескольких недель до нескольких месяцев, и лишь одно вмешательство продолжалось более года (исследование влияния увеличения доли фруктов и овощей в рационе). Установлено, что вмешательство по увеличению потребления фруктов и овощей обеспечило улучшение показателей функции легких. При некоторых вмешательствах имело место влияние на системное воспаление, качество жизни, связанное со здоровьем, и функциональный статус, хотя результаты порой были неоднозначными. По уровню предвзятости и качеству 5 исследований были признаны плохими, 5 – удовлетворительными, и 3 – хорошими.

Авторы исследования сделали выводы, что повышенное потребление фруктов и овощей в течение продолжительного времени могло положительно влиять на функцию легких у больных ХОБЛ. При некоторых диетологических вмешательствах также имело место влияние на системное воспаление, качество жизни, связанное со здоровьем, и функциональный статус, хотя некоторые результаты были неоднозначными. Многие исследования имели низкую статистическую мощность, высокую частоту выбывания или высокий уровень предвзятости. Необходимо дальнейшее изучение влияния продолжительных диетологических вмешательств.

Сохранность глазодвигательных реакций при болезни Паркинсона зависит от стимула и специфики задания

Fookan J, Patel P, Jones CB, McKeown MJ, Spering M. Preservation of eye movements in Parkinson's disease is stimulus and task specific. *J Neurosci* 2021, Nov 29: JN-RM-1690-21. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1690-21.2021. Epub ahead of print. PMID: 34848498.



Болезнь Паркинсона (БП) – это нейродегенеративное заболевание, для которого характерны двигательные нарушения, такие как тремор, брадикинезия и поструральная неустойчивость. Несмотря на то что дефициты движений глаз часто выявляют при выполнении саккад и заданий на слежение, также имеются сообщения о сохранности окулomotorной функции. В настоящей работе исследовали специфические задания и стимулы, при которых у пациентов с БП сохранялась окулomotorная функция. Шестнадцать пациентов с БП и восемнадцать сопоставимых с ними по возрасту здоровых испытуемых из контрольной группы выполняли ряд двигательных заданий, которые предполагали использование статичных или движущихся мишеней для производства пассивных или произвольных движений глаз – просаккад, антисаккад, следящих движений и быстрых движений, обеспечивающих зрительный контроль над перехватом рукой, по принципу «да/нет». В отличие от испытуемых из контрольной группы, у пациентов наблюдались системные нарушения при выполнении заданий с неподвижными мишенями – просаккады были гипометрическими, а процесс инициации антисаккад в сторону мишени был нарушен в 35% испытаний по сравнению с 14% ошибок у испытуемых из контрольной группы. У пациентов ошибки при выполнении заданий были связаны с короткими латентными периодами саккад, что указывало на недостаточность тормозного контроля. При этом движения глаз пациентов в ответ на предъявление движущихся мишеней были относительно сохранными. Пациенты с БП были в состоянии отслеживать и прогнозировать

движение исчезающей движущейся мишени, а также быстро принимать решения по принципу «да/нет» с той же точностью, что и испытуемые из контрольной группы. В среднем пациенты выполняли перехват рукой медленнее, однако инициация движения происходила раньше, что указывало на запуск процессов адаптации, компенсирующих замедление движения. Авторы пришли к выводу, что нарушения окулomotorной функции у пациентов с БП зависят от стимула и задания, и выдвинули предположение, что сохранность движений глаз и двигательной функции руки при БП связаны с задействованием отдельного пути, проходящего через верхнее двухолмие и ствол мозга, который минует систему лобной доли и базальных ганглиев. Результаты нашего исследования показали, что исследование окулomotorной функции и двигательной функции руки при БП позволяет подтвердить диагноз и способствует более глубокому пониманию особенностей прогрессирования и динамики заболевания.

Практическая значимость. Движения глаз представляют собой перспективный клинический инструмент для диагностики двигательных расстройств и отслеживания прогрессирования заболевания. Несмотря на то что у пациентов с БП присутствуют определенные окулomotorные нарушения, неясно, связаны ли описанные выше нарушения движений глаз со спецификой заданий. Авторы изучили движения глаз при БП в разных условиях с применением визуальных (статичные или движущиеся мишени) и двигательных (пассивные или произвольные движения) методов. Исследование показало, что пациенты с БП способны точно отслеживать движущиеся объекты, однако у них наблюдается неточность саккад, выполняемых в направлении статичных мишеней. Сохранность движений глаз, генерируемых в ответ на предъявление движущихся стимулов, может позволить пациентам совершать точные движения в соответствии с прогнозируемой траекторией движущейся мишени. Полученные результаты могут быть использованы при разработке средств для реабилитации или поддержания уровня функциональной активности.

Офтальмология

Синдром верхушки орбиты с окклюзией верхней глазной вены и опасным повышением внутриглазного давления, вызванный вирусом ветряной оспы

Pintwala RC, Sawatzky LA, Wong VA, Sheldon CA. Varicella-zoster virus-induced orbital apex syndrome with superior ophthalmic vein occlusion and malignant intraocular pressure rise. *Can J Ophthalmol* 2021, Nov 7: S0008-4182(21)00370-7. DOI: 10.1016/j.cjco.2021.09.019. Epub ahead of print. PMID: 34752736.



Синдром верхушки орбиты, вызванный вирусом ветряной оспы (VZV), чрезвычайно редок – в мире зарегистрированы около 20 случаев этого заболевания. Ниже приведено описание случая пациента с вызванным VZV синдромом верхушки орбиты и опасно высоким внутриглазным давлением вследствие тромбоза верхней глазной вены.

Женщина из Юго-Восточной Азии в возрасте 58 лет экстренно поступила с болью в правой части головы, повышенным слезотечением и рвотой. Ранее у нее было выявлено недифференцированное заболевание соединительной ткани (положительные результаты анализов на антинуклеарные антитела и ревматоидный фактор). Из лекарственных препаратов получала гидроксихлорохин (200 мг/сут перорально) и преднизон (7,5 мг перорально раз в два дня). Обследование выявило везикулярную сыпь позади от линии роста волос справа. Некорригированная острота зрения на обоих глазах составила 20/50. Зрачковые рефлексы сохранены. Признаки внутриглазного воспаления отсутствовали; внутриглазное давление составило 12 мм рт. ст. на обоих глазах. Движения глаз выполнялись в полном объеме. Экзофтальм от-

сутствовал. Компьютерная томография головы не выявила патологических изменений. У пациентки имела место ригидность шеи, в связи с чем ей выполнили люмбальную пункцию. Исследование методом полимеразной цепной реакции выявило VZV в спинномозговой жидкости, после чего пациентке немедленно начали лечение ацикловиром (700 мг внутривенно каждые 8 ч) по поводу вызванного VZV асептического менингита и вероятной глазной формы опоясывающего лишая. Через 48 ч пациентка перестала видеть правым глазом, что сопровождалось болью при сохранной реакции на свет. Помимо этого, имели место экзофтальм, хемоз и инъекция глазного яблока.

Подробное описание клинического случая можно прочитать в оригинале статьи.

Урология

Лечение гемангиомы уретры

Alam R, Rostom M, Cohen AJ. Management of Urethral Hemangioma. *Urology* 2021, Nov 12: S0090-4295(21)01038-4. DOI: 10.1016/j.urology.2021.10.027. Epub ahead of print. PMID: 34780843.



Гемангиомы представляют собой доброкачественные сосудистые опухоли, а гемангиомы уретры являются чрезвычайно редкой разновидностью данной патологии. Поскольку такие гемангиомы довольно редки, публикаций, посвященных оптимальной тактике лечения, крайне

мало. Наилучшими источниками информации для определения способа лечения являются описания клинических случаев, в которых особое внимание уделено лечению методом трансуретральной абляции или эндоскопической резекции. Вместе с тем рекомендаций по лечению гемангиомы уретры, не поддающейся лечению с применением таких малоинвазивных методов, не существует. В настоящей работе приведен обзор литературы, посвященной лечению гемангиомы уретры, описан случай мужчины, обратившегося по поводу рефрактерной гематурии вследствие гемангиомы пенильной уретры, рассмотрены операция по иссечению и реконструкция такой гемангиомы.

Психическое здоровье

Факторы, влияющие на тревожность, депрессию и способность к самообслуживанию у пациентов после трансплантации печени

Akbulut S, Ozer A, Saritas H, Yilmaz S. Factors affecting anxiety, depression, and self-care ability in patients who have undergone liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2021, Oct 28; 27 (40): 6967–84. Doi: 10.3748/wjg.v27.i40.6967. PMID: 34790018; PMCID: PMC8567481.



Депрессия, повышенная тревожность и нарушение способности к самообслуживанию являются одними из важнейших факторов, влияющих на качество жизни реципиентов трансплантата печени. Клинические проявления и симптомы повышенной тревожности и депрессии могут становиться более выраженными в зависимости от тяжести фонового заболевания печени.

Проведено исследование, целью которого стала оценка факторов, влияющих на тревожность, депрес-

сию и способность к самообслуживанию у реципиентов трансплантата печени. В данное описательное кросс-секционное исследование были включены реципиенты в возрасте старше 18 лет, которым была проведена трансплантация печени в Институте трансплантации печени Университета Иненю. Расчет размеров выборки показал, что необходимое минимальное число реципиентов – 301 человек (доверительная вероятность = 95%, доверительный интервал = 2,5, популяция = 1382). В опросе приняли участие 320 пациентов, при этом в анализ были включены 316 реципиентов, правильно ответивших на вопросы анкеты. В качестве зависимых переменных использовали показатели по шкале депрессии Бека, шкале тревоги Ч.Д. Спилбергера (формы I и II) и шкалы самообслуживания Self-Care Agency Scale. В качестве независимых переменных в данном исследовании использовали социально-демографические характеристики, наличие осложнений со стороны билиарной системы, наличие гепатоцеллюлярной карциномы, рекомендацию трансплантации печени дру-

гим пациентам и интервал между визитами в клинику.

Результаты исследования показали, что у реципиентов с осложнениями со стороны билиарной системы показатели способности к самообслуживанию были ниже ($p=0,002$), а показатели тревожности – выше ($p=0,004$). В свою очередь, у реципиентов с гепатоцеллюлярной карциномой были снижены показатели самообслуживания ($p=0,006$) и повышены показатели депрессии ($p=0,003$) и тревожности ($p=0,009$). Реципиенты трансплантата печени с ежемесячным доходом менее 3000 турецких лир имели более высокие показатели депрессии

($p<0,001$) и тревожности ($p=0,003$). Реципиенты, указавшие, что не будут рекомендовать трансплантацию печени другим, имели более низкие показатели способности к самообслуживанию ($p=0,002$) при более высоких показателях депрессии ($p<0,001$), ситуативной ($p=0,02$) и личностной ($p<0,001$) тревожности.

Таким образом, установлено, что наличие осложнений со стороны билиарной системы и гепатоцеллюлярной карциномы, низкий уровень дохода и необходимость ежемесячно посещать клинику представляют собой факторы, влияющие на способность к самообслуживанию, депрессию и тревожность.

Онкология

Оценка исходных показателей сердечно-сосудистого и онкологического риска, а также частота сердечно-сосудистых событий у женщин с раком молочной железы: опыт практического применения инструмента управления рисками HFA/ICOS

Tini G, Cuomo A, Battistoni A et al. Baseline cardio-oncologic risk assessment in breast cancer women and occurrence of cardiovascular events: The HFA/ICOS risk tool in real-world practice. *Int J Cardiol* 2021, Nov 27: S0167-5273(21)01876-3. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.11.059. Epub ahead of print. PMID: 34848212.



Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (HFA) при Европейском обществе кардиологов совместно с Международным обществом кардиоонкологов (ICOS) предложили шкалу для оценки исходных показателей сердечно-сосудистого риска у пациентов с онкологическими заболеваниями, которым назначены антрациклины и препараты, воздействующие на рецептор человеческого эпидермального фактора роста 2-го типа (HER2).

В рамках многоцентрового исследования когорты пациентов с раком молочной железы (PMЖ), проведенного на базе трех амбулаторно-поликлинических учреждений кардиоонкологического профиля в Италии,

изучены стратификация риска по шкале HFA/ICOS, назначения кардиоактивных препаратов и частота сердечно-сосудистых событий. В исследование были включены 373 пациентки с PMЖ, прошедших первичное кардиоонкологическое обследование. Из них 202 пациенткам были назначены антрациклины, а 171 – препараты, воздействующие на HER2. Средний возраст составил 60 ± 12 лет, при этом 49% пациенток с PMЖ имели показатели сердечно-сосудистого риска ≥ 2 . В группе, получавшей антрациклины, у 51% риск был низким, у 43% – умеренным, а у 6% – высоким, в то время как в группе, получавшей препараты, воздействующие на HER2, у 27% пациенток риск был низким, у 58% – умеренным, а у 15% – высоким. В обеих группах умеренный и высокий риск был связан с применением кардиоактивных препаратов ($p<0,0001$). Среди получавших антрациклины не были выявлены случаи дисфункции левого желудочка, а среди получавших препараты, воздействующие на HER2, имели место 16 случаев. Умеренный и высокий риск не был связан с частотой дисфункции левого желудочка ($p=0,17$).

Авторы исследования сделали вывод, что пациенты с умеренным и высоким риском по шкале HFA/ICOS с большей вероятностью могли получать кардиоактивные препараты, чем может объясняться отсутствие связи между уровнем риска и частотой дисфункции левого желудочка.

Ответ на клиническую задачу «Пациентка 22 лет с жалобами на лихорадку, кожные высыпания, слабость»

Correct answer on clinical case «Female patient aged 22, complaining of fever, skin rashes, and fatigue»

Верный ответ: А – инфекционный мононуклеоз.

Обсуждение

Имеющийся у больной симптомокомплекс в виде лихорадки, фарингита, регионарной лимфаденопатии, болезненности увеличенных лимфоузлов, увеличения размеров селезенки позволяет предполагать наличие инфекционного мононуклеоза (ИМ). Заболевание вызывается вирусом Эпштейна–Барр (из группы ретровирусов), поражающим главным образом лимфоидную ткань. В периферической крови характерным признаком является увеличение лимфоидных мононуклеарных клеток с широкой базофильной цитоплазмой и нежной структурой ядра, напоминающей бластные клетки. Эти клетки, ранее обозначавшиеся как «лимфоциты» или «атипичные мононуклеары» относятся к лимфоидным клеткам, пролиферирующим при стимуляции вышеуказанным вирусом. Указанные клетки не характерны для хронического лимфолейкоза, при котором ключевым гематологическим признаком является стойкий абсолютный лимфоцитоз. Морфология клеток, напоминающих «бластные» в сочетании с такими симптомами, как лихорадка, боли в горле, увеличение лимфоузлов и селезенки иногда наводит на мысль о возможности острого лейкоза.

Однако нормальные показатели гемоглобина и тромбоцитов делают подобное предположение маловероятным и не требуют диагностического исследования костного мозга. Если говорить о диагностической ценности морфологического исследования лимфоузла, то биопсия может быть показана не для подтверждения диагноза ИМ, а для исключения лимфомы. В данной ситуации предположение о лимфоме маловероятно (консистенция и болезненность лимфоузлов, наличие кожных изменений, острое развитие заболевания), что подтверждено дальнейшей динамикой заболевания. Особенностью больных ИМ является частое развитие кожных папулезных высыпаний (см. рисунок), особенно на фоне назначения бета-лактамов антибиотиков, как это имело место у данной пациентки. В острую фазу заболевания такие высыпания возникают у 10% больных, а при назначении им (по поводу предполагаемой бактериальной инфекции) ампициллина – у 80%. Этот феномен можно условно расценивать как один из диагностических критериев ИМ. При ИМ возможно преходящее повышение печеночных ферментов (АСТ, АЛТ). Как правило, ИМ не требует лечения, в частности назначения макролидных и других антибиотиков. Возможно затяжное течение заболевания.

Правила подготовки рукописей для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право опубликовать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес, должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или соавтатели. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («В:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.