

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

ISSN 2713-2552 (Print)
ISSN: 2782-5671 (Online)

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

Гистиоцитоз из клеток
Лангерганса

GAVE-синдром в пожилом
возрасте

Система оксида азота
и *Helicobacter pylori*

Коморбидность синдрома
повышенной эпителиальной
проницаемости

COVID-19 и основные
ревматические заболевания
Пожилой больной с ОРВИ

№1 ТОМ 4
2023



портал
CON-MED.RU



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ
CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE
klin-razbor.ru

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства науки и высшего образования РФ журнал включен в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

2023 / Том 4 / №1

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., Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

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

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

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.

Адрес редакции: 115054, Москва,
Жуков проезд, 19, эт. 2, пом. XI

Издатель: ООО «ММА «МЕДИАМЕДИКА»
127055, Москва, а/я 37

Адрес типографии:

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

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором. Информация на сайте <http://klin-razbor.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. 2023 г.

Журнал распространяется бесплатно.

Дата выхода 06.03.2023

Возрастное ограничение 16+

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Клинический случай

GAVE-синдром как редкая причина трансфузионно-резистентной железодефицитной анемии у женщины пожилого возраста
С.О. Ибрагимова, О.С. Аришева, М.А. Карнаушкина, Ю.А. Пигарёва, Д.О. Спасокукоцкий 6

Лекция

Пожилый больной с острой респираторной вирусной инфекцией
Л.И. Дворецкий 12

Обзор и клинический случай

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса
В.В. Фомин, М.И. Митькина, Е.Н. Попова, Л.А. Пономарева, А.А. Чинова 19

Обзор

Коморбидность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости
Д.И. Трухан, Е.Н. Деговцов, А.Ю. Новиков 27

Обзор

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и основные ревматические заболевания
Д.И. Трухан, И.А. Викторова 36

Резолюция совета экспертов

Резолюция совета экспертов: «Современный подход к ведению пациентов с табачной зависимостью»
М.В. Ежов, Е.В. Гушанская, М.Л. Максимов, Ю.М. Юферева, А.В. Розанов 44

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Патогенетическая роль изменений системы оксида азота при инфицировании различными генотипами *Helicobacter pylori*
Е.Ю. Плотнокова, Л.А. Ярошенко, А.О. Куцаева 49

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Лекция

Сердечно-сосудистые риски и самоконтроль гликемии у больных сахарным диабетом
Д.Г. Гусенбекова, О.Д. Остроумова 53

НЕВРОЛОГИЯ

Лекция

Урок врачебной этикетики
Л.Б. Лихтерман, В.А. Охлопков 56

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Клинический случай

Лимфангиома вульвы у молодой женщины, диагностированная ранее как аногенитальные бородавки
Ю.Н. Грекова, Н.В. Зильберберг, Н.П. Торопова 61

ГИНЕКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Определение риска осложнений беременности и родов у женщин с исходно нормальной массой тела в зависимости от прибавки массы в процессе гестационного периода
Т.Ю. Пестрикова, Т.П. Князева, Е.А. Юрасова 64

СОТРУДНИЧЕСТВО

Снижает ли витамин D риск тяжелых приступов астмы или улучшает ли контроль симптомов астмы? 70

Лечение, направленное на эрадикацию метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) в легких, у людей с муковисцидозом 71

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Клинический случай

Клиническая задача для самоконтроля. Подозрение на желудочное кровотечение
Л.И. Дворецкий 73

INTERNAL DISEASES

Clinical Case

GAVE syndrome as a rare cause of transfusion-resistant iron deficiency anemia in an elderly woman
S.O. Ibragimova, O.S. Arisheva, M.A. Karnauzhkina, Yu.A. Pigaryova, D.O. Spasokukotsky 6

Lecture

Elderly patient with acute respiratory viral infection
L.I. Dvoretzky 12

Review and clinical case

Langerhans cell histiocytosis
V.V. Fomin, M.I. Mitkina, E.N. Popova, L.A. Ponomareva, A.A. Chinova 19

Review

Comorbidity of syndrome of increased epithelial permeability
D.I. Trukhan, E.N. Degovtsov, A.Yu. Novikov 27

Review

New coronavirus infection (COVID-19) and major rheumatic diseases
D.I. Trukhan, I.A. Viktorova 36

Expert council resolution

Expert council resolution: "Contemporary approach to management of patients with tobacco addiction"
M.V. Ezhov, E.V. Gushanskaya, M.L. Maximov, Yu.M. Yufereva, A.V. Rozanov 44

GASTROENTEROLOGY

Original Article

Nitric oxide system in patients infected with *Helicobacter pylori* of different genotypes
E.Yu. Plotnikova, L.A. Yaroshenko, A.O. Kutsaeva 49

ENDOCRINOLOGY

Lecture

Cardiovascular risk and self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes mellitus
D.G. Gusenbekova, O.D. Ostroumova 53

NEUROLOGY

Lecture

The lesson of medical anti-ethics
L.B. Likhтерman, V.A. Okhlopov 56

DERMATOLOGY

Clinical Case

Lymphangioma of the vulva in a young woman, diagnosed previously as anogenital warts
Yu.N. Grekova, N.V. Zilberberg, N.P. Toropova 61

GYNECOLOGY

Original Article

Determining the risk of pregnancy and childbirth complications in women with initially normal body weight depending on weight gain during the gestational period
T.Yu. Pestrikova, T.P. Knyazeva, E.A. Yurasova 64

COLLABORATION

Does vitamin D reduce risk of severe asthma attacks or improve control of asthma symptoms? 70

Treatments to clear the 'superbug' methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from the lungs of people with cystic fibrosis 71

CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING

Clinical Case

Clinical case for self-monitoring. Suspected stomach hemorrhage
L.I. Dvoretzky 73

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ

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 Алыкеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, Казахстан)
Трухан Дмитрий Иванович,
д-р мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ОмГМУ (Омск, Россия)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Бордин Дмитрий Станиславович,
д-р мед. наук, проф., ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова»,
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)
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, Республика Беларусь)
Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КеМГМУ (Кемерово, Россия)
Рахметова Венера Саметовна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана» (Астана, 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

Габидуллина Рушанья Исмагиловна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КГМУ (Казань, Россия)
Дубровина Светлана Олеговна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО РостГМУ (Ростов-на-Дону, Россия)
Зефирова Татьяна Петровна,
д-р мед. наук, проф., КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО (Казань, Россия)
Оразов Мекан Рахимбердыевич,
д-р мед. наук, проф., Медицинский институт ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)
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, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии» (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»
(Астана, Казахстан)
Сивкозов 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)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

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

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

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)
Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(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)
Свистушкин 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 «НМИЦПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (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)
Синапальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Аль-Шукри Адел Сальманович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова»
(Санкт-Петербург, Россия)
Белый Лев Евгеньевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО УлГУ (Ульяновск, Россия)
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)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Бирюкова Елена Валерьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)
Батрак Галина Алексеевна,
д-р мед. наук, доц., проф., ИПО ФГБОУ ВО «Ивановская ГМА» (Иваново, Россия)
Галстян Гагик Радикович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» (Москва, Россия)
Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

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 (Astana, Kazakhstan)

Dmitry I. Trukhan,

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

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Dmitriy S. Bordin,

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

Natalia B. Gubergits,

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 (Astana, Kazakhstan)

Aleksei A. Samsonov,

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

GYNECOLOGY

Rushanya I. Gabidullina,

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

Svetlana O. Dubrovina,

D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University (Rostov-on-Don, Russia)

Tatiana P. Zefirova,

D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy (Kazan, Russia)

Mekan R. Orazov,

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

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 (Astana, Kazakhstan)

Ilya V. Sivokozov,

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

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,

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

Sergei K. Zyryanov,

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

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

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)

Leonid B. Likhтерman,

D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery (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)

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. Sinopal'nikov,

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

Andrei A. Zaycev,

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

UROLOGY

Adel S. Al-Shukri,

D. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

Lev E. Belyi,

D. Sci. (Med.), Prof., Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

Vladimir V. Borisov,

D. Sci. (Med.), Prof., Russian Society of Urology (Moscow, Russia)

Pavel I. Rasner,

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

ENDOCRINOLOGY

Galina A. Batrak

D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy (Ivanovo, Russia)

Elena V. Biryukova,

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

Gagik R. Galstyan,

D. Sci. (Med.), Prof., Endocrinology Research Centre (Moscow, Russia)

Nina A. Petunina,

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



GAVE-синдром как редкая причина трансфузионно-резистентной железодефицитной анемии у женщины пожилого возраста

С.О. Ибрагимова¹, О.С. Аришева¹, М.А. Карнаушкина^{✉1}, Ю.А. Пигарёва², Д.О. Спасокукоцкий³

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.В. Виноградова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

[✉]kar3745@yandex.ru

Аннотация

Эктазия вен антрального отдела желудка, или GAVE-синдром, является редкой патологией, но у 4% пожилых пациентов может стать причиной кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Основным его проявлением является рефрактерная анемия, требующая регулярных переливаний крови и постоянного приема препаратов железа. Ключевой метод диагностики – визуализация продольно расположенных эктазированных вен антрального отдела желудка при эндоскопических исследованиях и данные гистологического исследования. Общепринятым стандартом лечения признана эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция. Представляем описание клинического случая пожилой женщины с GAVE-синдромом, тяжелой трансфузионно-резистентной железодефицитной анемией и наличием постоянного кардиостимулятора. Сложность ведения заключалась в недооценке эндоскопической картины изменений слизистой оболочки желудка в дебюте заболевания, что затруднило поиск источника кровотечения, а наличие постоянного кардиостимулятора у пациентки потребовало коррекции его работы перед процедурой аргоноплазменной коагуляции.

Ключевые слова: эктазия вен антрального отдела желудка, арбузный желудок, GAVE-синдром, железодефицитная анемия, аргоноплазменная коагуляция.

Для цитирования: Ибрагимова С.О., Аришева О.С., Карнаушкина М.А., Пигарева Ю.А., Спасокукоцкий Д.О. GAVE-синдром как редкая причина трансфузионно-резистентной железодефицитной анемии у женщины пожилого возраста. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 6–11. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00183

GAVE syndrome as a rare cause of transfusion-resistant iron deficiency anemia in an elderly woman

Sabina O. Ibragimova¹, Olga S. Arisheva¹, Mariya A. Karnaushkina^{✉1}, Yuliya A. Pigaryova², Daniil O. Spasokukotsky³

¹ People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia;

² Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³ Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

[✉]kar3745@yandex.ru

Abstract

Antrum vein ectasia or GAVE syndrome, although rare, can lead to bleeding from the upper gastrointestinal tract in 4% of elderly patients. Its main manifestation includes refractory anemia, requiring regular blood transfusions and constant intake of iron supplements. It is diagnosed by presence of longitudinally located ectatic veins of the antrum of the stomach and histological examination data. Standard treatment includes endoscopic argon plasma coagulation. We present a clinical case report of an elderly woman with GAVE syndrome, severe recurrent iron deficiency anemia, and implanted permanent pacemaker. The treatment complexity in this case was presented by underestimating the endoscopic findings in the gastric mucosa at the onset of the disease, which made it difficult to find the source of bleeding, and the presence of a permanent pacemaker in the patient required correction of its work before the argon plasma coagulation procedure.

Keywords: gastric antral vascular ectasia, watermelon stomach, GAVE syndrome, iron-deficiency anemia, argon plasma coagulation.

For citation: Ibragimova S.O., Arisheva O.S., Karnaushkina M.A., Pigareva Y.A., Spasokukotskii D.O. GAVE syndrome as a rare cause of transfusion-resistant iron deficiency anemia in an elderly woman. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 6–11. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00183

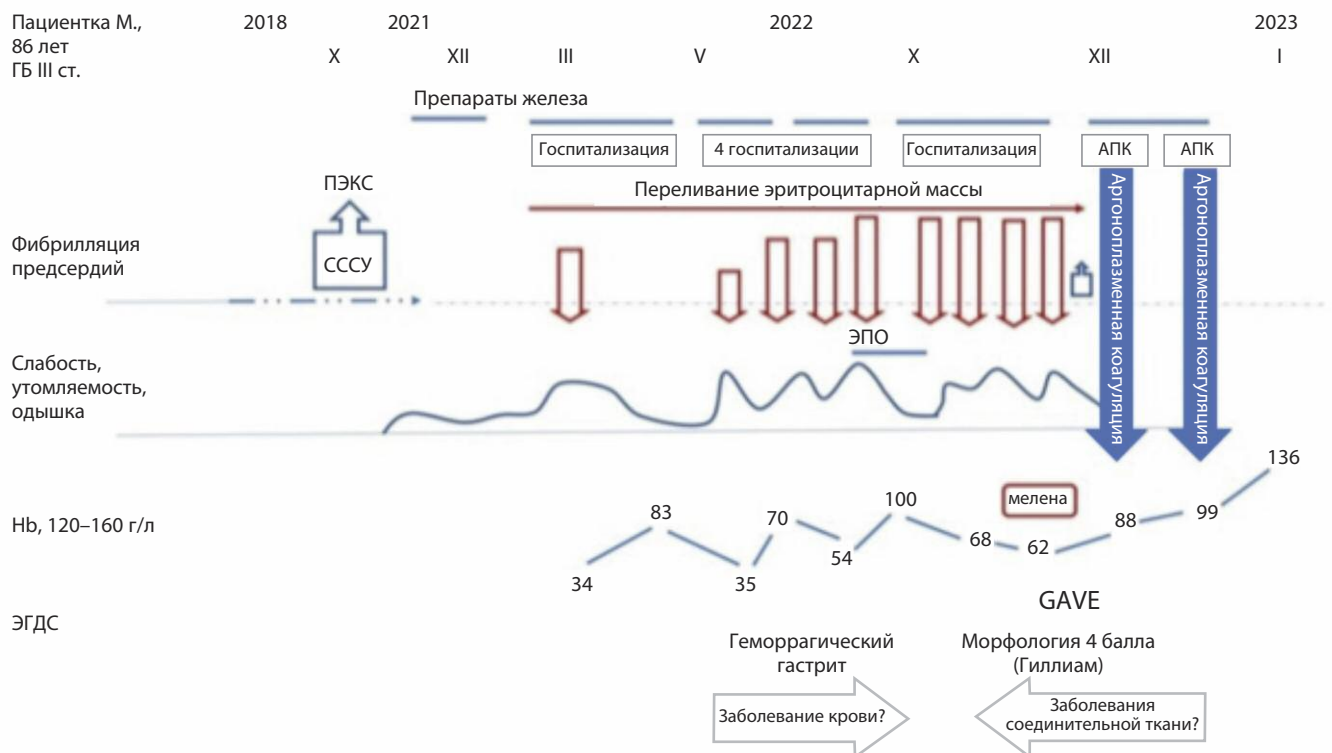
Эктазия вен антрального отдела желудка, или GAVE-синдром, – одна из редких причин персистирующих кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [1, 2]. GAVE-синдром впервые описан А. Rider и соавт. в 1953 г. как «эрозивный тип гастрита с выраженной вено-капиллярной эктазией». Заново он был «открыт» в 1984 г. группой ученых под руководством М. Jabbari. Впоследствии из-за своеобразной эндоскопической картины, напоминающей арбузные полосы, заболевание получило еще одно название – «арбузный желудок» [3].

Выявляемые изменения представляют собой тип сосудистой мальформации, характеризующийся расширением поверхностных кровеносных сосудов слизистой оболочки (СО) в антральном отделе желудка, который при проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) имеет вид линейной гиперемии. Частота встречаемости данного синдрома составляет около 4% от всех неварикозных кровопотерь [4]. Большинство пациентов с данной патологией – это женщины (71%) в возрасте 60–70 лет [5]. Клиническое течение, как правило, бессимп-

Гистологическая шкала для постановки GAVE-синдрома [14] <i>Histological scoring system for diagnosis of GAVE syndrome [14]</i>			
Баллы	Фибриновые тромбы и/или сосудистые эктазии	Фиброзно-мышечная гиперплазия	Фиброгиалиноз
0	Оба отсутствуют	Отсутствует	Отсутствует
1	Один присутствует	Присутствует	Присутствует
2	Оба присутствуют	Высокая степень выраженности	–

Примечание: для подтверждения наличия GAVE необходимо набрать более 3 баллов.

Рис. 1. Схема истории болезни пациентки М., 86 лет.
Fig. 1. Scheme of the disease history of female patient M. aged 86.



Примечание. Гб – гипертоническая болезнь, ПЭКС – постоянный кардиостимулятор, СССУ – синдром слабости синусового узла, ЭПО – эритропоэтин, АПК – аргоноплазменная коагуляция, Нб – гемоглобин, ЭГДС – эзофагогастродуоденоскопия.

томно. Доминирующим признаком, позволяющим предположить наличие GAVE-синдрома, являются симптомы трансфузионно-зависимой хронической железодефицитной анемии. Острое желудочно-кишечное кровотечение развивается нечасто, в то время как хроническая кровопотеря является более характерным его проявлением [6, 7]. Изменения, характерные для GAVE-синдрома, описаны у пациентов с различными заболеваниями: 60% страдают аутоиммунными заболеваниями (склеродермия, синдром Рейно, аутоиммунный тиреозит), 30% имеют циррозы печени различной этиологии. Данный синдром описан также у пациентов после трансплантации костного мозга, на фоне хронической почечной недостаточности, сахарного диабета 2-го типа и острого миелолейкоза [4, 8–11].

Диагноз GAVE (Gastric Antral Vascular Ectasia) может быть установлен как на основании эндоскопического исследования, так и при помощи гистологического метода исследования, который является «золотым» диагностическим стандартом. Типичный гистологический паттерн

GAVE-синдрома включает следующие признаки хронического воспаления СО желудка: гиперплазия, капиллярная эктазия, тромбоз, отек подслизистой с расширенными сосудами. Однако, поскольку поражения при данном синдроме имеют очаговый характер, материал для гистологического исследования может быть взят из непо пораженного участка, что может не позволить правильно поставить диагноз. Кроме того, интерпретация выявленных изменений СО желудка часто затруднительна [9, 12, 13]. Следовательно, при постановке диагноза необходимо учитывать как данные эндоскопического исследования, так и описание морфологических изменений в биоптате. Поэтому в 1989 г. Гиллиам и соавт. предложили систему оценки для диагностики GAVE: наличие капиллярных эктазий и/или фибриновых тромбов и фиброзно-мышечная гиперплазия, представленная пролиферацией веретенообразных клеток (шкала Гиллиама). Впоследствии для улучшения чувствительности и специфичности данной шкалы был добавлен третий параметр, фиброгиалиноз (см. таблицу).

Для лечения GAVE-синдрома может быть использована биполярная электрокоагуляция или лазерная коагуляция. Однако общепринятым стандартом лечения признана эндоскопическая аргоноплазменная коагуляция (АПК) [14, 15].

В отечественной литературе сведения о диагностике и лечении GAVE-синдрома крайне скудны. При проведении литературного поиска за последние 5 лет в системе PubMed с использованием поисковой строки "gastric antral vascular ectasia" OR "watermelon stomach" OR "GAVE syndrome" из 105 найденных статей только в 5 статьях авторами являлись российские ученые. Это демонстрирует низкую осведомленность наших врачей о данном синдроме.

Представляем клиническое наблюдение постановки диагноза GAVE и эффективной АПК как способа лечения тяжелой рефрактерной анемии у пожилой пациентки (рис. 1).

Пациентка М., 86 лет, поступила с жалобами на утомляемость и нарастающую слабость. В анамнезе – гипертоническая болезнь с максимальными цифрами повышения артериального давления до 220/100 мм рт. ст, адаптирована к 120/80 мм рт. ст. Около 5 лет – персистирующая форма фибрилляции предсердий. 03.02.2021 – имплантация подкожного электрокардиостимулятора (ПЭКС) по поводу синдрома слабости синусового узла (СССУ). Курение, прием алкоголя и заболевания печени отрицает. В декабре 2021 г. стала отмечать выраженную общую слабость, утомляемость, головокружения, одышку при незначительной физической нагрузке. Верифицирована хроническая железодефицитная анемия. В связи с отсутствием эффекта от заместительной терапии пероральными препаратами железа в марте 2022 г. госпитализирована в ГКБ им. В.В. Виноградова. При поступлении уровень гемоглобина (Hb) – 34 г/л, эритроциты – $1,8 \times 10^{12}$, MCV – 58,2 фл, MCH – 14,1 пг, ретикулоциты – 0,6%, сывороточное железо – 1,4 мкмоль/л, трансферрин – 341 г/л, общая железосвязывающая способность сыворотки – 434 мкмоль/л, ферритин – 2 мкг/л. Изменений в лейкоцитарной формуле крови не выявлено. Маркеры вирусных гепатитов – отрицательные. Тиреотропный гормон, Т3, Т4 – норма. Уровни мочевины и креатинина составляли 64 мкмоль/л и 2,1 мкмоль/л соответственно. Альбумин – 42 г/л, билирубин – 15 г/л, МНО – 1,4. Гликированный гемоглобин с учетом возраста – 7,0%. Проводилось обследование в рамках онкопоиска (колоноскопия, ультразвуковое исследование органов малого таза, компьютерная томография органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза, маммография, онкомаркеры) – данных, подтверждающих онкопатологию, не получено. На эластометрии печени данных за цирроз печени не выявлено (5,3 кПа, что соответствует степени фиброза F0 по METAVIR). СО желудка на ЭГДС анемичная, атрофичная во всех отделах, бледно-розовая с выраженным сосудистым рисунком; в средней трети тела желудка по передней стенке, по большой кривизне в нижней трети тела выявлены по-

липовидные образования (3 мм) на широком основании с гладкой поверхностью без микрососудистого рисунка, по цвету не отличающиеся от окружающей слизистой; в антральном отделе СО пестрая за счет сливных геморрагий до 2–4 мм на всех стенках; в остальном без особенностей. Эндоскопическая картина расценена как геморрагический гастрит на фоне панатрофического гастрита с единичными полипами фундальных желез. От проведения биопсии было решено воздержаться в связи с высоким риском кровотечения. Пациентке проводилось переливание эритроцитарной массы (суммарно за госпитализацию 1450 мл), лечение атрофического гастрита, были назначены парентерально препараты железа. Уровень Hb при выписке составил 83 г/л.

С мая 2022 г., несмотря на прием препарата железа (Сорбифер Дурулес 200 мг/сут), – ежемесячные госпитализации с нарастающей слабостью, одышкой, со снижением Hb до 35–56 г/л, сывороточного железа – до 1,2 мкмоль/л. Коррекция анемии проводилась неоднократно гемотрансфузиями (в мае перелито 860 мл, в июне – 1400 мл, в июле – 1100 мл, в августе – 1690 мл), после которых уровень Hb повышался от 70 до 104 г/л, пациентка продолжала постоянно принимать Сорбифер. Учитывая резистентный характер анемии, была направлена к гематологу. Выполнена трепанобиопсия. Миелограмма – без патологии. Сидеробласты – 6% от всех клеток эритроцитарного ряда. Выставлен диагноз – анемия хронических болезней. Рекомендована терапия эритропоэтином альфа 10 000/12 000 ЕД подкожно 3 раза в неделю. Продолжена терапия препаратами железа.

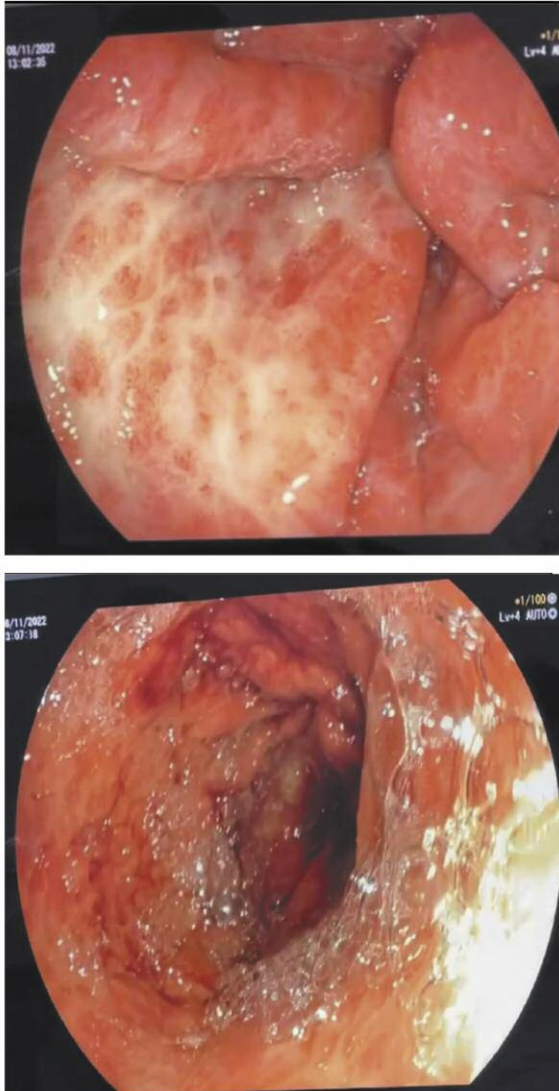
В конце октября 2022 г. пациентка вновь госпитализирована. Уровень Hb – 68 г/л. На ЭГДС: СО желудка бледно-розовая, тусклая, мутная, атрофичная во всех отделах, в антральном отделе по вершинам складок определяются расширенные инъецированные сосуды подслизистого слоя ярко-красного цвета; в теле желудка определяются 3 эпителиальных образования с розовыми верхушками до 3 мм; в остальном без особенностей. Проведено эндоскопическое удаление эпителиальных образований. Заключение: эктазия вен антрального отдела желудка (GAVE-синдром), эндоскопическая картина атрофического гастрита (рис. 2).

По данным гистологического исследования: в препаратах фрагменты СО антрального отдела желудка с участками атрофии ворсинок и гиперплазии покровно-ямочного эпителия, фиброзно-мышечной гиперплазией стромы с большим количеством веретенообразных клеток. Выявлены эктазированные сосуды капиллярного типа и фибриновые тромбы. *Helicobacter pylori* не обнаружен. Морфологическая картина может соответствовать антральной сосудистой эктазии желудка (GAVE-синдром), 4 балла по шкале Гиллиама.

Наличие эктазии вен антрального отдела желудка у женщины пожилого возраста требовало исключения системного заболевания соединительной ткани (СЗСТ). Проведено исследование аутоиммунных маркеров (ревматоидный фактор, антинуклеарный фактор, антитела к двухцепочной ДНК, антитела к циклическому цитрул-

Рис. 2. Эндоскопическая картина пациентки М. до проведения курса АПК. В антральном отделе по вершинам складок определяются расширенные, инъецированные сосуды подслизистого слоя ярко-красного цвета.

Fig. 2. Endoscopic pattern of female patient M. before the course of argon plasma coagulation. In the antrum, the bright-red dilated injected submucosal blood vessels are visible on tops of the folds.

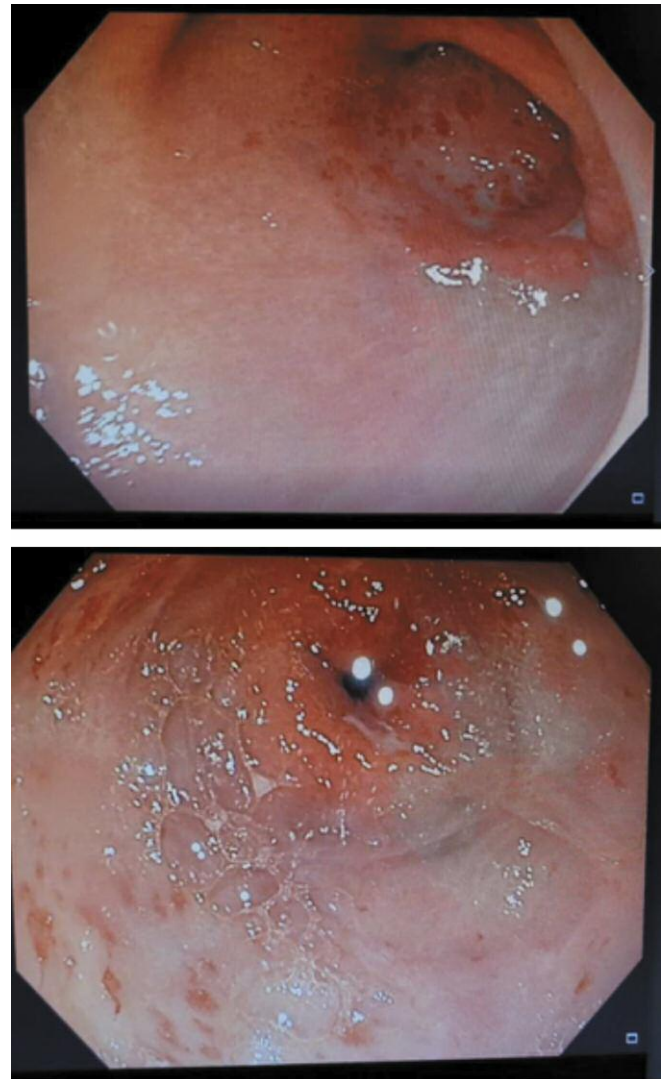


линсодержащему пептиду, LE-клетки, Scl-70, Jo-1), выполнена капилляроскопия в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» – убедительных данных за СЗСТ не получено.

Во время данной госпитализации (март 2022 г.) впервые с начала болезни пациентка отметила эпизод черного стула. Кал на скрытую кровь – резко положительный. Сохранялось стойкое снижение уровня гемоглобина, без выраженного эффекта от гемотрансфузий (перелито 9 доз эритроцитарной массы, с незначительным повышением уровня Hb с 62 до 78 г/л). На повторной ЭГДС: СО желудка бледно-розовая, тусклая, мутная, атрофичная во всех отделах; в антральном отделе по вершинам складок определяются расширенные, инъецированные сосуды подслизистого слоя ярко-красного цвета; данных за активное кровотечение не получено. Состояние было расценено как рецидивирующее кровотечение из эктазированных капилляров антрального отдела желудка.

Рис. 3. Эндоскопическая картина пациентки М. после проведения двух сеансов АПК. При контрольном исследовании в антральном отделе определяются участки кишечной метаплазии и субэпителиальные геморрагии, преимущественно по передней стенке.

Fig. 3. Endoscopic pattern of female patient M. after two sessions of argon plasma coagulation. The follow-up examination has revealed foci of intestinal metaplasia and subepithelial hemorrhages in the antrum, mostly on the anterior wall.



Пациентка направлена в ГКБ им. С.П. Боткина для решения вопроса о возможном проведении АПК эктазированных сосудов. В связи с наличием кардиостимулятора возможность использования АПК была согласована с кардиологом-аритмологом. Проведена коррекция работы ПЭКС на время проведения операции. При поступлении уровень гемоглобина – 73 г/л. Перелита 1 доза эритроцитарной взвеси. 3 декабря проведен первый сеанс АПК слизистой антрального отдела желудка. Уровень Hb после первого сеанса АПК – 88 г/л. Через неделю проведен 2-й сеанс АПК. Уровень Hb – 99 г/л. Амбулаторно проводилась терапия препаратами железа. Через месяц после 2-го сеанса АПК уровень Hb без проведения гемотрансфузий повысился до 116 г/л. Через 2 мес после выписки из стационара – Hb 120 г/л. Препараты железа отменены. В январе 2023 г. Hb – 136 г/л.

На контрольной ЭГДС (февраль 2023 г.) – в антральном отделе определялись участки кишечной метаплазии и субэпителиальные геморрагии в небольшом количестве, преимущественно по передней стенке антрального отдела, контактной кровоточивости и кровотечения на момент исследования выявлено не было (рис. 3).

В настоящее время пациентка продолжает наблюдаться у гастроэнтеролога. Самочувствие хорошее, жалоб нет. Одышка, слабость не беспокоят. Уровень гемоглобина в норме.

Обсуждение

GAVE является редким синдромом, который может стать причиной трансфузионнозависимой железодефицитной анемии, а также привести к развитию желудочно-кишечного кровотечения, особенно у пожилых пациентов, как произошло у пациентки в описанном клиническом случае. Известно, что средний возраст пациентов с GAVE-синдромом составляет 71,6 года (от 59 до 85 лет). Соотношение мужчин и женщин составляет 1:6 [16].

GAVE часто ассоциирован с такими хроническими заболеваниями, как цирроз печени и заболевания соединительной ткани. В нашем наблюдении у пациентки отсутствовали признаки печеночно-клеточной недостаточности (нормальный уровень альбумина, МНО), портальной гипертензии и признаки цирроза печени при проведении эластометрии. С учетом женского пола, пожилого возраста исключалось системное заболевание соединительной ткани, в частности склеродермия. Однако в ходе проведенного обследования заболевание соединительной ткани не подтвердилось. Также были исключены новообразования, заболевания крови, гипотиреоз, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, которые, по данным литературы, могут быть ассоциированы с описываемым синдромом [8–11].

Патофизиология GAVE-синдрома в настоящее время до конца не известна. Одна из гипотез заключается в ахлоргидрии, которая может приводить к дисбалансу таких сосудорасширяющих гормонов, как гастрин, простагландины [17]. Одной из причин ахлоргидрии является атрофический гастрит. В представленном случае были выявлены эндоскопические и морфологические признаки атрофии СО желудка. Возможно, это и послужило поводом для развития венозной эктазии.

Для интерпретации результатов, полученных при проведении гистологического исследования, использовалась рекомендованная в таких случаях шкала Гиллиама. Учитывая выявленную фиброзно-мышечную гиперплазию с большим количеством веретенообразных клеток (2 балла), одновременное присутствие эктазированных сосудов капиллярного типа и фибриновых тромбов (2 балла), количество баллов составило 4, что позволило поставить диагноз GAVE.

Учитывая, что причина анемии была установлена, встал вопрос о выборе терапии.

Нами был произведен поиск публикаций, посвященных данному вопросу, доступных в электронных базах данных (Medline, PubMed и SCOPUS), с января 2002 по ав-

густ 2022 г. В качестве поисковых терминов использовались следующие ключевые слова: GAVE, watermelon stomach, vascular ectasia of the stomach, gastric antral vascular ectasia, endoscopic, treatment, argon plasma coagulation.

При проведении литературного поиска была получена следующая информация. До появления эндоскопических методов лечения терапия GAVE-синдрома проводилась преимущественно симптоматически. Цель ее состояла в том, чтобы восполнить потерю крови и железа. При неэффективности консервативного лечения проводилась антрэктомия желудка. В настоящее время в качестве лечения GAVE рекомендовано проведение эндоскопической абляции [4, 18, 19]. Однако в последние годы 1-й линией лечения считается АПК, представляющая собой бесконтактный метод электрокоагуляции, использующий ионизированную струю аргона для подачи монополярного тока на целевую зону [4, 20]. Авторы сообщают о хороших результатах по стабилизации уровня гемоглобина при применении данной процедуры [21–26]. По мнению St. Romain и соавт. [27] и S. Garg и соавт. [28], клинический успех этого метода лечения варьирует от 100 до 40%. АПК имеет благоприятный профиль безопасности благодаря бесконтактной методике и ограниченной глубине повреждения СО. Он крайне редко сопровождается формированием спаек и кровотечений [29]. Несмотря на отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, АПК в настоящее время считается наиболее эффективным методом лечения GAVE-синдрома [24–26, 30, 31]. Наличие ПЭКС у нашей пациентки ограничивало использование АПК, поскольку применение тока во время процедуры могло привести к нарушению работы кардиостимулятора. Совместно с аритмологом ПЭКС был перезагружен в безопасный режим. После окончания процедуры кардиостимулятор был настроен в соответствии с предпроцедурными параметрами [32].

Заключение

У пожилой женщины с резистентной к лечению тяжелой анемией имела место недооценка эндоскопической картины в дебюте заболевания, которая привела к отсроченности постановки диагноза и своевременной верификации GAVE-синдрома. АПК позволила устранить патологические изменения в СО желудка и купировать клиничко-лабораторные признаки анемии.

Таким образом, в случаях необъяснимой трансфузионно-резистентной хронической железодефицитной анемии, особенно у пациентов пожилого возраста, следует исключать GAVE-синдром. Учитывая, что данный синдром может быть пропущен во время проведения ЭГДС из-за недостаточной настороженности врачей-эндоскопистов, перед проведением исследования у данной категории пациентов лечащему врачу рекомендовано обращать внимание специалиста, выполняющего процедуру, на необходимость исключения данного синдрома.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Olevskaya E.P., Tarasov A.N. Эктазия вен антрального отдела желудка. Клиническая медицина. 2016; 94 (9): 693–6. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-693-696 [Olevskaya E.P., Tarasov A.N. Venous ectasia of gastric antrum. Klinicheskaya medicina. 2016; 94 (9): 693–6. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-9-693-696 (in Russian).]
- Dulai GS, Jensen DM, Kovacs TO. Endoscopic treatment outcomes in watermelon stomach patients with and without portal hypertension. Endoscopy 2004; 36: 68–72. DOI: 10.1055/s-2004-814112
- Rider JA, Klotz AP, Kirsner JB. Gastritis with veno-capillary ectasia as a source of massive gastric hemorrhage. Gastroenterology 1953; 24: 118–23.
- Selinger CP, Ang YS. Gastric antral vascular ectasia (GAVE): an update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. Digestion 2008; 77 (2): 131–7. DOI: 10.1159/000124339
- Nguyen HLeC, Nguyen H. Gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach)—an enigmatic and often-overlooked cause of gastrointestinal bleeding in the elderly. Perm J 2009; 13 (4): 46–9. DOI: 10.7812/TPP/09-055
- Piccinni G, Angrisano A, Marzullo A et al. Diagnosing and treating bleeding portal hypertensive duodenopathy. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2006; 16 (3): 294–6. DOI: 10.1089/lap.2006.16.294
- Lagejua N, Upretiya P, Neupanea D et al. Gastric antral vascular ectasia (Watermelon stomach); an unusual cause of upper gastrointestinal bleeding in elderly: A case report. Ann Med Surg 2022; 82: 104733.
- Bellis L, Nicodemo S, Galossi A et al. Hepatic venous pressure gradient does not correlate with the presence and the severity of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. Gastrointest Liver Dis 2007; 3 (16): 273–7.
- Dong L, Zhang ZN, Fang P et al. Portal hypertensive gastropathy and its interrelated factors. HBPD Int 2003; 2: 226–9.
- Ito M, Uchida Y, Kamano S et al. Clinical comparisons between two subsets of gastric antral vascular ectasia. Gastrointest Endosc 2001; 53: 764–70. DOI: 10.1067/mge.2001.113922
- Tan Y, Gough A. A case of gastric antral vascular ectasia (GAVE) in primary Sjögren's syndrome. Rheumatology 2021; 60 (8): 280–1. DOI: 10.1093/rheumatology/keab171
- Canlas KR, Dobozi BM, Lin S et al. Using capsule endoscopy to identify GI tract lesions in cirrhotic patients with portal hypertension and chronic anemia. Clin Gastroenterol 2008; 42 (7): 844–8. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318038d312
- Figueiredo P, Almeida N, Lérias C et al. Effect of portal hypertension in the small bowel: an endoscopic approach. Dig Dis Sci 2008; 53 (8): 2144–50. DOI: 10.1007/s10620-007-0111-z
- Fortuna L, Bottari A, Bisogni D et al. Gastric Antral Vascular Ectasia (GAVE) a case report, review of the literature and update of techniques. Int J Surg Case Rep 2022; 98: 107474. DOI: 10.1016/j.ijscr.2022.107474
- Urso G, Interlandi D, Puglisi M et al. Role of Helicobacter pylori in patients with portal hypertensive gastropathy by liver cirrhosis hepatitis C virus relate. Minerva Gastroenterol Dietol 2006; 52 (3): 303–8.
- Hsu WH, Wang YK, Hsieh MS et al. Insights into the management of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach). Therap Adv Gastroenterol 2018; 14 (11): 1756283-747471. DOI: 10.1177/1756283X17747471
- Ripoll C, Garcia-Tsao G. The management of portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. Dig Liver Dis 2011; 43 (5): 345–51. DOI: 10.1016/j.dld.2010.10.006
- Gjeorgjievski M, Cappell MS. Portal hypertensive gastropathy: a systematic review of the pathophysiology, clinical presentation, natural history and therapy. World J Hepatol 2016; 8 (4): 231–62. DOI: 10.4254/wjh.v8.i4.231
- Alkhormi AM, Memon MY, Alqarawi A. Gastric antral vascular ectasia: a case report and literature review. Transl Intern Med 2018; 6: 47–51. DOI: 10.2478/jtim-2018-0010
- Kar P, Mitra S, Resnick JM et al. Gastric antral vascular ectasia: case report and review of the literature. Clin Med Res 2013; 11 (2): 80–5. DOI: 10.3121/cmr.2012.1036
- Fábán A, Bor R, Szabó E et al. Endoscopic treatment of gastric antral vascular ectasia in real-life settings: argon plasma coagulation or endoscopic band ligation. Dig Dis 2021; 22 (1): 23–30. DOI: 10.1111/1751-2980.12958
- Probst A, Scheubel R, Wienbeck M. Treatment of watermelon stomach (GAVE syndrome) by means of endoscopic argon plasma coagulation (APC): long term outcome. Z Gastroenterol 2001; 39: 447–52. DOI: 10.1055/s-2001-15722
- Yusoff I, Brennan F, Ormonde D et al. Argon plasma coagulation for the treatment of watermelon stomach. Endoscopy 2002; 34: 407–10. DOI: 10.1055/s-2002-25287
- Roman S, Saurin JC, Dumortier J et al. Tolerance and efficacy of argon plasma coagulation for controlling bleeding in patients with typical and atypical manifestations of watermelon stomach. Endoscopy 2003; 35: 1024–8. DOI: 10.1055/s-2003-44594
- Sebastian S, McLoughlin R, Qasim A et al. Endoscopic argon plasma coagulation for the treatment of gastric antral vascular ectasia (watermelon stomach): long-term results. Dig Liver Dis 2004; 36: 212–7. DOI: 10.1016/j.dld.2003.11.028
- Kwan V, Bourke MJ, Williams SJ et al. Argon plasma coagulation in the management of symptomatic gastrointestinal vascular lesions: experience in 100 consecutive patients with long-term follow-up. Am J Gastroenterol 2006; 101: 58–63. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00370.x
- Romain StP, Boyd A, Zheng J et al. Radiofrequency ablation (RFA) vs. argon plasma coagulation (APC) for the management of gastric antral vascular ectasia (GAVE) in patients with and without cirrhosis: results from a retrospective analysis of a large cohort of patients treated at a single center. Endosc Int Open 2018; 6 (3): 266–70. DOI: 10.1055/s-0043-123187
- Garg S, Aslam B, Nickl N. Endoscopic resolution and recurrence of gastric antral vascular ectasia after serial treatment with argon plasma coagulation. World J Gastrointest Endosc 2017; 9 (6): 263–6. DOI: 10.4253/wjge.v9.i6.263
- Dumot JA, Greenwald BD. Argon plasma coagulation, bipolar cautery, and cryotherapy: ABC's of ablative techniques. Endoscopy 2008; 40: 1026–32. DOI: 10.1055/s-0028-1103414
- Herrera S, Bordas JM, Llach J et al. The beneficial effects of argon plasma coagulation in the management of different types of gastric vascular ectasia lesions in patients admitted for GI hemorrhage. Gastrointest Endosc 2008; 68: 440–6. DOI: 10.1016/j.gie.2008.02.009
- Naga M, Esmat S, Naguib M et al. Long-term effect of argon plasma coagulation (APC) in the treatment of gastric antral vascular ectasia (GAVE). Arab J Gastroenterol 2011; 12: 40–3. DOI: 10.1016/j.ajg.2011.01.012
- Емельянов С.И., Баширов П.А. Рекомендации по использованию электрохирургии в эндоскопии желудочно-кишечного тракта. Эндоскопическая хирургия. 2013; 19 (1): 5664. [Emel'ianov S.I., Bashirov P.A. Guidelines for application of electro-surgery in gastrointestinal endoscopy. Endoscopic Surgery 2013; 19 (1): 56–64 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ибрагимова Сабина Олеговна – ординатор каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: bella_98V@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9705-6024
Sabina O. Ibragimova – Medical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: bella_98V@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9705-6024

Аришева Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: olga.arisheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3569-4597
Olga S. Arisheva – Cand. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: olga.arisheva@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3569-4597

Карнаушкина Мария Александровна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В.С. Моисеева, ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8791-2920
Mariya A. Karnaushkina – D. Sci. (Med.), Prof., People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: kar3745@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-8791-2920

Пигарёва Юлия Анатольевна – канд. мед. наук, зав. отд-нием клин. диетологии, ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Виноградова». E-mail: yupigareva@yandex.ru
Yuliya A. Pigaryova – Cand. Sci. (Med.), Vinogradov City Clinical Hospital. E-mail: yupigareva@yandex.ru

Спасокукоцкий Даниил Олегович – ординатор, ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина». E-mail: spaonel@mail.ru
Daniil O. Spasokukotsky – Medical Resident, Botkin City Clinical Hospital. E-mail: spaonel@mail.ru

Поступила в редакцию / Received: 02.03.2023
 Поступила после рецензирования / Revised: 03.03.2023
 Принята к публикации / Accepted: 03.03.2023



Пожилой больной с острой респираторной вирусной инфекцией

Л.И. Дворецкий✉

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

Аннотация

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются неконтролируемыми инфекциями вследствие высокой контагиозности, широкого спектра возбудителей, отсутствия для большинства из них эффективных противовирусных препаратов и вакцинопрофилактики (за исключением вируса гриппа). Кроме того, в пожилом возрасте проблема ОРВИ приобретает особое значение с учетом частой декомпенсации на фоне ОРВИ имеющейся у пожилых коморбидной патологии, маскирующей ОРВИ и влияющей на течение и прогноз заболевания. В статье приводятся данные об эпидемиологии, клинических особенностях, диагностике и лечении ОРВИ у больных пожилого и старческого возраста.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, пожилой больной, интерферон, антитела к интерферону.

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Пожилой больной с острой респираторной вирусной инфекцией. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 12–18. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00184

Elderly patient with acute respiratory viral infection

Leonid I. Dvoretzky✉

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

Abstract

The acute respiratory viral infections (ARVIs) continue to be uncontrollable infections due to high transmissibility, broad spectrum of causative agents, the lack of effective antiviral drugs and vaccination against the majority of these agents (except for influenza virus). Furthermore, the issue of ARVI is of particular importance for elderly people taking into account the frequently occurring decompensation of pre-existing comorbidities due to ARVI that obscures ARVI and affects the course and outcome of the disease. The paper reports data on epidemiology, clinical features, diagnosis, and treatment of ARVI in elderly and senile patients.

Keywords: viral respiratory infections, elderly patient, interferon, anti-interferon antibodies.

For citation: Dvoretzky L.I. Elderly patient with acute respiratory viral infection. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 12–18. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00184

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают первое место в структуре всех инфекционных заболеваний человека и являются одной из самых актуальных медико-социальных проблем. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире ОРВИ заболевают около 1 млрд человек: каждый 10-й взрослый и каждый 3-й ребенок. Заболеваемость ОРВИ в Российской Федерации представлена на рис. 1.

ОРВИ остаются неконтролируемыми инфекциями вследствие высокой контагиозности, широкого спектра возбудителей (рис. 2), отсутствия для большинства из них эффективных противовирусных препаратов и вакцинопрофилактики (за исключением вируса гриппа), а также формирующейся резистентности к имеющимся противовирусным препаратам. В пожилом возрасте проблема ОРВИ приобретает особое значение с учетом частой декомпенсации на фоне ОРВИ имеющейся у пожилых коморбидной патологии, маскирующей ОРВИ и влияющей на течение и прогноз заболевания. Возрастная депрессия врожденного и приобретенного иммунитета (иммуностарение) в сочетании с субклиническим

воспалением по мере старения (inflammaging) является одним из факторов, предрасполагающих к более частому и более тяжелому течению острых ОРВИ у пожилых, по сравнению с лицами более молодого возраста.

Эпидемиология ОРВИ пожилого возраста

Как видно из рис. 2, более 1/2 случаев ОРВИ вызываются риновирусом, коронавирусом, вирусом гриппа и респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ). Если исключить случаи этиологически неverified вирусных заболеваний (26%), то указанные вирусы являются причиной заболевания почти у 80% взрослых больных ОРВИ. Специальные эпидемиологические исследования заболеваемости ОРВИ среди лиц пожилого и старческого возраста малочисленны и не позволяют составить четкое представление о данной эпидемиологической ситуации. Между тем основными причинами заболеваемости ОРВИ и смертности у пожилых является грипп и РСВ-инфекция [3]. При вирусологическом обследовании резидентов домов длительного проживания (ДДП) основным этиологическим фактором ОРВИ являлись вирус гриппа А (H3N2), риновирус человека (рис. 3).

Рис. 1. Заболеваемость ОРВИ в России на 100 тыс. населения [1].
Fig. 1. ARVI incidence per 100,000 population in Russia [1].

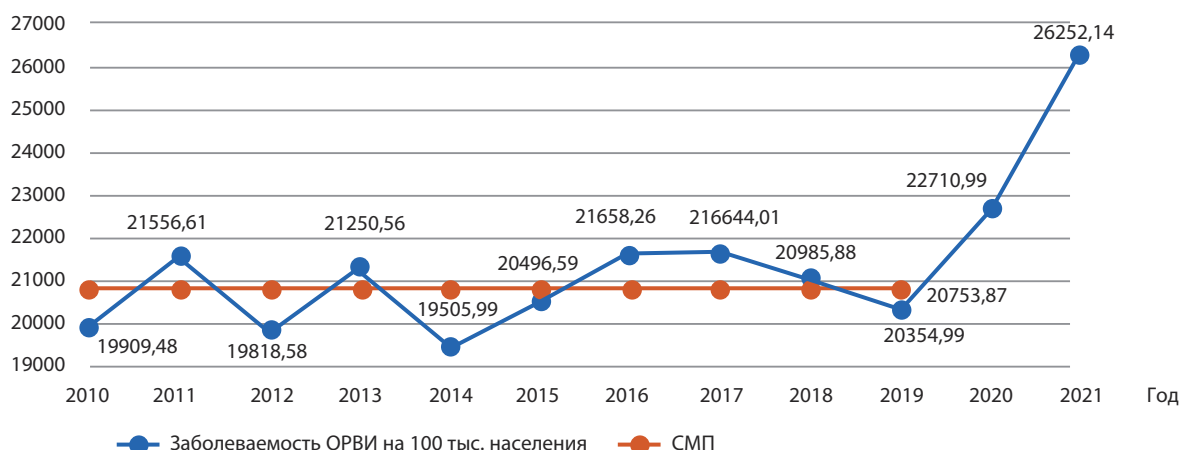
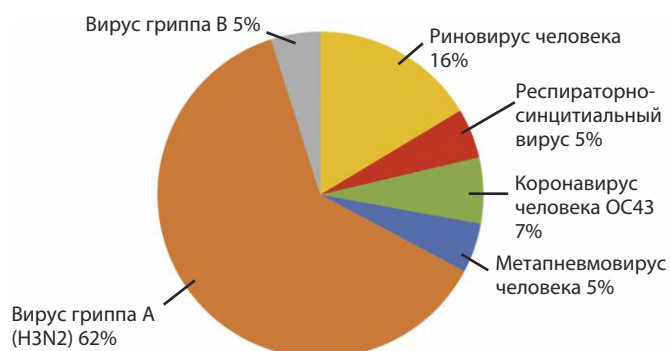


Рис. 2. Этиологическая структура ОРВИ [2].
Fig. 2. Etiological structure of ARVI [2].



Рис. 3. Идентифицированные вирусы при ОРВИ у резидентов ДДП [4].
Fig. 3. Viruses associated with ARVI identified in residents of buildings suitable for long-term stay [4].



Многоцентровое исследование в 16 странах Американского континента показало, что средний общий показатель заболевания гриппом с необходимостью госпитализации составляет 90/100 тыс. среди детей в возрасте до 5 лет, 21/100 тыс. среди лиц в возрасте 5–64 лет и 141/100 тыс. в возрастной категории 65 лет и старше.

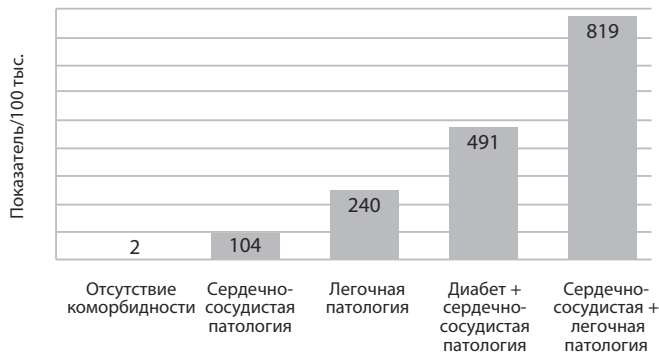
Как видно, показания к госпитализации возникали значительно чаще у пожилых, что свидетельствует о тяжелом течении гриппа у данной категории пациентов. Согласно проведенной оценке, среднее число больных с заболеванием гриппом, требовавших госпитализации в больницы Северной и Южной Америки, составляло ежегодно 772 тыс. человек [5]. Госпитализация по поводу гриппа и РСВ-инфекции в США составляет 63,5 и 55,3/100 тыс. человеко-лет соответственно с наиболее частыми госпитализациями среди лиц в возрасте старше 65 лет [6]. Около 50 тыс. лиц пожилого и старческого возраста ежегодно погибают в США от гриппа и РСВ-инфекции [7], причем бремя РСВ-инфекции является не менее значимым, чем грипп среди больных с высоким риском у пожилых [8]. В США ежегодно 2–10% пожилых людей, проживающих в общинах, инфицируются РСВ и около 11 тыс. человек умирают от РСВ-инфекции [9]. РСВ-инфекция у пожилых, особенно при наличии коморбидности – сердечно-сосудистые заболевания, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), опухолевые процессы, может вызывать тяжелые осложнения с неблагоприятным исходом [10]. Имеется корреляция между развитием РСВ-инфекции и госпитализацией больных с пневмонией, ХОБЛ, хронической сердечной недостаточностью и бронхиальной астмой в 10,6%, 11,4%, 5,4% и 7,2% случаев соответственно [7].

Наряду с вирусами гриппа и РСВ этиологическими агентами ОРВИ у пожилых могут быть риновирусы, метапневмовирусы, коронавирусы, аденовирусы, вирусы парагриппа. Эпидемиологические данные относительно указанных вирусов скудны и фрагментарны, что может объясняться атипичным течением ОРВИ у пожилых, затрудняющим своевременную клиническую и лабораторную диагностику, а также ограниченными возможностями вирусологических исследований в ДДП [11].

Более тяжелое течение ОРВИ у пожилых пациентов наблюдается не только при гриппе и РСВ-инфекции, но и при таких распространенных, прогностически благо-

Рис. 4. Смертность среди больных с факторами риска от гриппа и пневмонии во время сезонного подъема заболеваемости гриппом и ОРВИ [13 в модификации].

Fig. 4. Mortality among patients having risk factors of dying from influenza and ARVI during the seasonal rise in the incidence of influenza and ARVI [modification of 13].



приятных формах, как риновирусная инфекция. Так, неожиданной оказалась более высокая внутрибольничная летальность у пожилых от риновирусной инфекции, превышающей таковую среди пациентов с гриппом [12]. О неблагоприятной прогностической роли коморбидности, свойственной, главным образом, пожилому и старческому возрасту, свидетельствуют данные российского исследования о нарастающих показателях летальности среди больных гриппом с наличием коморбидности, особенно у лиц с кардиопульмональной патологией (рис. 4).

Клинические проявления ОРВИ у пожилых

Хотя грипп, как известно, считается одним из осложнений у пожилых больных с наличием коморбидности, диагностика данной инфекции не всегда оказывается простой в связи с трудностями идентификации и правильной трактовки основных признаков гриппа. В подобных ситуациях нередко наблюдаются фатальные исходы заболевания, даже при отсутствии в некоторых случаях развития пневмонии. Хорошо известные локальные и общие признаки ОРВИ могут приобретать определенные особенности у лиц пожилого и старческого возраста. Это касается, прежде всего, наличия и выраженности лихорадочной реакции («чем старше, тем холоднее»), характера и причин такого универсального респираторного симптома, как кашель (проявление ОРВИ или обострение сопутствующей ХОБЛ), сле-

зотечение и инъекции сосудов склер (ОРВИ или хронический конъюнктивит). Нередко на фоне ОРВИ, особенно при гриппе, происходит декомпенсация сопутствующей патологии (ХОБЛ, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет и др.), которая обращает на себя внимание больного и врача, маскируя тем самым неярко выраженные проявления ОРВИ. Ниже представлены особенности клинических проявлений ОРВИ и гриппа у взрослых, в том числе у лиц пожилого и старческого возраста [14]:

- постепенное или острое начало болезни;
- умеренная или слабая интоксикация;
- субфебрильная температура тела;
- умеренно выраженная головная боль;
- миалгия, артралгия, боль в области глазниц (редко);
- поражение респираторного тракта (ринит, фарингит, ларингит, бронхит);
- кашель: либо лающий, грубый, приступообразный, либо влажный;
- катаральные проявления (насморк, першение в горле, осиплость голоса);
- инъекция сосудов склер, век, слезотечение, конъюнктивит.

Клинические особенности гриппа, несколько отличающиеся как по характеру, так и по степени выраженности проявлений, включают:

- внезапное начало болезни;
- выраженная интоксикация;
- высокая температура тела;
- сильная головная боль;
- миалгия, артралгия, боль в области глазниц (выраженные);
- выраженная инъекция сосудов склер;
- поражение респираторного тракта – преимущественно трахеит;
- сухой надсадный кашель;
- катаральные проявления не выражены (саднение по ходу трахеи, першение в горле);
- яркая гиперемия ротоглотки с цианотичным оттенком мягкого неба.

В табл. 1 представлены особенности клинической симптоматики различных ОРВИ.

Существенную роль в формировании клинических проявлений, течения, прогнозе и лечении ОРВИ у пожилых играет наличие коморбидной патологии (сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ и бронхиальная

Таблица 1. Клиническая симптоматика ОРВИ различной вирусной этиологии
Table 1. Clinical manifestations of ARVIs caused by different viruses

Вирус	Клинические симптомы
Вирус гриппа	Выраженная интоксикация, лихорадка, цефалгии, миалгии, запаздывание респираторных симптомов (непродуктивный кашель)
Вирус парагриппа	Непродуктивный мучительный кашель, осиплость голоса
Респираторно-синцитиальный вирус	Заложенность носа, ринорея, непродуктивный кашель, одышка, бронхообструкция
Респираторный коронавирус	Острый профузный насморк
Риновирус	Ринорея, заложенность носа, непродуктивный кашель (более половины всех «простудных» заболеваний у взрослых)
Аденовирус	Интоксикация, боль в горле, непродуктивный кашель, конъюнктивит

Таблица 2. Клинические проявления РСВ-инфекции и гриппа у пожилых [15]
Table 2. Clinical manifestations of HRSV infection and influenza in elderly people [15]

Клинические симптомы	РСВ, %	Грипп, %
Кашель	85–95	89
Одышка	51–93	32
Свистящее дыхание	33–90	30
Ринорея	22–78	64
Боли в горле	16–64	64
Миалгии	10–64	70
Лихорадка	48–56	72

астма, сахарный диабет, заболевания печени и почек). Коморбидность, с одной стороны, отягощает прогноз ОРВИ, а с другой – маскирует вирусную инфекцию, затрудняя ее своевременную диагностику. Летальность при ОРВИ включает острую токсическую смертность в первые дни заболевания, смертность, обусловленную бактериальными осложнениями, главным образом пневмониями (2–3-я неделя заболевания), и отсроченную смертность, связанную с обострениями и осложнениями сопутствующей патологии (сердечная недостаточность, ХОБЛ, сахарный диабет и др.).

Клинические проявления РСВ-инфекции (частая ОРВИ у пожилых) очень вариабельны по своей выраженности – от отсутствия симптомов инфекции до развития тяжелой дыхательной недостаточности и смертельного исхода. Часто после инкубационного периода в 3–5 дней симптоматические респираторные заболевания начинаются с симптомов обычного насморка. В целом клинические проявления РСВ-инфекции аналогичны таковым при других ОРВИ и включают кашель (>90% эпизодов), заложенность носа и ринорею (22–78%), боль в горле (16–64%), одышку (51–93%). При дифференциальной диагностике с гриппом обращает внимание наличие более характерных для РСВ-инфекции симптомов, как ринорея, свистящее дыхание, одышка, в то время как при гриппе респираторная симптоматика менее типична, а преобладают лихорадка >38°C, миалгии [15].

Нозологическая диагностика ОРВИ

Поскольку возможности вирусологической диагностики в широком масштабе ограничены, за исключением идентификации вирусов гриппа А и В, нозологическая диагностика у больного ОРВИ в реальных условиях осуществляется на основании клинической симптоматики.

Ниже представлены основные нозологические формы ОРВИ с соответствующим кодом МКБ, отражающие анатомический уровень поражения и некоторые клинические проявления:

- J00. Острый назофарингит (насморк);
- J01. Острый синусит;
- J02. Острый фарингит;

- J03. Острый тонзиллит;
- J04. Острый ларингит и трахеит;
- J05. Острый обструктивный ларингит (круп) и эпиглотит;
- J06. Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации;
- J20. Острый бронхит;
- J10. Грипп, вызванный идентифицированным вирусом;
- J11. Грипп. Вирус не идентифицирован.

Каждая из нозологических форм ОРВИ наряду с общими признаками (лихорадка, респираторная симптоматика) имеет свои особенности (ринорея, боли при глотании, дисфония, бронхиальная обструкция и др.).

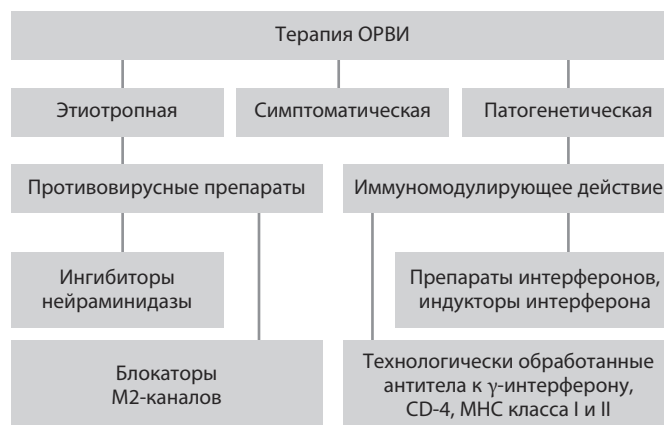
Лабораторная диагностика ОРВИ реально касается гриппа, в частности, дифференциальной диагностики между гриппом А и В. В распоряжении врачей имеется тест-система для определения вируса гриппа А и В (OSOM Influenza A&B Test) для качественного раздельного определения антигенов вируса гриппа типа А и В в образцах назальных мазков. Скорость – результат в течение менее 10 мин. Контроль качества – набор включает 2 дополнительные тест-полоски для проведения контрольных измерений.

Лечение ОРВИ

Лечебная тактика у больных ОРВИ включает этиотропную, патогенетическую и симптоматическую терапию (рис. 5).

Этиотропная терапия ОРВИ представляется проблематичной ввиду огромного количества возбудителей (свыше 142 различных вирусов). Этиотропная терапия, блокирующая репликацию вируса, т.е. обладающая прямым противовирусным действием, ограничена только одним возбудителем ОРВИ – вирусом гриппа. В группу противовирусных препаратов входят ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир) и блокаторы М2-каналов вируса (ремантадин, амантадин). В Российской Федерации наряду с ингибиторами нейраминидазы и блокаторами М2-каналов вышеука-

Рис. 5. Тактика лечения больных ОРВИ.
Fig. 5. Treatment tactics for patients with ARVI.



занными препаратами прямого противовирусного действия зарегистрированы ингибитор гемагглютинина и ингибитор фузии (Умифеновир). Осельтамивир и Умифеновир, обладающие доказанной эффективностью, включены в ЖНВЛП-перечни и действующие рекомендации по лечению и профилактике гриппа, утвержденные Минздравом России [16]. Этиотропная терапия показана госпитализированным больным с тяжелым течением гриппа при наличии факторов риска тяжелого течения. Противовирусные препараты следует назначать как можно раньше – в первые 48 ч от момента появления симптомов заболевания без ожидания лабораторной верификации диагноза. Эти рекомендации применимы ко всем группам пациентов, особенно для пожилых людей, с различной сопутствующей патологией, склонных к более тяжелому течению заболевания. Преимуществами своевременного назначения противовирусной терапии являются снижение риска развития осложнений, укорочение периода лихорадки и других симптомов, что доказано клинически. Противовирусная терапия показана даже при позднем обращении пациентов за медицинской помощью [14]: при использовании осельтамивира необходимо обращать внимание на функцию почек. С учетом частой коморбидности у пожилых, в частности наличия хронической болезни почек и снижения клиренса креатинина до 10–30 мл/мин в первый день, препарат назначается в полной дозировке (150 мг/сут), а в дальнейшем дозу осельтамивира следует уменьшить до 75 мг/сут.

Патогенетическая терапия ОРВИ осуществляется главным образом путем воздействия на систему интерферонов (ИФН), являющейся важнейшей составляющей врожденного иммунитета. Реакция со стороны системы ИФН существенно опережает во времени специфический иммунный ответ, определяя во многом течение и исход вирусных инфекций. Активная вирусная инфекция оказывает неблагоприятный эффект на систему ИФН. Особенно это относится к вирусам гриппа и РСВ, наиболее частым возбудителям ОРВИ у пожилых с тяжелым, нередко прогностически неблагоприятным течением заболевания. Для патогенетической терапии ОРВИ используются препараты человеческого ИФН (природные и рекомбинантные ИФН) и препараты индукторов эндогенного ИФН (природные и синтетические соединения).

Препараты индукторов ИФН имеют перед препаратами ИФН определенные преимущества, которые сводятся к следующим:

- способность «включать» синтез ИФН в определенных популяциях клеток и органов (определенные

преимущества перед поликлональной стимуляцией иммунцитов интерферонами);

- возможность аддитивного и даже синергидного эффекта при комбинированном применении с другими противовирусными препаратами;
- стимуляция синтеза собственного ИФН, не обладающего антигенностью, в отличие от наиболее широко используемых в настоящее время рекомбинантных ИФН;
- относительно длительная циркуляция ИФН на терапевтическом уровне после однократного введения препарата (для достижения подобных концентраций при применении экзогенных ИФН требуется многократное введение значительных доз);
- сбалансированность синтеза ИФН, обеспечивающая защиту организма от избытка ИФН.

В табл. 3 представлена классификация индукторов эндогенного ИФН.

Потенциальные возможности данных средств связаны с образованием в организме человека собственных ИФН в концентрациях, обладающих противовирусной активностью и циркулирующих в течение длительного времени. Индукция выработки собственных ИФН более физиологична, чем использование экзогенного ИФН, угнетающего продукцию собственных ИФН, и характеризуется лучшей переносимостью. Применение индукторов эндогенного ИФН наиболее актуально у невакцинированных лиц в предэпидемический период, особенно у пациентов с факторами риска развития осложнений (иммунодефицит, сахарный диабет, сердечно-сосудистые и хронические легочные заболевания).

Одним из средств патогенетической терапии ОРВИ является использование препаратов, регулирующих биологические процессы в организме за счет селективного модифицирующего воздействия на эндогенные мишени, которые вовлечены в реализацию противoinфекционных иммунных реакций. К таким средствам патогенетической терапии ОРВИ относится препарат Рафамин, оказывающий модифицирующее воздействие на γ -интерферон, CD4 и молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I и II [18], изменяя их конформацию, что сопровождается активацией процессинга и презентации антигена и способствует ускорению формирования полноценного противовирусного и антибактериального иммунного ответа.

Подход, использованный при разработке препарата (приготовление высоких разведений исходной субстанции с целью изменения ее физико-химических свойств), – одно из современных направлений изуче-

Таблица 3. Классификация индукторов эндогенного ИФН [17]

Природные или синтетические	Химическая природа	Коммерческое название препаратов
Природные	Низкомолекулярные ароматические углеводороды	Амиксин, Циклоферон, Неовир
Природные	Полимеры (двухспиральные РНК)	Амплиген, Полудан
Синтетические	Низкомолекулярные полифенолы	Мегафин
Синтетические	Высокомолекулярные производные полифенолов	Кагоцел

ния физики водных растворов, находится в центре внимания ученых [19]. Показано, что высокие разведения антител сохраняют специфичность действия, характерную для антител в их исходной форме, при этом не блокируют, а модифицируют мишень, что позволяет оказывать влияние на реакции, протекающие с участием этой мишени [20].

Клиническая эффективность препарата была подтверждена результатами двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования, а также масштабного неинтервенционного исследования [21, 22]. Отмечено, что Рафамин способствовал сокращению продолжительности эпизода ОРВИ практически на сутки по сравнению с плацебо и предупреждал развитие бактериальных осложнений [21]. По данным наблюдательной программы РАПОРТ, проходившей под эгидой Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов в 2022 г., у 99,4% пациентов применение препарата Рафамин позволило избежать развития вторичных бактериальных осложнений ОРВИ и последующего назначения антибактериальных препаратов. Рафамин проявлял стабильный терапевтический эффект – у пациентов, поздно начавших лечение, а также при среднетяжелом течении ОРВИ не отмечалось увеличения сроков выздоровления [22].

Данные, полученные по результатам наблюдательных программ, представляют значительный интерес для практикующих врачей, так как условия ведения пациентов максимально приближены к рутинной клинической практике. В неинтервенционные исследования включают пациентов, входящих в группу риска, в том числе пожилого и старческого возраста, с многочисленными сопутствующими заболеваниями, – тех пациентов, которые зачастую не проходят жесткий ценз критериев соответствия в рандомизированных клинических исследованиях.

В наблюдательную программу РАПОРТ вошли данные 14 033 взрослых с ОРВИ, из которых 723 составили пациенты в возрасте от 65 до 97 лет. Данная группа пациентов использовалась для проведения дополнительного анализа и оценки эффективности и безопасности терапии среди пациентов пожилого и старческого возраста. Из сопутствующих заболеваний чаще всего отмечалась патология со стороны сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, метаболические нарушения и др. Применение Рафамина у данной возрастной группы пациентов сопровождалось снижением суммарного балла по шкале «Тяжесть симптомов ОРВИ» с $15,02 \pm 5,86$ до $4,31 \pm 4,07$ балла к 5±2 сут терапии и позволило добиться купирования основных симптомов заболевания в среднем через $3,62 \pm 1,48$ сут от начала лечения. Терапия Рафамином хорошо переносилась и сопровождалась низким числом нежелательных явлений (НЯ). Всего было отмечено 28 НЯ у 27 пациентов. В 10 (1,4%) случаях зарегистрировано осложнение в связи с присоединением вторичной бактериальной инфекции, что потребовало назначения антибактериальных препаратов (АБП),

в 11 (1,5%) случаях – обострение хронического соматического заболевания, также отмечено 3 (0,4%) случая усиления выраженности симптомов заболевания с последующим назначением дополнительной симптоматической терапии, 2 (0,3%) случая НЯ в виде тошноты, 1 (0,15%) случай НЯ в виде головокружения и 1 (0,15%) случай НЯ в виде повышения артериального давления. Среди них: 11 (39%) НЯ – легкой степени тяжести, 17 (61%) – средней тяжести. В 5 (18%) случаях отмечено наличие связи НЯ с приемом исследуемого препарата, в остальных случаях связь отсутствовала. Серьезные НЯ отмечены у 2 пациентов в виде внебольнич-

ной пневмонии с последующей госпитализацией, НЯ завершились выздоровлением. В целом, применение препарата Рафамин позволило добиться благоприятного течения ОРВИ у 96,3% пациентов, относящихся к группе риска осложненного течения ОРВИ в связи с возрастом (65 лет и старше).

Таким образом, инновационный препарат Рафамин может рассматриваться как новая парадигма в патогенетической терапии больных ОРВИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleeniya v Rossijskoj Federacii v 2021 godu: Gosudarstvennyj doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka, 2022 (in Russian).]
2. Зайцев А.А. Вопросы профилактики и симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций. Медицинский совет. 2012; 7. [Zajcev A.A. Voprosy profilaktiki i simptomaticheskoy terapii ostrыh respiratornyh virusnyh infekcij. Medicinskij sovet. 2012; 7 (in Russian).]
3. Elliot AJ, Fleming DM. Influenza and respiratory syncytial virus in the elderly. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7 (2): 249–58. DOI: 10.1586/14760584.7.2.249
4. Masse Sh, Capai L, Falchi A. Epidemiology of Respiratory Pathogens among Elderly Nursing Home Residents with Acute Respiratory Infections in Corsica, France, 2013–2017. *BioMed Research International Volume* 2017. ID: 1423718. DOI: 10.1155/2017/1423718
5. Palekar RS, Rolfes MA, Arriola CS et al. Burden of influenza-associated respiratory hospitalizations in the Americas, 2010–2015. *PLoS One* 2019; 14 (9): e0221479.
6. Zhou H, Thompson WW, Viboud C et al. Hospitalizations associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States, 1993–2008. *Clin Infect Dis* 2012; 54 (10): 1427–36.
7. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *J Am Med Assoc* 2003; 289 (2): 179–86.
8. Widmer K et al. Rates of hospitalizations for respiratory syncytial virus, human metapneumovirus, and influenza virus in older adults. *J Infect Dis* 2012; 206: 56–62. DOI: 10.1093/infdis/jis309
9. Branche AR, Falsey AR. Respiratory syncytial virus infection in older adults: an under-recognized problem. *Drugs Aging* 2015; 32: 261–9.
10. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 371–84.
11. Keipp Talbot H, Falsey AR. The diagnosis of viral respiratory disease in older adults. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (5): 747–51.
12. Hung IF, Zhang AJ, To KK et al. Unexpectedly higher morbidity and mortality of hospitalized elderly patients associated with rhinovirus compared with influenza virus respiratory tract infection. *Int J Mol Sci* 2017; 8 (2): 259. DOI: 10.3390/ijms18020259
13. Покровский В.И., Семенов Б.В. Инактивированная противогриппозная вакцина защищает от инфаркта и инсульта в период эпидемического подъема гриппа. Вакцинация. 2004; 34: 9. [Pokrovskij V.I., Semenov B.V. Inaktivirovannaya protivogrippoznaya vakcina zashchishchaet ot infarkta i insul'ta v period epidemicheskogo pod'ema grippa. Vакцинация. 2004; 34: 9 (in Russian).]
14. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Орлова Н.В. и др. Алгоритмы оказания медицинской помощи больным ОРВИ. Медицинский алфавит. 2019; 2 (27): 6–13. [Nikiforov V.V., Suranova T.G., Orlova N.V. et al. Algoritmy okazaniya medicinskoj pomoshchi bol'nym ORVI. Medicinskij alfavit. 2019; 2 (27): 6–13 (in Russian).]
15. Branche AR, Falsey AR. Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: An Under-Recognized Problem. *Drugs Aging* 2015; 32: 261–9.
16. Группы взрослых. Федеральные клинические рекомендации. М., 2017. [Flu in adults. Federal Clinical Guidelines. Moscow, 2017 (in Russian).]
17. Ершов Ф.И. Справочник. Антивирусные препараты. М.: ГЭОТАР, 2006. [Ershov F.I. Spravochnik. Antivirusnye preparaty. Moscow: GEOTAR, 2006 (in Russian).]
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Рафамин. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e72e07e8-22a4-4930-a101-c3de9359de88&t=-. Ссылка активна на: 15.02.2023.
19. Сборник тезисов докладов четвертой всероссийской конференции «Физика водных растворов». М.: МЕСОЛ, 2021. [Collection of abstracts of the fourth All-Russian conference "Physics of aqueous solutions". Moscow: MASOL, 2021 (in Russian).]
20. Tarasov SA, Gorbunov EA, Don ES et al. Insights into the mechanism of action of highly diluted biologics. *J Immunol* 2020; 205 (5): 1345–54. DOI: 10.4049/jimmunol.2000098
21. Хамитов Р.Ф., Никифоров В.В., Зайцев А.А., Трагира И.Н. Оценка эффективности и безопасности комплексного противовирусного препарата на основе антител в терапии взрослых больных острой респираторной вирусной инфекцией. Терапевтический архив. 2022; 94 (1): 83–93. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345 [Khamitov R.F., Nikiforov V.V., Zaytsev A.A., Tragira I.N. Evaluation of the efficacy and safety of a complex antiviral drug based on antibodies in the treatment of adult patients with acute respiratory viral infection. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2022; 94 (1): 83–93. DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201345 (in Russian).]
22. Терапия ОРВИ у взрослых в амбулаторной клинической практике: новые возможности профилактики бактериальных осложнений (Результаты наблюдательной программы РАПОРТ). *Consilium Medicum (Пульмонология и оториноларингология)*. 2023; 3. [Terapiya ORVI u vzroslykh v ambulatornoj klinicheskoy praktike: novye vozmozhnosti profilaktiki bakterial'nyh oslozhnenij (Rezultaty nablyudatel'noj programmy RAPORT). *Consilium Medicum (Pul'monologiya i otorinolaringologiya)*. 2023; 3 (in Russian).]

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.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию / Received: 17.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 22.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 09.03.2023



Гистиоцитоз из клеток Лангерганса

В.В. Фомин, М.И. Митькина, Е.Н. Попова✉, Л.А. Пономарева, А.А. Чинава

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

Аннотация

Гистиоцитоз клеток Лангерганса является редким пролиферативным заболеванием гистиоцитоподобных клеток, пик заболеваемости которого приходится на ранний детский возраст. Изолированный легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса является одной из форм данного заболевания, но обычно поражает молодых курильщиков в возрасте 30–40 лет. Отказ от курения является наиболее важной рекомендацией для таких пациентов. В статье приведены несколько клинических наблюдений и обзор литературы.

Ключевые слова: гистиоцитоз, гистиоцитоз из клеток Лангерганса, клинический случай.

Для цитирования: Фомин В.В., Митькина М.И., Попова Е.Н., Пономарева Л.А., Чинава А.А. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 19–26. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00185

Langerhans cell histiocytosis

Victor V. Fomin, Maria I. Mitkina, Elena N. Popova✉, Liubov A. Ponomareva, Alina A. Chinova

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

Abstract

Langerhans cell histiocytosis is a rare proliferative disease of histiocyte-like cells, the peak incidence of which occurs in early childhood. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis is one of the forms of this disease, but it usually affects young smokers aged 30–40 years. Smoking cessation is the most important recommendation for such patients. The article contains several clinical cases and a literature review.

Keywords: histiocytosis, Langerhans cell histiocytosis, clinical case.

For citation: Fomin V.V., Mitkina M.I., Popova E.N., Ponomareva L.A., Chinova A.A. Langerhans cell histiocytosis. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 19–26. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00185

Гистиоцитозы – это гетерогенная группа весьма редких заболеваний, значительно отличающихся друг от друга по клинической картине, объединенная наличием патологической пролиферации гистиоцитов – клеток моноцитарно-макрофагального звена (дендритных клеток и собственно макрофагов – тканевых моноцитов) [1, 2].

Первая классификация гистиоцитозов была предложена гистиоцитарным обществом (Histiocyte Society) в 1987 г. и состояла из трех классов. I класс включал гистиоцитоз из клеток Лангерганса, II класс – гистиоцитозы, состоящие не из клеток Лангерганса, а III класс представлял собой группу злокачественных гистиоцитозов [2].

Современная классификация гистиоцитозов предлагает разделение всех гистиоцитарных нарушений на пять групп: L-группа, C-группа, R-группа, H-группа и M-группа [2].

Так, гистиоцитоз из клеток Лангерганса входит в группу L, куда отнесено еще несколько нозологий: неопределенный гистиоцитоз (Indeterminate Cell Histiocytosis – ICH), болезнь Эрдгейма–Честера, смешанный гистиоцитоз из клеток Лангерганса и Эрдгейма–Честера [2, 3].

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса – редкое заболевание из группы гистиоцитозов, характеризующееся клональной экспансией клеток миелоидного про-

исхождения, имеющих фенотип CD1a+/CD207+, и широким спектром клинических проявлений с поражением различных тканей и органов [3, 4].

Гистиоцитоз из клеток Лангерганса – не новое заболевание, несмотря на то что этот термин появился сравнительно недавно – в 1980-х годах. До этих пор гистиоцитоз из клеток Лангерганса именовался гистиоцитозом X, где знак «X» в названии указывал на неопределенность происхождения патологической клетки. Этот термин был предложен Лихтенштейном в 1953 г. для обобщения нескольких ранее известных заболеваний: эозинофильной гранулемы, или болезни Таратынова, болезни Хэнда–Шуллера–Крисчена и болезни Абта–Леттера–Зиве [3, 10]. Гистиоцитоз из клеток Лангерганса был назван так из-за его морфологического сходства с эпидермальными клетками Лангерганса. Исследования показали, что патологические «клетки Лангерганса» происходят из миелоидных дендритных клеток [24]. При сравнении экспрессии генов эпидермальных клеток Лангерганса с патологическими, в последних была выявлена сигнатура, соответствующая более незрелым миелоидным предшественникам [12].

На сегодняшний день этиология гистиоцитоза из клеток Лангерганса до конца не изучена. Однако имеются данные о возможных факторах риска, предрасполагающих к развитию данного заболевания. К ним относятся

отягощенный семейный анамнез (т.е. в семье были доказанные случаи заболевания гистиоцитозом из клеток Лангерганса), курение табака, инфекции, перенесенные в неонатальном периоде, рак или заболевания щитовидной железы, а также факт рождения ребенка от родителя, который подвергался воздействию таких профессиональных вредностей, как металлическая, древесная или гранитная пыль и/или некоторых органических растворителей [5, 6]. Несмотря на сообщения о редких случаях семейного гистиоцитоза из клеток Лангерганса, к настоящему моменту генетической предрасположенности к нему выявлено не было [2, 7–9].

Все еще ведутся споры и о патогенезе данного заболевания. По этому поводу существует несколько возможных теорий. Одни исследователи считают, что в основе болезни лежит патологическая реактивность клеток Лангерганса, аргументируя свою позицию возможным спонтанным самоизлечением (т.е. наступлением ремиссии даже в случаях агрессивного течения), а также высокой концентрацией провоспалительных цитокинов и присутствием выраженного воспалительного компонента в очагах поражения.

Другая же теория патогенеза заключается в том, что гистиоцитоз из клеток Лангерганса является миелоидной неоплазией [3, 4]. Одним из давних доказательств этой точки зрения являлась клональность патологических «клеток Лангерганса», однако без надежного подтверждения наличия повторяющихся аномалий генома называть этот процесс неопластическим было нельзя. И вот недавно сделанные открытия дают возможность рассмотрения этого заболевания в качестве новообразования. В 2010 г. было опубликовано исследование Роллинса и соавт., в ходе которого изучались архивные образцы биоптатов из различных локализаций, полученных от пациентов с диагнозом «гистиоцитоз из клеток Лангерганса». По результатам проведенных работ было выяснено, что в 57% всех экземпляров в CD1a+ клетках идентифицировалась соматическая онкогенная мутация BRAF V600E [23]. В последующем были выявлены и другие активирующие мутации сигнального пути MAPK (MAP2K1), в том числе альтернативные варианты мутаций BRAF, приводящие к активации факторов транскрипции, необходимых для роста и пролиферации клеток. Примером в этом случае может служить антиапоптотический белок Bcl-xL – продукт повышенной транскрипции BCL2L1; одновременно с этим уменьшается экспрессия CCR7 – хемокинового рецептора, что в итоге приводит к накоплению патологических клеток в очагах поражения, неспособных мигрировать к дренирующим лимфатическим узлам [12].

Уровень, на котором возникла подобная активирующая мутация, определяет форму и распространенность заболевания. Появление мутации в стволовых мультипотентных клетках приводит к диссеминированному процессу, а мутация в генах резидентных клеток в отдельном очаге – к локальной форме заболевания [12].

Еще одной предполагаемой причиной, влияющей на патогенез этого заболевания, является изменение внутриклеточного сигнального пути PI3K, ответственного за регуляцию клеточного цикла. На сегодняшний день сообщалось о трех изменениях пути PI3K: PI3K1, PI3K2 и PI3K3A. Из них PI3K3A – это единственная известная активирующая соматическая мутация, приводящая к конститутивной активации пути PI3K. Интересно, что мутация PI3K3A была зарегистрирована при гистиоцитозе из клеток Лангерганса лишь единожды, в то время как при болезни Эрдгейма–Честера обнаруживается в 10–20% случаев [25].

По данным последних наблюдений, заболеваемость гистиоцитозом из клеток Лангерганса зависит от возраста и составляет 5–10 случаев в год на 1 млн детей в возрасте до 15 лет. Среди взрослого населения заболеваемость еще ниже – от 1 до 2 случаев на 1 млн в год. Ранее считалось, что мужчины в большей степени подвержены этой патологии, но последние популяционные регистрационные исследования показали: соотношение мужчин и женщин почти одинаковое – 1,2:1 соответственно [3, 11]. Также на частоту возникновения гистиоцитоза из клеток Лангерганса влияют раса и этническая принадлежность. Наиболее высокая заболеваемость среди детей была зарегистрирована у латиноамериканцев, наиболее низкая – среди детей африканского происхождения. Среди взрослого населения представители негроидной расы имели наименьший риск [3, 11, 12]. Примечательно, что повышенный риск заболеваемости гистиоцитозом из клеток Лангерганса был выявлен у пациентов со SMAD6 – вариантом зародышевой линии, широко распространенной среди испаноязычных популяций [13].

В некоторых исследованиях была описана ассоциация между гистиоцитозом из клеток Лангерганса и другими злокачественными новообразованиями как у взрослых, так и у детей. Частота встречаемости таких ассоциаций варьирует от 2,6 до 32% [14, 15]. При гистиоцитозе из клеток Лангерганса могут одновременно обнаруживаться и гемобласты, например острый лимфобластный лейкоз или острый миелобластный лейкоз, который является наиболее частой находкой [14–16, 20–22]. При вовлечении в процесс лимфатических узлов возможно определение сочетания гистиоцитоза с различными вариантами неходжкинских лимфом или лимфомой Ходжкина [16, 19]. Среди солидных опухолей у взрослых постоянно регистрировались карцинома легких, карцинома щитовидной железы – при ее инфильтрации патологическими клетками – встречалась у детей и у взрослых пациентов [15–18].

Гистологическая картина поражений при гистиоцитозе из клеток Лангерганса представлена гранулемами, которые состоят из эозинофилов, макрофагов, лимфоцитов (в основном – Т-лимфоцитов) и непосредственно патологических «клеток Лангерганса». Последние экспрессируют на своей поверхности характерные маркеры и имеют фенотип, подобный нормальным эпидермальным клеткам Лангерганса – CD1a+ и CD207+ (лан-

герин). При электронной микроскопии в этих клетках возможно обнаружение гранул Бирбека – цитоплазматических палочковидных включений. Наличие воспалительного инфильтрата в очагах поражения объясняется рекрутированием патологическими «клетками Лангерганса» других клеток иммунной системы [3].

Клиническая картина заболевания разнообразна и зависит от локализации очагов поражения. Согласно клинической классификации гистиоцитоз из клеток Лангерганса подразделяется на моносистемную (в патологический процесс вовлечена лишь одна система органов) и мультисистемную форму, при которой поражаются две и более системы органов. В свою очередь, мультисистемная форма может протекать с или без поражения органов риска (поражение двух и более систем органов). Моносистемная форма включает в себя несколько вариантов: одиночное поражение, многоочаговые поражения, изолированный легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса (PLCH – pulmonary Langerhans cell histiocytosis) и так называемый особый очаг поражения, включающий поражение основания черепа с внутричерепным разрастанием или поражение позвонка с очагом в интраспинальной мягкой ткани (т.е. внутри позвоночного канала).

Изолированный легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса – особая форма данного заболевания, которая в большинстве случаев возникает у молодых курильщиков в возрасте 30–40 лет, соотношение полов одинаковое. Клиническое течение PLCH очень изменчиво и часто непредсказуемо: в одних случаях заболевание может разрешиться спонтанно и самостоятельно, в других – приводит к полиорганной недостаточности и летальному исходу [26, 27]. Поражения легких при гистиоцитозе из клеток Лангерганса могут быть изолированными, начальным признаком системного заболевания или развиваться в ходе его хронического течения. Изолированное поражение легких встречается среди 50–70% пациентов с PLCH [28–31]. Раньше легкие относили к органам риска (на данный момент к органам риска относятся печень, селезенка и костный мозг), однако когортное исследование, включавшее 420 детей с мультисистемным гистиоцитозом из клеток Лангерганса, показало, что вовлечение легких в патологический процесс не является прогностически значимым признаком [32]. С другой стороны, у пациентов с поражением легких имеется высокий риск развития потенциально смертельных осложнений, таких как пневмоторакс, инфекции и другие. В недавнем французском исследовании при изучении регистра пациентов с гистиоцитозом из клеток Лангерганса выявлено, что тяжелое поражение легких у детей было ассоциировано с высокой смертностью [33].

По разным данным, от 90 до 95% пациентов с PLCH являются курильщиками табака, а в 20–33% случаев пациенты курили не только сигареты, но и марихуану [34–36]. Интересно, что продолжительность и интенсивность курения не влияют на развитие PLCH.

В литературе были описаны случаи изолированного легочного гистиоцитоза среди детей, однако это большая редкость; в педиатрической практике считается, что возникновение PLCH связано с пассивным курением [37].

Курение табака признано важным фактором в развитии PLCH. Оно вызывает накопление воспалительных клеток, включая клетки Лангерганса, которые выделяют много провоспалительных цитокинов: интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли α , трансформирующий фактор роста (ТФР) β , CCL20 и GM-CSF, последний из которых является сильным митогеном для клеток Лангерганса [37]. В очагах поражения при PLCH выявлена повышенная экспрессия остеопонтина – гликопротеина, индуцирующего хемотаксическую активность дендритных клеток и макрофагов. Металлопротеиназы 2 и 9, продуцируемые дендритными клетками, в том числе клетками Лангерганса, вызывают кистозные изменения в легочной паренхиме [38]. Помимо этого, клетки, входящие в состав гранулем, высвобождают большое количество ТФР- β , который вызывает фиброзные изменения в легких. В результате воспаления и формирования гранулем происходит ремоделирование ткани легких, которое сопровождается повышением давления в легочной артерии.

У пациентов с PLCH также были обнаружены активирующие мутации генов в сигнальном пути MAPK: BRAF, ARAF, MAP2K1, N/K/HRAS и PIK3CA [39–41]. В 50% биоптатов, полученных из легочных узелков, была обнаружена мутация в гене BRAF – V600E, еще в 20% образцов – мутация MAP2K1 [40].

Клиническая картина PLCH может включать в себя следующие симптомы: сухой кашель, одышку и снижение толерантности к физической нагрузке, усталость, потерю массы тела, боль в груди, ночную потливость и лихорадку. В 10–30% случаев диагноз устанавливается только после спонтанно возникшего пневмоторакса, тогда как в 5–25% случаев изменения в легких находят в ходе рутинной рентгенографии органов грудной клетки у бессимптомных пациентов. Одышка в покое и правожелудочковая сердечная недостаточность обычно проявляются на поздних стадиях PLCH. В более 10% случаев у пациентов с PLCH развивается легочная гипертензия.

В настоящее время имеются трудности в разработке эффективных методов лечения гистиоцитоза из клеток Лангерганса, которые связаны с недостатками в понимании его патогенеза. Для определения оптимальной тактики лечения пациентов подразделяют на различные категории риска в зависимости от степени заболевания и степени дисфункции пораженных органов. Так, пациентам с моносистемным вариантом заболевания с единственным очагом поражения обычно требуется только местная терапия или наблюдение; пациентам же с мультисистемным заболеванием требуется системная терапия. Единственным принятым стандартом лечения пациентов с мультифокальным или унифокальным гистиоцитозом из клеток Лангерганса в зонах риска с возможностью вовлечения центральной нерв-

ной системы является назначение винбластина в сочетании с преднизолоном в течение одного года. В случае рефрактерного к терапии 1-й линии течения заболевания или же возникновения рецидива после ее прекращения – оптимальные стратегии дальнейшего лечения до сих пор не разработаны [12, 27]. Назначение аналогов нуклеозидов при гистиоцитозе из клеток Лангерганса (в том числе при PLCH) обычно сопровождается хорошим клиническим эффектом, однако в последнее время сообщаются данные о повышенном риске смертности непосредственно от лечения среди пациентов, получавших подобную терапию. Некоторые исследования демонстрируют высокие показатели ответа в когортах, получавших ингибиторы пути MAPK. Эти когорты включали детей с гистиоцитозом из клеток Лангерганса, отнесенных к группе высокого риска, пациентов с множественными неудачами предыдущего лечения и пациентов с нейродегенерацией, ассоциированной с гистиоцитозом из клеток Лангерганса. Однако у большинства пациентов после прекращения терапии происходила быстрая реактивация заболевания, но повторное введение ингибитора BRAF обычно вновь оказывалось эффективным. В случае терапии PLCH первостепенной рекомендацией по лечению являются отказ от курения и динамическое наблюдение пациента. Ранее таким пациентам в качестве первой линии терапии назначались системные глюкокортикостероиды, но на данный момент они не рекомендованы к применению из-за большого количества побочных эффектов и отсутствия рандомизированных исследований [3, 12, 27, 45].

Ниже представлены клинические наблюдения пациентов, демонстрирующие разнообразие клинических проявлений при гистиоцитозе из клеток Лангерганса и новые возможности современного лечения.

Клинический случай 1

Женщина, 31 год, обратилась к врачу с жалобами на полидипсию (потребление воды составляло примерно 8 л в день) и полиурию, которые появились около двух

Рис. 1. На КТ органов грудной клетки представлены двусторонние бронхоэктазы, интрестициальный фиброз и буллезная эмфизема [42].
Fig. 1. Thoracic CT image showing bilateral bronchiectasis, interstitial fibrosis and bullous emphysema [42].



месяцев назад. При дальнейшем расспросе выяснилось, что пациентку с недавних пор также беспокоят одышка при физической нагрузке и эпизодический непродуктивный кашель. Пациентка отрицала прием лекарственных препаратов, потерю массы тела и снижение аппетита, но подтвердила факт активного курения. При сборе наследственного анамнеза стало известно, что в семье были зарегистрированы случаи болезни Ходжкина и множественной миеломы. При физическом исследовании не было найдено существенных находок, кроме немногочисленных влажных мелкопузырчатых хрипов, выявленных при аускультации легких. В связи с этим на амбулаторном этапе были выполнены рентгенография и компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. На рентгенограмме был выявлен ретикуло-нодулярный паттерн, а КТ показала наличие двусторонних бронхоэктазов, интерстициальный фиброз и изменения по типу пчелиных сот (рис. 1). Было принято решение о госпитализации пациентки с целью биопсии ткани средней доли легкого, а также для полного обследования, связанного с ее основными жалобами. Был проведен ряд исследований, в том числе измерение ангиотензинпревращающего фермента в сыворотке крови – 47 Ед/л, определение уровня электролитов (Na – 137 ммоль/л, K – 3,8 ммоль/л, Ca – 8,8 мг/дл) и уровня СОЭ, который составил 20 мм/ч. Также была оценена функция передней доли гипофиза – определены уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и адренокортикотропного гормона – показатели в норме. Помимо лабораторных исследований пациентке были проведены тест с сухоядением для исключения первичной полидипсии, а затем и десмопрессин-тест – для дифференциальной диагностики между центральной и нефрогенной формами несахарного диабета.

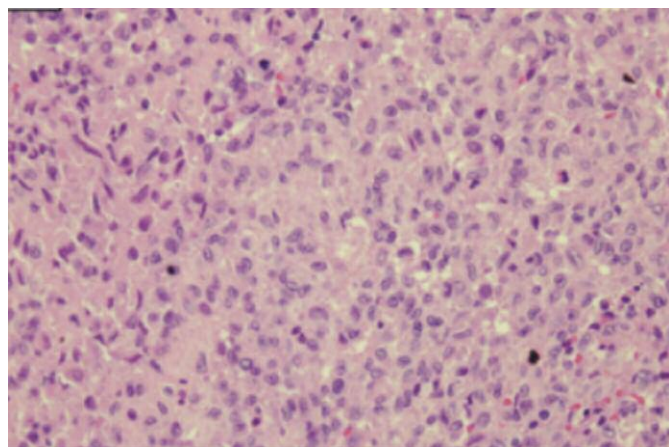
Значительное повышение осмолярности мочи после интраназального введения 10 мг десмопрессина (с 242 до 831 мОсм/кг) подтвердило наличие центрального несахарного диабета. При проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга было обнаружено отсутствие гиперсигнала от задней доли гипофиза в режиме T1 и утолщение ножки гипофиза. Результаты биопсии легкого показали центрилобулярную эмфизему, лимфоплазмоцитарную инфильтрацию, а иммуногистохимические исследования выявили CD1+ клетки и наличие белка S100, что подтвердило у пациентки диагноз «гистиоцитоз из клеток Лангерганса». Также была выполнена позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), для исключения других возможных очагов поражений, которая подтвердила их наличие только в паренхиме легких и гипофизе. По рекомендациям врачей пациентка бросила курить, и после обследования была начата комбинированная терапия цитарабином и преднизолоном. После назначения перорального десмопрессина пациентка отметила полное исчезновение полиурии и полидипсии уже в течение первого месяца. Улучшение самочувствия наступило через 6 мес от начала лечения [42].

Данный случай уникален тем, что заболевание манифестировало с клинической картины центрального несахарного диабета из-за поражения гипофиза до появления респираторных симптомов. Несмотря на мультисистемную форму заболевания, очаги поражений в костях, коже и других системах органов не были обнаружены.

Клинический случай 2

Мужчина, 49 лет, поступил в больницу с жалобами на прогрессирующую одышку, ухудшающуюся при физической нагрузке и не зависящую от положения тела, а также на непродуктивный кашель, беспокоящий пациента в течение последних трех месяцев. До момента обращения пациент считал себя абсолютно здоровым. Выяснилось, что пациент является злостным курильщиком с индексом курения ~ 240–480 (он выкуривает около 1–2 пачек сигарет в день в течение примерно 30 лет). Была проведена рентгенография органов грудной клетки, при помощи которой был обнаружен правосторонний пневмоторакс с полным ателектазом легкого. При проведении контрольной рентгенографии после дренирования правой плевральной полости было зафиксировано полное расправление правого легкого, а также выявлены двусторонние множественные узелки и кистозные изменения. На КТ были отмечены двусторонние множественные толстостенные кисты паренхимы легких с интерстициальным утолщением и очаги «матового стекла». Однако пневмоторакс рецидивировал, поэтому было выполнено минимально инвазивное хирургическое вмешательство с целью плевродеза и биопсии легкого. При проведении торакоскопии на поверхности легких были обнаружены множественные субплевральные кистозно-фиброзные поражения. Патоморфологическое заключение подтвердило наличие скопления гистиоцитоподобных клеток в легочной паренхиме и фоновую инфильтрацию воспалительными клетками, включая эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки и нейтрофилы (рис. 2). Иммуногисто-

Рис. 2. При большом увеличении видны клетки Лангерганса с фоновой воспалительной клеточной инфильтрацией, включая эозинофилы, лимфоциты, плазматические клетки и нейтрофилы [43].
Fig. 2. Higher magnification showing Langerhans cells with background inflammation cell infiltration including eosinophils, lymphocytes, plasma cells and neutrophils; characteristics of folded and convoluted [43].



химическое окрашивание было позитивно на CD1a(+), S100(+) и CD68(+). Учитывая клиническую картину и данные инструментальных и лабораторных исследований, пациенту был выставлен диагноз «изолированный легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса». Пациенту были даны рекомендации по отказу от курения и динамическому наблюдению, системная медикаментозная терапия не назначалась. Контрольные КТ легких через 3 и 14 мес после прекращения курения показали рентгенологическое улучшение без дальнейшего прогрессирования: уменьшение инфильтрации, исчезновение очагов «матового стекла» и уменьшение толщины стенок бронхов и кист [43].

Особенность этого случая заключается в дебюте PLCH в виде спонтанного пневмоторакса у заядлого курильщика. Этот клинический случай подтверждает эффективность такой рекомендации, как отказ от курения, в качестве первостепенной меры борьбы с изолированным легочным гистиоцитозом без необходимости назначения системной медикаментозной терапии, что позволило избежать серьезных побочных эффектов от проводимого лечения.

Клинический случай 3

Пациент, 16 лет, госпитализирован с продуктивным кашлем, одышкой, утомляемостью и отсутствием аппетита. Симптомы появились в течение последних двух недель. Кровохарканья и болей в груди пациент не отмечал. При активном расспросе выяснилось, что подросток является бывшим курильщиком, на протяжении последних 5 лет он выкуривал по одной пачке сигарет в день. Среди перенесенных заболеваний в анамнезе у пациента не было туберкулезной инфекции, а также подтвержденных контактов с туберкулезными больными. При физикальном обследовании были выявлены лихорадка (температура тела – 38,5°C), частота дыхания составляла 26 дыхательных движений в минуту. Лимфаденопатии не наблюдалось. При аускультации легких – двусторонние хрипы. В общем анализе крови не было существенных отклонений от нормальных значений, кроме пониженного уровня гемоглобина (11,2 г/дл). Уровень С-реактивного белка (8 мг/л) оказался повышенным. Лабораторные исследования на антиядерные антитела, ревматоидный фактор, α1-анти-трипсин были отрицательными. Рентгенография органов грудной клетки показала кистозные изменения и нечеткие контуры сосудов. На КТ органов грудной клетки (ОГК) были видны тонкостенные кисты легких, которые преимущественно располагались в верхних и средних отделах. Пациент был переведен в детское инфекционное отделение, в котором была назначена антибактериальная терапия, но улучшения состояния не отмечалось. В ходе дальнейшего исследования были проведены анализ мокроты на определение кислотоустойчивых бактерий и туберкулиновая диагностика. Оба теста оказались отрицательными. К сожалению, по какой-то причине некоторое время пациент не подвергался динамическому наблюдению. Только спустя год

была проведена повторная КТ, которая продемонстрировала ухудшение рентгенологической картины: кисты увеличились в размере, некоторые из них слились, а вокруг других стала наблюдаться консолидация. При проведении оценки функции внешнего дыхания (ФВД) оказалось, что показатели – объем форсированного выдоха за одну секунду, форсированная жизненная емкость легких и других легочных объемов были снижены, как и результаты диффузионной способности легких. В план дифференциальной диагностики входил такой диагноз, как лимфангиолейомиоматоз легких, а также рассматривался вариант PLCH. Биопсия правого легкого с последующим иммуногистохимическим исследованием на CD1a и S100 подтвердила диагноз PLCH в связи с отсутствием других очагов поражения. Было начато длительное лечение винбластином и преднизолоном, но заболевание продолжало прогрессировать – на повторных КТ ОГК были задокументированы новые очаги поражения. В связи с этим терапия была пересмотрена и назначены другие препараты: кладрибин и цитарабин. После 4 курсов комбинированной химиотерапии у пациента исчезли симптомы, а картина на КТ оставалась стабильной – новых очагов не было обнаружено. Показатели при повторной ФВД улучшились по сравнению с теми показателями, которые были получены до начала лечения. При наблюдении за пациентом в течение 5 лет рецидива заболевания не произошло [44].

Очень редкий случай изолированного гистиоцитарного поражения легких у подростка с анамнезом активного курения подтверждает влияние этой вредной привычки на возникновение данного заболевания не только у взрослых, но и у детей. Нужно помнить, что и пассивное курение ребенка может вызвать PLCH. Примечательно, что в приведенном случае было зарегистрировано рефрактерное течение заболевания после терапии 1-й линии, являющейся общепринятым стандартом для лечения детей.

Клинический случай 4

Пациент, 52 года, направлен в больницу с жалобами на кашель, незначительную одышку и боль в груди. Пациент имел вредные привычки: он выкуривал приблизительно 36 пачек сигарет в год и употреблял алкоголь в объеме около 50 г в сутки. При осмотре обнаружено увеличение печени. Поражения кожи, увеличения лимфоузлов, а также изменений со стороны дыхательной системы выявлено не было. Общий анализ крови в норме. В биохимическом анализе крови повышены уровни некоторых печеночных ферментов: аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 90 Ед/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 89 Ед/л, гамма-глутамилтрансфераза – 63 Ед/л и щелочная фосфатаза – 128 Ед/л. При этом уровни альбумина и билирубина оставались в пределах референсных значений. Была выполнена рентгенография грудной клетки, демонстрирующая множественные узелки с преобладанием в верхней части. КТ ОГК подтвердила наличие множественных центрилобуляр-

ных узелков и кист, при этом окружающая легочная паренхима была нормальной. Эти патологические изменения преобладали в верхних долях, распространяясь до самых нижних сегментов легких. На КТ органов брюшной полости – гепатомегалия с множественными гиподенсными узелками размером до 15 мм, некоторые из них сливались между собой. Расширения желчных протоков и других изменений в органах брюшной полости выявлено не было. В связи с этим была выполнена биопсия печени. При микроскопии полученных биоптатов была обнаружена лимфоцитарная инфильтрация паренхимы печени с многоядерными клетками. Последние окрашивались положительно на CD1a, что подтвердило диагноз «гистиоцитоз из клеток Лангерганса». Была начата системная терапия винбластином и преднизолоном, которая показала хороший эффект. На последующих КТ органов брюшной полости патологических образований в печени не обнаружили [46].

Печень является органом риска при гистиоцитозе из клеток Лангерганса, ее поражение ассоциировано с повышенной летальностью. Вовлечение в патологический процесс печени у взрослых наблюдается крайне редко, поэтому более раннее установление точного диагноза позволяет начать своевременное лечение, которое значительно улучшает дальнейший прогноз пациента.

Клинический случай 5

Мужчина, 34 года, обратился в дерматологическое отделение с жалобой на наличие двусторонних подмышечных язв, которые появились около одного года назад. Язвы постепенно увеличивались в размере, а в последние полгода стали болезненными. Пациента также беспокоила зудящая сыпь, появившаяся на лице и волосистой части головы. При дальнейшем выяснении жалоб оказалось, что на протяжении уже трех лет пациента беспокоят не только кожные симптомы. У него были чувство заложенности в грудной клетке, слабость, полидипсия и полиурия, алопеция, сексуальная дисфункция, увеличение массы тела и мастопатия, сопровождающаяся болью. Наличие лихорадки и ночной потливости пациент отрицал. На протяжении длительного периода времени пациент обращался во многие клиники своей страны, где ему выставлялись разные диагнозы: множественные фурункулы; неутонченная инфекция кожи и мягких тканей, гидраденит, экзема, кандидоз, себорейный дерматит и даже подозрение на болезнь Хейли–Хейли. Пациента лечили антибактериальными средствами системного действия и препаратами для местного применения: повидон-йод, фузидиновая кислота, цефаклор, азитромицин, но лечение не имело особого положительного эффекта. При осмотре элементы сыпи в виде небольших красноватых пятен и папул локализовались в основном на лице в области носогубного треугольника и на лбу. Одновременно был заподозрен односторонний экзофтальм. Было обнаружено поражение кожи наружного слухового прохода по типу себорейного дерматита. В обеих подмышечных впадинах визуализировались язвы с хорошо выражен-

ной грануляционной тканью. Кроме этого, гнездовидные язвы без выделений были обнаружены и в паховой области, размером примерно с соевый боб. При аускультации легких были отмечены жесткое дыхание и двусторонние влажные хрипы. Отмечалось увеличение размеров живота, при пальпации которого была обнаружена увеличенная печень плотноватой консистенции. Лабораторные исследования подтвердили наличие системного воспалительного ответа: уровень СОЭ был равен 23 мм/ч, а уровень С-реактивного белка составлял 50 мг/л. Был измерен уровень ТТГ в сыворотке крови, который показал очень низкие значения (0,021 мМе/л), в это же время уровень пролактина был нормальным. В биохимическом анализе крови были повышены уровни АСТ, АЛТ и лактатдегидрогеназы. КТ ОГК выявила кистозные образования в легких и утолщения междольковых перегородок. На МРТ головного мозга большая часть гипофизарной ямки показала сигнал спинномозговой жидкости, а объем гипофиза был значительно уменьшен. При скинтиграфии костей произошло накопление препарата в груди, обеих подвздошных костях и в области тазобедренного сустава. При помощи КТ головного мозга в стенке орбиты правого глаза выявлена узловатая тень, размер которой составил 8 мм. Биопсия кожи в местах патологических об-

разований выявила наличие гранул воспалительного характера, а иммуногистохимическое исследование подтвердило наличие в них клеток с фенотипом CD1a(+) и CD 68(+). Пациенту выставлен диагноз «гистиоцитоз из клеток Лангерганса». Начата комбинированная химиотерапия, включавшая в себя следующие препараты: цитоксан, адриамицин, винкристин, преднизолон и этопозид. Одновременно был назначен пероральный прием изотретиноина. Общее самочувствие улучшилось через 6 мес после начала терапии. С целью санации и пересадки кожи врачи выполнили операцию в области подмышечных язв, после которой рецидивов не наблюдалось [47].

Представленный случай заболевания гистиоцитозом из клеток Лангерганса не характерен для взрослых людей. Обычно подобное течение заболевания наблюдается среди детей. Удивительно, что основной жалобой, которую пациент выдвигал на первый план, являлись кожные поражения, в то время как на протяжении большего промежутка времени страдал от других проявлений этого заболевания, например одышки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Overview of Histiocytic Disorders. Lipton JM. Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell; Carolyn Fein Levy, Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell. *Medically Reviewed. Dec 2021*.
2. Emile JF, Abl O, Fraitag S et al. Weiss for the Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Review Article. *Blood* 2016; 127 (22): 2672–81. DOI: 10.1182/blood-2016-01-690636
3. Gulati N, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis: Version 2021. *Hematol Oncol* 2021; 39 (Suppl. 1): 15–23.
4. Tillotson CV, Anjum F, Patel BC. Langerhans Cell Histiocytosis. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. 2022 Jul 18*.
5. Xianglin Hu, Buhtoiarov IN, Yangbai Sun et al. Langerhans Cell Histiocytosis: A Population-based Study of Anatomical Distribution and Treatment Patterns. *J Bone Oncology* 2022 Oct.
6. Rodriguez-Galindo C. Clinical features and treatment of Langerhans cell histiocytosis. *Acta Paediatr* 2021; 110 (11): 2892–902. DOI: 10.1111/apa.16014
7. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000–2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (1): 71–5.
8. Stålemark H, Laurencikas E, Karis J et al. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a population-based study. *Pediatr Blood Cancer* 2008; 51 (1): 76–81.
9. Aricò M, Haupt R, Russotto VS et al. Langerhans cell histiocytosis in two generations: a new family and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36 (2): 314–6.
10. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-Cell Histiocytosis. *New Eng J Med* 2018; 379 (9): 856–68. DOI: 10.1056/NEJMra1607548
11. Ribeiro KB, Degar B, Antoneli CB et al. Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (6): 982–7. DOI: 10.1002/pbc.25404
12. Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2020; 135 (16): 1319–31.
13. Peckham-Gregory EC, Chakraborty R, Scheurer ME et al. A genome-wide association study of LCH identifies a variant in SMAD6 associated with susceptibility. *Blood* 2017; 130 (20): 2229–32. DOI: 10.1182/blood-2017-08-800565
14. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42 (5): 438–44. DOI: 10.1002/pbc.20021
15. Ma J, Laird JH, Chau KW et al. Langerhans cell histiocytosis in adults is associated with a high prevalence of hematologic and solid malignancies. *Cancer Med* 2019; 8 (1): 58–66.
16. Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM et al. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer* 1993.
17. Wu X, Chen S, Zhang LY et al. Langerhans cell histiocytosis of the thyroid complicated by papillary thyroid carcinoma: a case report and brief literature review. *Medicine (Baltimore)* 2017.
18. Moschovi M, Adamaki M, Vlahopoulos S, Rodriguez-Galindo C. Synchronous and metachronous thyroid cancer in relation to Langerhans cell histiocytosis; involvement of V600E BRAF-mutation? *Pediatr Blood Cancer* 2015; 62 (1): 173–4. DOI: 10.1002/pbc.25173
19. Pina-Oviedo S, Medeiros LJ, Li S et al. Langerhans cell histiocytosis associated with lymphoma: an incidental finding that is not associated with BRAF or MAP2K1 mutations. *Mod Pathol* 2017; 30: 734–44.
20. Egeler RM, Neglia JP, Aricò M et al; The LCH-Malignancy Study Group of the Histiocyte Society. The relation of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas, and other solid tumors. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998; 12 (2): 369–78.
21. Yokokawa Y, Taki T, Chinen Y et al. Unique clonal relationship between T-cell acute lymphoblastic leukemia and subsequent Langerhans cell histiocytosis with TCR rearrangement and NOTCH1 mutation. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54 (7): 409–17. DOI: 10.1002/gcc.22252
22. Kato M, Seki M, Yoshida K et al. Genomic analysis of clonal origin of Langerhans cell histiocytosis following acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2016; 175 (1): 169–72.
23. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010; 116: 1919–23.
24. Kobayashi M, Tojo A. Langerhans cell histiocytosis in adults: Advances in pathophysiology and treatment. *Cancer Sci* 2018; 109: 3707–13.
25. Lee LH, Gasilina A, Roychoudhury J et al. Real-time genomic profiling of histiocytoses identifies early-kinase domain BRAF alterations while improving treatment outcomes. *JCI Insight* 2017; 2 (3): e89473.
26. Wang J, Xie L, Miao Yu et al. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis might consist of two distinct groups: isolated form and extrapulmonary relapse type. *Ann Transl Med* 2021; 9 (4): 357. DOI: 10.21037/atm-20-8141

27. Allen CE, Ladisch S, McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2015; 126 (1): 26–35. DOI: 10.1182/blood-2014-12-569301
28. Aricò M, Girschikofsky M, Gènereau T et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003; 39 (16): 2341–8.
29. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR et al. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis in adults. *N Eng J Med* 2002; 346: 484–90.
30. Schönfeld N, Dirks K, Costabel U, Loddenkemper R. Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft für die Therapie von Lungenerkrankungen. A prospective clinical multicentre study on adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Sarc Vasc Diffuse Lung Dis* 2012; 29 (2): 132–8.
31. Elia D, Torre O, Cassandro R et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive analysis of 40 patients and literature review. *Eur J Int Med* 2015; 26 (5): 351–6. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.001
32. Ronceray L, Pötschger U, Janka G et al; German Society for Pediatric, Hematology, and Oncology, Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem langerhans cell histiocytosis: effect on course and outcome. *J Pediatr* 2012.
33. Le Louet S, Barkaoui MA, Miron J et al. Childhood Langerhans cell histiocytosis with severe lung involvement: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 241. DOI: 10.1186/s13023-020-01495-5
34. Tazi A, de Margerie C, Naccache JM et al. The natural history of adult pulmonary langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10: 30.
35. Radzikowska E, Błasińska-Przerwa K, Wiatr E et al. Pneumothorax in patients with pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Lung* 2018; 196 (6): 715–20.
36. Le Guen P, Chevret S, Bugnet E et al. Management and outcomes of pneumothorax in adult patients with langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14 (1): 229.
37. Liu H, Osterburg AR, Flury J et al. MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary langerhans cell histiocytosis. *JCI Insight* 2020; 5 (4): e13204.
38. Picarsic J, Jaffe R. Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015; 29 (5): 799–823.
39. Alayed K, Medeiros LJ, Patel KP et al. BRAF and MAP2K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis: a study of 50 cases. *Human Pathol* 2016; 52: 61–7.
40. Mourah S, How-Kit A, Meignin V et al. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2016; 47: 1785–96.
41. Ozer E, Sevinc A, Ince D, Yuzuguldu R, Olgun N. BRAF V600E mutation: a significant biomarker for prediction of disease relapse in pediatric langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Dev Pathol* 2019; 22: 449–55.
42. Lourenço J, Ferreira C, Marado D. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis revealed by central diabetes insipidus: A case report and literature review. *Mol Clin Oncol* 2020 Oct.
43. Chiao-Yun Tsai, Hsu-Zhen-Dong Xu, Jiun-Yi Hsia et al. Spontaneous pneumothorax with pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) in an adult heavy cigarette smoker – A case report. *Respirol Case Rep* 2022; 10 (4).
44. Elvan Çağlar Çıtak, Erdem Ak, Fatih Sağcan et al. Primary pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated with smoking in an adolescent boy. *Turk J Ped* 2017.
45. Radzikowska E. Update on Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 582581.
46. Araujo B, Costa F, Lopes J, Castro R. Adult Langerhans Cell Histiocytosis with Hepatic and Pulmonary Involvement. *Case Rep Radiol* 2015; 2015: 536328.
47. Lian C, Lu Y, Shen S. Langerhans cell histiocytosis in adults: a case report and review of the literature. *Oncotarget* 2016; 7: 18678–83.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Фомин Виктор Викторович – член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-2682-4417
Victor V. Fomin – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0002-2682-4417

Митькина Мария Игоревна – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-1637-232X

Maria I. Mitkina – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-1637-232X

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; ORCID: 0000-0001-5164-4621

Elena N. Popova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ela12@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-5164-4621

Пономарева Любовь Андреевна – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: liubaronomareva18@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3179-470X

Liubov A. Ponomareva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: liubaronomareva18@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-3179-470X

Чинова Алина Александровна – студентка, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-3720-451X

Alina A. Chynova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). ORCID: 0000-0003-3720-451X

Поступила в редакцию / Received: 03.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 21.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.03.2023



Коморбидность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости

Д.И. Трухан✉, Е.Н. Деговцов, А.Ю. Новиков

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) является одним из наиболее изучаемых патогенетических синдромов в XXI в. В англоязычной литературе для обозначения СПЭП широко используется термин «the leaky gut syndrome» («синдром протекающей или дырявой кишки»). Широко обсуждается участие СПЭП в развитии заболеваний и патологических состояний желудочно-кишечного тракта, а также патологии других органов и систем. В начале 2021 г. опубликован первый междисциплинарный национальный консенсус «Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике», а в 2022 г. опубликованы практические рекомендации для врачей, посвященные одному из актуальных аспектов СПЭП – эпителий-протективной терапии. Из применяемых в гастроэнтерологии эпителиальных протекторов только ребамипид обладает универсальным позитивным воздействием на барьерную функцию желудочно-кишечного тракта на всем его протяжении и на трех структурных уровнях (преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном). В рамках представленного обзора рассмотрены экспериментальные и клинические исследования, систематические обзоры, посвященные СПЭП и применению ребамипида, опубликованные в отечественной и иностранной литературе в 2022 г. Отдельно рассмотрены вопросы применения ребамипида при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, его протективное действие и способность нивелировать возможные проблемы, связанные с лекарственной терапией в аспекте повышения ее безопасности в практике интернистов (кардиолога и терапевта) и хирургов (кардиохирурга и сосудистого хирурга). Приведенные в рамках обзора данные демонстрируют коморбидность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости, который принимает определенное участие в развитии заболеваний не только пищеварительной системы, но и негастроэнтерологических заболеваний, в частности патологии сердечно-сосудистой системы, что предполагает формирование новых терапевтических стратегий, применение которых позволит улучшить клинический прогноз.

Ключевые слова: синдром повышенной эпителиальной проницаемости, коморбидность, эпителий-протективная терапия, ребамипид, гастроэнтерология, кардиология, сердечно-сосудистые заболевания, антитромботическая терапия, безопасность лекарственной терапии.

Для цитирования: Трухан Д.И., Деговцов Е.Н., Новиков А.Ю. Коморбидность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 27–35. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00186

Comorbidity of syndrome of increased epithelial permeability

Dmitry I. Trukhan✉, Evgeny N. Degovtsov, Alexander Yu. Novikov

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

Syndrome of increased epithelial permeability is one of the most studied pathogenic syndromes in the 21st century. In the English literature, the term “the leaky gut syndrome” is widely used to refer to Syndrome of increased epithelial permeability. The participation of Syndrome of increased epithelial permeability in the development of diseases and pathological conditions of the gastrointestinal tract, as well as the pathology of other organs and systems, is widely discussed. In early 2021, the first multidisciplinary national consensus “Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice” was published, and in 2022, practical recommendations for physicians were published on one of the topical aspects of Syndrome of increased epithelial permeability – epithelial protective therapy. Of the epithelial protectors used in gastroenterology, only rebamipide has a universal positive effect on the barrier function of the gastrointestinal tract throughout its entire length and at three structural levels (preepithelial, epithelial, and subepithelial). As part of the review, experimental and clinical studies, systematic reviews on Syndrome of increased epithelial permeability and the use of rebamipide, published in domestic and foreign literature in 2022, were considered. Separately, the issues of the use of rebamipide in diseases of the cardiovascular system, its protective effect and the ability to level possible problems associated with drug therapy in terms of increasing its safety in the practice of internists (cardiologist and therapist) and surgeons (cardiac surgeon and vascular surgeon) are considered. The data presented in the review demonstrate the comorbidity of the Syndrome of increased epithelial permeability, which takes a certain part in the development of diseases not only of the digestive system, but also of non-gastroenterological diseases, in particular, the pathology of the cardiovascular system, which suggests the formation of new therapeutic strategies, the use of which will improve the clinical prognosis.

Keywords: syndrome of increased epithelial permeability, comorbidity, epithelium-protective therapy, rebamipide, gastroenterology, cardiology, cardiovascular diseases, antithrombotic therapy, drug therapy safety.

For citation: Trukhan D.I., Degovtsov E.N., Novikov A.Yu. Comorbidity of syndrome of increased epithelial permeability. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 27–35. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00186

Синдром повышенной эпителиальной проницаемости (СПЭП) является одним из наиболее изучаемых патогенетических синдромов в XXI в. [1–5]. В фев-

рале 2021 г. опубликован первый междисциплинарный национальный консенсус «Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике»,

принятый экспертным советом Национальной медицинской ассоциации по изучению сочетанных заболеваний и Профессиональным фондом содействия развитию медицины «Профмедфорум», посвященный этой актуальной проблеме, в нем всесторонне проанализированы патофизиологические, клинические и фармакотерапевтические аспекты СПЭП как одного из базовых механизмов развития патологии человека [6].

В англоязычной литературе для обозначения СПЭП широко используется термин «the leaky gut syndrome» («синдром протекающей или дырявой кишки») [7].

Повышенная кишечная проницаемость является индикатором дисфункции кишечного барьера и в настоящее время признана основным патогенным фактором воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК). Широко обсуждается участие СПЭП в развитии других заболеваний и патологических состояний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): целиакии, инфекционного энтероколита, синдрома избыточного бактериального роста в тонком кишечнике, пищевой аллергии и непереносимости компонентов пищи, синдрома раздраженного кишечника (СРК) и других функциональных гастроинтестинальных расстройств, патологии гепатобилиарной системы (алкогольный гепатит, неалкогольный стеатогепатит – НАСГ, неалкогольная жировая болезнь печени – НАЖБП, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, цирроз печени) и поджелудочной железы (острый панкреатит) [4, 8–10].

Коморбидность СПЭП не ограничивается рамками пищеварительной системы. Из заболеваний других органов и систем активно обсуждается участие СПЭП в развитии сахарного диабета 1-го типа, ревматоидного артрита, иммунодефицитных состояний, рассеянного склероза, болезни Альцгеймера, атеросклероза, артериальной гипертензии, хронической сердечной и почечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, патологии сосудов сетчатки, поведенческих расстройств (депрессия, шизофрения, аутизм), синдрома хронической усталости [5, 8, 10, 11].

В 2022 г. Национальной медицинской ассоциацией по изучению сочетанных заболеваний опубликованы практические рекомендации для врачей, посвященные одному из актуальных аспектов СПЭП – эпителий-протективной терапии [12].

Многогранность синдрома повышенной эпителиальной проницаемости. Проблема СПЭП является одной из широко изучаемых в настоящее время, поэтому в рамках представленного обзора нами рассмотрены экспериментальные и клинические исследования, систематические обзоры, посвященные этой проблеме, опубликованные в отечественной и иностранной литературе в 2022 г.

Китайские ученые в своем обзоре [13] подчеркивают коморбидность СПЭП, отмечая, что большинство аутоиммунных заболеваний связаны с дисфункцией кишечного барьера (повышенной проницаемостью), которая способствует бактериальной транслокации. На примере

болезни Грейвса (диффузный токсический зоб) авторы указывают на связь этой патологии с повышенными уровнями циркулирующих биомаркеров, связанных с СПЭП и бактериальной транслокацией.

В польском обзоре [14] отмечается, что транслокация микроорганизмов и их токсичных метаболитов за пределы ЖКТ является одним из последствий СПЭП. Потеря целостности кишечного барьера из-за изменений бактериального состава, снижения уровня экспрессии белков плотных соединений (контактов) и повышенной концентрации провоспалительных цитокинов может привести к повышенной проницаемости кишечника с последующим развитием желудочно-кишечных и негастроэнтерологических заболеваний. Присутствие кишечных бактерий в стерильных тканях и отдаленных органах может вызвать повреждение из-за хронического воспаления и прогрессирования расстройств, включая не только ВЗК, патологию печени, острый панкреатит, но и изменения за пределами ЖКТ.

В обзоре исследователей из США [15] также отмечается, что попадание вредных агентов через соединения кишечного эпителия в кровоток влияет на различные органы и системы, и связывают СПЭП не только с патологией кишечника, но и с внекишечными заболеваниями, включая болезни сердца, ожирение, сахарный диабет 1-го типа.

Ученые из Индии [16] отмечают высокую распространенность коморбидных ЖКТ-расстройств и тревоги, при этом одной из причин сбоя в работе оси «кишечник–мозг» являются дисфункция кишечного барьера и его повышенная проницаемость. Авторы предполагают, что воздействие ребамипида на плотные соединительные белки (TJ), эпителиальный барьер, слизистую оболочку может сопровождаться анксиолитическим эффектом.

В клиническом исследовании немецких ученых [17] было показано нарушение кишечной проницаемости трехклеточных плотных соединений у пациентов с СРК. В биоптатах толстой кишки у пациентов с СРК с использованием импедансной спектроскопии в камерах Уссинга (Ussing chamber) оценивались состояние эпителия и барьерная функция слизистых оболочек толстой кишки. Авторы измеряли проницаемость слизистой оболочки для макромолекул, а также проводили вестерн-блоттинг для белков плотного соединения (TJ) и визуализировали их субклеточную локализацию с помощью конфокальной микроскопии. В ходе исследования была отмечена сниженная экспрессия окклюдина, приводящая к делокализации трицеллюлина из трехклеточного TJ, что способствовало увеличению проницаемости макромолекул и притоку антигена в слизистую оболочку и поддержание вялотекущего воспалительного процесса.

Итальянские исследователи [18] предполагают, что СПЭП и изменение микробиоты кишечника лежат в основе взаимосвязи между нарушением кишечного барьера, метаболическими заболеваниями и аутоиммунитетом. Японские ученые [19] отмечают, что повышенная

кишечная проницаемость способствует воздействию эндотоксинов на печень, формируя связи между печенью и тонкой кишкой в патогенезе НАЖБП и НАСГ. В обзоре испанских авторов [20] показано, что нарушенная проницаемость кишечника (СПЭП) может представлять собой предрасполагающее или усугубляющее состояние при ожирении и метаболически связанном стеатозе печени – НАЖБП.

В отечественном обзоре [21] подчеркивается важная роль СПЭП в патогенезе многих хронических заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых и НАЖБП. Авторы отмечают, что 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, что открывает широкие перспективы его использования при сердечно-сосудистых заболеваниях и НАЖБП.

Ребамипид – препарат мультитаргетного действия. В практических рекомендациях по эпителий-протективной терапии [12] отмечается, что из применяемых в гастроэнтерологии эпителиальных протекторов только ребамипид обладает универсальным позитивным воздействием на барьерную функцию ЖКТ на всем его протяжении и на трех структурных уровнях (преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном).

Первый препарат ребамипида, зарегистрированный в РФ в 2016 г., – препарат Ребагит® (компания PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic). Появление препарата Ребагит® способствовало проведению большого числа отечественных исследований ребамипида, подтвердивших его эффективность и безопасность в лечении и профилактике эрозивно-язвенных поражений верхних и нижних отделов ЖКТ [22–30]. Ребамипид был включен в рекомендации ведущих медицинских профильных сообществ России (Ассоциации ревматологов России, Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российской ассоциации геронтологов и гериатров, Российского общества по изучению боли, Ассоциации травматологов-ортопедов России и др.) и рекомендован к применению не только в составе комплексной терапии язвенной болезни, хронического гастрита с повышенной секреторной функцией желудка, эрозивного гастрита, других кислотозависимых заболеваний и для повышения эффективности антихеликобактерной терапии, но и для предотвращения возникновения повреждений слизистой оболочки на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

В 2021 г. ребамипид также был включен в ряд клинических рекомендаций и согласительных документов [31–35].

Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида подробно описаны в междисциплинарном Консенсусе [6] и практических рекомендациях по эпителий-протективной терапии [12]. Новые возможности терапии

ребамипидом освещены в ряде обзоров, опубликованных в 2022 г. [36–40]. Так, изучаются эффективность и безопасность ребамипида при коморбидной патологии – подагрическом и ревматоидном артрите, остеоартрите, синдроме Шегрена, бронхиальной астме, витилиго, атеросклерозе, заболеваниях почек и печени; в травматологии – для ускорения костной регенерации, в офтальмологии – для регенерации поврежденного эпителия роговицы, в онкологии – для уменьшения воспаления слизистой оболочки ротовой полости после химиолучевой терапии [36].

На 01.02.2023 в информационной базе данных PubMed насчитывается 584 публикации, включая 74 рандомизированных клинических исследования и 6 метаанализов, о молекуле ребамипида. Изучение ребамипида продолжается, и в 2022 г. были опубликованы результаты экспериментальных и клинических исследований препарата, свидетельствующие о его мультитаргетном (многоцелевом) действии.

Экспериментальные исследования ребамипида. В экспериментальном исследовании японских ученых [41] введение ребамипида облегчало выраженность преднизолон-индуцированных нарушений кишечной микробиоты у мышей, а введение ребамипида в сочетании с трансплантацией фекальной микробиоты снимало воспаление у мышей с *Enterococcus faecium*-индуцированным колитом.

В южнокорейском экспериментальном исследовании [42] лечение ребамипидом мышей, находившихся на высококалорийной диете в течение 11 нед, снижало массу тела, вес печени и уровень глюкозы в крови по сравнению с контрольными мышами и снижало резистентность к глюкозе и инсулину. Авторами было показано, что накопление жира вызывает провоспалительную активность у мышей. Применение ребамипида уменьшало распространенность воспалительных клеток, таких как макрофаги Th2, Th17 и M1, и увеличивало противовоспалительные макрофаги Treg и M2 в адипогенной жировой ткани. Кроме того, добавление ребамипида ингибировало дифференцировку адипоцитов в клеточных линиях 3T3-L1.

Китайскими учеными в экспериментальном исследовании [43] показано, что ребамипид ослабляет индуцированное алкоголем повреждение эпителиальных клеток желудка путем ингибирования стресса эндоплазматического ретикулума и активации белков, связанных с аутофагией. Применение ребамипида может снизить скорость апоптоза, существенно ингибировать активацию активного сигнального пути NF-κB, связанного с повышенной реакцией эндоплазматического ретикулума на стресс. Кроме того, ребамипид может увеличивать экспрессию сигнальных путей p-ERK и p-p38 и снимать окислительный стресс после этанолового инсульта.

Потенциальное ренопротекторное воздействие ребамипида на гентамицин-индуцированное повреждение почек у крыс, за счет модуляции SIRT1 и β-катенин-зависимых сигнальных путей, продемонстрировано в экспериментальном исследовании ученых из Египта [44].

В экспериментальной работе ученых из Южной Кореи [45] у крыс с химически индуцированным остеоартритом внутрисуставное введение ребамипида было связано с уменьшением местной и системной воспалительной реакции, уменьшением дегенерации суставов и прогрессирования артрита. In vitro при обработке хондроцитов крыс ребамипидом дозозависимо подавлялись уровни мРНК провоспалительных медиаторов, включая интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли α , матриксную металлопротеиназу (ММП)-3, ММП-13 и циклооксигеназу-2. In vivo уровни мРНК провоспалительных компонентов наиболее заметно снижались в группе животных, которым ребамипид вводился внутрисуставно.

Клинические исследования ребамипида. В проспективном рандомизированном пилотном исследовании [46], проведенном в Южной Корее, на фоне лечения ребамипидом отмечено значительное улучшение выраженности атрофии желудка (до лечения $1,870 \pm 0,932$, после лечения $1,430 \pm 0,986$; $p=0,013$) и метаплазии кишечника (до лечения $1,750 \pm 0,963$, после лечения $1,370 \pm 1,032$; $p=0,038$) в антральном отделе желудка. У пациентов без инфекции *Helicobacter pylori* наблюдалось более выраженное улучшение атрофии ($1,880 \pm 1,040$ и $1,250 \pm 0,894$; $p=0,028$) и кишечной метаплазии в антруме ($1,840 \pm 1,012$ и $1,180 \pm 0,912$; $p=0,020$) в антральном отделе.

В китайское исследование [47] были включены 360 пациентов в возрасте старше 60 лет, которые после чрескожного коронарного вмешательства получали двойную антиагрегантную терапию: ацетилсалициловая кислота (100 мг/сут) и клопидогрел (75 мг/сут). Оценивались частота и тяжесть любого желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК) из верхних отделов ЖКТ и частота основных неблагоприятных сердечных событий через 6 мес после операции. Частота и выраженность ЖКК были достоверно ниже в группе, получавшей комбинированную протективную терапию рабепразол + ребамипид (1,1% по сравнению с контрольной группой – 11,1%, $p<0,05$). Преимущества совместного применения ребамипида с ингибиторами протонной помпы для лечения кислотозависимых заболеваний подробно рассмотрены в отечественном обзоре [48].

Результаты масштабного эпидемиологического исследования, проведенного южнокорейскими учеными [49], показали, что ребамипид может рассматриваться в качестве альтернативного гастропротекторного средства ингибиторам протонной помпы у пожилых пациентов, принимающих НПВП, при отсутствии у них дополнительных факторов риска.

В многоцентровом рандомизированном пилотном исследовании [50], проведенном также в Южной Корее, изучавшем изменения в тонком кишечнике на фоне приема НПВП с помощью капсульной эндоскопии, показана большая эффективность ребамипида по сравнению с лансоприазолом в профилактике НПВП-индуцированных повреждений тонкой кишки, при меньшем числе побочных эффектов.

Профилактическое действие ребамипида на НПВП-индуцированное повреждение нижних отделов ЖКТ наглядно демонстрирует японское исследование [51] с использованием системы отчетности о неблагоприятных событиях FDA (FAERS) и японской базы данных отчетности о неблагоприятных событиях (JADER). Так, отношение шансов (ОШ) в базе данных FAERS сообщения о неблагоприятном событии составило для НПВП локсопрофена и диклофенака 4,23 (95% доверительный интервал – ДИ 3,75–4,78) и 4,70 (95% ДИ 4,40–5,02) соответственно, а в базе JADER – 1,61 (95% ДИ 1,40–1,84) и 4,84 (95% ДИ 4,26–5,50) соответственно для локсопрофена и диклофенака. При использовании в качестве протекторной терапии ребамипида ОШ для комбинаций локсопрофен + ребамипид и диклофенак + ребамипид составили 1,15 (95% ДИ 0,88–1,51) и 1,28 (95% ДИ 0,82–2,01) для базы FAERS и 0,50 (95% ДИ 0,35–0,71) и 0,43 (95% ДИ 0,27–0,67) для базы JADER, что свидетельствует о выраженном профилактическом эффекте ребамипида на НПВП-индуцированное повреждение нижних отделов ЖКТ и его безопасность.

На безопасность применения ребамипида неоднократно указывалось в более ранних исследованиях [52]. Для коморбидных пациентов, в особенности кардиологического профиля, особенно значим метаболизм лекарственных препаратов в печени посредством системы цитохрома P450. Отмечено, что ребамипид не оказывает ингибирующего влияния на CYP1A2, 2C9-, 2C19-, 2D6, 2E1- и 3A4-катализаторы метаболизма. Метаболическое воздействие CYP3A4 считается незначительным для метаболизма ребамипида в организме человека. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что лекарственные взаимодействия с ферментами цитохрома P450 не участвуют ни в метаболизме ребамипида, ни в метаболизме других препаратов, одновременно используемых с ребамипидом [53].

Безопасность ребамипида подтверждена анализом 101 735 отчетов о нежелательных явлениях для препаратов, применявшихся для лечения язвенной болезни и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в период с 2009 по 2018 г., из базы данных Корейской системы отчетности о неблагоприятных событиях (KAERS) [54]. В рамках этого анализа южнокорейские ученые отметили и низкий риск легочных побочных реакций на ребамипид по сравнению с другими препаратами, применяемыми для лечения кислотозависимых заболеваний [55].

В рамках метаанализа [56] систематизированы данные о влиянии ребамипида на эффективность и безопасность эрадикационной терапии инфекции *H. pylori* у российского контингента пациентов. В 6 включенных контролируемых исследованиях с кумулятивной популяцией, учитывая двойные сравнения между несколькими группами (531 пациент: 273 – в группах с ребамипидом, 258 – в группах без ребамипида), обобщенная эффективность эрадикации составила 90,376% (95% ДИ 86,311–93,560) у пациентов, принимавших ребамипид, и 81,681% (95% ДИ 76,499–86,141) – у пациентов, получавших схемы эрадикации без ребамипида. Метаана-

лиз показал, что добавление ребамипида в схемы эрадикации достоверно повышает эффективность лечения (ОШ 2,162, 95% ДИ 1,268–3,685; $p=0,005$). В группах, принимавших ребамипид, отмечается снижение частоты побочных явлений (ОШ 0,569, 95% ДИ 0,333–0,970; $p=0,038$).

В российском исследовании СОКРАТ [57] показано, что применение ребамипида у пациентов с СРК существенно уменьшает частоту и выраженность абдоминальных болей и симптомов, обусловленных констипацией, по сравнению с пациентами, принимавшими висмута трикалия дицитрат. Эффективность использования ребамипида в дозе 100 мг 3 раза в день в течение 8 нед в составе базовой терапии пациентов с основными функциональными гастроинтестинальными расстройствами – функциональной диспепсией (ФД) и СРК, перекресте ФД+СРК, заключалось в статистически значимом улучшении клинического состояния пациентов и достоверном снижении уровня зонулина в сыворотке крови и было продемонстрировано в исследовании, проведенном в Волгоградском государственном медицинском университете [58].

В другом российском исследовании [59] показано, что курсовое лечение хронического эрозивного гастрита у больных сахарным диабетом 1-го типа препаратом ребамипид (Ребагит®) в дозе 100 мг 3 раза в сутки в течение 3 нед способствует нормализации показателей гликопротеинов нативной слизи, антирадикальной актив-

ности слизистой и полной эпителизации эрозий антрального отдела желудка.

В российском исследовании в дизайне «случай–контроль» [60] обследованы 60 пациентов в возрасте от 48 до 64 лет с ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19. В группе пациентов, принимавших ребамипид, достоверно снижался уровень воспалительных маркеров (фекального кальпротектина и С-реактивного белка) по сравнению со стандартной терапией, включающей статины.

СПЭП и применение ребамипида при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Вопросы патогенетической связи нарушения кишечной проницаемости и сердечно-сосудистых заболеваний обсуждаются в большей степени в теоретическом поле [61–76]. Для реальной клинической практики интерниста (терапевта, кардиолога) и хирурга (кардиохирурга, сосудистого хирурга) актуальны вопросы лекарственной безопасности, связанные с приемом малых доз ацетилсалициловой кислоты, других антитромбоцитарных препаратов, а также варфарина и прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) или, как их еще называют, новых оральных антикоагулянтов, которые увеличивают кишечную проницаемость и, соответственно, повышают риск ЖКК [37].

В более ранних исследованиях ребамипид продемонстрировал свою безопасность и эффективность в профилактике повреждений слизистой оболочки

ЖКТ при приеме препаратов, повышающих риск ЖКК [77–82].

Поскольку антитромботические препараты назначают на длительный срок (как правило, пожизненно), то для повышения безопасности долгосрочного лечения критически важно обеспечить адекватную защиту слизистой оболочки ЖКТ от их повреждающего воздействия. В 2021 г. были опубликованы российский консенсус по снижению риска ЖКК у пациентов, получающих оральные антикоагулянты [33], согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии «Анти тромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте» [34], где важное место в профилактике ЖКК отведено ребамипиду.

Систематический обзор и сетевой метаанализ [83] различных методов лечения аспирином-индуцированного повреждения ЖКТ, проведенный китайскими учеными, показал, что омега-3 жирные кислоты плюс ребамипид можно считать лучшим вариантом для лечения желудочно-кишечного повреждения, вызванного ацетилсалициловой кислотой.

Актуальность проблемы профилактики ЖКК демонстрируют результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования, в котором установлена высокая частота сопутствующих заболеваний органов пищеварения у пациентов, принимающих ПОАК [84], а частота назначения гастропротекторов пациентам, принимающим ПОАК, составляет всего 57,1% [85].

В отечественном обзоре [86], посвященном возможностям защиты ЖКТ при использовании ПОАК у пациентов с фибрилляцией предсердий, отмечается, что использование гастро- и энтеропротектора ребамипида

представляется целесообразным и, вероятно, патогенетически обоснованным. Авторы отмечают, что инициированное в Российском геронтологическом научно-клиническом центре рандомизированное исследование РЕГАТА предоставит дополнительную информацию по применению ребамипида у пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих различные ПОАК [86].

Заключение

Приведенные данные демонстрируют коморбидность СПЭП, который принимает определенное участие в развитии заболеваний не только ЖКТ, но и негastroэнтерологических заболеваний, в частности патологии сердечно-сосудистой системы, что предполагает формирование новых терапевтических стратегий, применение которых позволит улучшить клинический прогноз.

Наличие в арсенале практического врача препарата ребамипида – Ребагит® не только позволяет проводить полноценную патогенетическую терапию кислотозависимых заболеваний, в том числе НПВП-индуцированного поражения ЖКТ, и других гастроэнтерологических заболеваний, но и позволяет расширить спектр его применения в реальной клинической практике – у коморбидных/мультикоморбидных пациентов, в том числе с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, благодаря его протективному действию и способности нивелировать возможные проблемы, связанные с лекарственной терапией в аспекте повышения ее безопасности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Arrieta MC, Bistriz L, Meddings JB. Alterations in intestinal permeability. *Gut* 2006; 55 (10): 1512–20. DOI: 10.1136/gut.2005.085373
- Turner JR. Intestinal mucosal barrier function in health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 11: 799–809. DOI: 10.1038/nri2653
- Odenwald MA, Turner JR. Intestinal permeability defects: Is it time to treat? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11 (9): 1075–83. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.001
- Graziani C, Talocco C, De Sire R et al. Intestinal Permeability in Physiological and Pathological Conditions: Major Determinants and Assessment Modalities. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019; 23 (2): 795–810. DOI: 10.26355/eurrev_201901_1689
- Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers* 2016; 4: e1251384. DOI: 10.1080/21688370.2016.1251384
- 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. Syndrome of increased epithelial permeability in clinical practice. Multidisciplinary national consensus. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (1): 2758. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2758 (in Russian).]
- Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Болезни кишечника. Клиника, диагностика и лечение: учеб. пособие. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: СпецЛит, 2022. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> [Tarasova L.V., Truhan D.I. *Bolezni kishechnika. Klinika, diagnostika i lechenie: ucheb. posobie*. 2nd edition. Saint Petersburg: SpecLit, 2022. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49497776> (in Russian).]
- Chang J, Leong RW, Wasinger VC et al. Impaired intestinal permeability contributes to ongoing bowel symptoms in patients with inflammatory bowel disease and mucosal healing. *Gastroenterology* 2017; 153: 723–31. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.05.056
- Eutamene H, Beaufrand C, Harkat C, Theodorou V. The role of mucoprotectants in the management of gastrointestinal disorders. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2018; 12 (1): 83–90. DOI: 10.1080/17474124.2018.1378573
- Fukui H. Increased Intestinal Permeability and Decreased Barrier Function: Does It Really Influence the Risk of Inflammation? *Inflamm Intest Dis* 2016; 1 (3): 135–45. DOI: 10.1159/000447252
- Трухан Д.И., Иванова Д.С. Роль и место синдрома повышенной эпителиальной проницаемости в развитии сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний: теоретические и практические аспекты применения ребамипида. Фарматека. 2021; 28 (5): 115–26. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.5.115-126 [Truhan D.I., Ivanova D.S. Role and location of increased epithelial permeability syndrome in the development of cardiovascular and bronchopulmonary diseases: theoretical and practical aspects of application of rebamipide. *Farmateka*. 2021; 28 (5): 115–26. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.5.115-126 (in Russian).]
- Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Эпителий-протективная терапия при коморбидных заболеваниях. Практические рекомендации для врачей. Терапевтический архив. 2022; 94 (8): 6–22. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523 [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N. et al. *Epithelial protective therapy in comorbid diseases. Practical Guidelines for Physicians. Terapevticheskij arhiv*. 2022; 94 (8): 6–22. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201523 (in Russian).]
- Zheng D, Liao H, Chen S et al. Elevated Levels of Circulating Biomarkers Related to Leaky Gut Syndrome and Bacterial Translocation Are Associated With Graves' Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 796212. DOI: 10.3389/fendo.2021.796212

14. Twardowska A, Makaro A, Binienda A et al. Preventing Bacterial Translocation in Patients with Leaky Gut Syndrome: Nutrition and Pharmacological Treatment Options. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (6): 3204. DOI: 10.3390/ijms23063204
15. Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review. *Molecules* 2023; 28 (2): 619. DOI: 10.3390/molecules28020619
16. Pallar AM, Kale PP. Combinational Approaches Targeting Various Aspects Involved in Intestinal Barrier Dysfunction-Induced Anxiety. *Curr Drug Targets* 2022; 23 (11): 1085–98. DOI: 10.2174/1389450123666220428093419
17. Awad K, Barmeyer C, Bojarski C et al. Impaired Intestinal Permeability of Tricellular Tight Junctions in Patients with Irritable Bowel Syndrome with Mixed Bowel Habits (IBS-M). *Cells* 2023; 12 (2): 236. DOI: 10.3390/cells12020236
18. Di Tommaso N, Gasbarrini A, Ponziani FR. Intestinal Barrier in Human Health and Disease. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (23): 12836. DOI: 10.3390/ijerph182312836
19. Kobayashi T, Iwaki M, Nakajima A et al. Current Research on the Pathogenesis of NAFLD/NASH and the Gut-Liver Axis: Gut Microbiota, Dysbiosis, and Leaky-Gut Syndrome. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (19): 11689. DOI: 10.3390/ijms231911689
20. Portincasa P, Bonfrate L, Khalil M et al. Intestinal Barrier and Permeability in Health, Obesity and NAFLD. *Biomedicines* 2021; 10 (1): 83. DOI: 10.3390/biomedicines10010083
21. 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: 12–9. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00093 [Vorob'yeva N.M., Tkachyova 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? *Klinicheskij razbor v obshchej medicine*. 2021; 8: 12–9. DOI: 10.47407/kr2021.2.8.00093 (in Russian).]
22. Коробейникова Е.Р., Шкатова Е.Ю. Применение ребамипида в комплексной терапии эрозивных поражений гастродуоденальной зоны лиц молодого возраста. *Медицинский альманах*. 2018; 1 (52): 26–30. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32827407>. [Korobeinikova E.R., Shkatova E.Yu. Application of rebamipide in the complex therapy of erosive lesions of the gastroduodenal zone in young patients. *Medicinskij al'manah*. 2018; 1 (52): 26–30. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32827407> (in Russian).]
23. Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Парцваниа-Виноградова Е.В., Маев И.В. Оценка эффективности и безопасности применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*. *Медицинский совет*. 2018; 3: 86–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89. [Dicheva D.T., Andreev D.N., Partsvania-Vinogradova I.V., Maev I.V. Evaluation of efficacy and safety of rebamipide use in the triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a pilot study *Meditsinskij sovet = Medical Council*. 2018; 3: 86–9. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-3-86-89 (in Russian).]
24. Андреев Д.Н., Маев И.В., Дичева Д.Т. и др. Эффективность и безопасность применения ребамипида в схеме тройной эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori*: проспективное рандомизированное сравнительное исследование. *Терапевтический архив*. 2018; 8: 27–32. DOI: 10.26442/terarkh201890827-32. [Andreev D.N., Maev I.V., Dicheva D.T. et al. Efficacy and safety of the use of rebamipide in the scheme of triple eradication therapy of *Helicobacter pylori* infection: a prospective randomized comparative study. *Therapeutic Archive*. 2018; 8: 27–32. DOI: 10.26442/terarkh201890827-32 (in Russian).]
25. Парфенов А.И., Белостоцкий Н.И., Дбар С.Р. и др. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения. Эффективная фармакотерапия. 2018; 16: 20–7. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35192164>. [Parfjonov A.I., Belostotsky N.I., Dbar S.R. et al. Enteropathy with Disorder of Membrane Digestion. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018; 16: 20–7. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35192164> (in Russian).]
26. Чорбинская С.А., Кудрявцева Н.А., Степанова И.И. и др. НПВП индуцированное поражение желудочно-кишечного тракта. Новые возможности гастро- и энтеропротекции. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019; 4: 98–104. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29953385> [Chorbinskaya S.A., Kudryavceva N.A., Stepanova I.I. et al. NPVP induced damage of the gastrointestinal tract. New possibilities of gastro- and enteroprotection. *Kremlevskaya medicina. Klinicheskij vestnik*. 2019; 4: 98–104. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=29953385> (in Russian).]
27. Сагынбаева В.Э., Лазебник Л.Б. Ребамипид – современный гастропротектор при эрозивно-язвенных поражениях верхних отделов желудочно-кишечного тракта: результаты исследования. *Терапия*. 2019; 8 (34): 173–83. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.173–183 [Sagynbaeva V.E., Lazebnik L.B. Rebamipide is a modern gastrocytoprotector under erosive and ulcerative injuries of upper gastrointestinal tract: results of the research. *Therapy*. 2019; 8 [34]: 173–83. DOI: 10.18565/therapy.2019.8.173–83 (in Russian).]
28. Мецеракова Г.М., Копылова Д.В., Ватутина В.С. Опыт применения ребамипида в лечении постлучевого колита. *Колопроктология*. 2019; S3 (69): 87. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39222355>. [Meshcheryakova G.M., Kopylova D.V., Vatutina V.S. Opyt primeneniya rebamipida v lechenii postluchevogo kolita *Koloproktologiya*. 2019; S3 (69): 87. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39222355> (in Russian).]
29. Трухан Д.И., Чусова Н.А. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости кишечника в реальной клинической практике. *Терапия*. 2020; 8: 174–85. DOI: 10.18565/therapy.2020.8.174-185 [Truhan D.I., Chusova N.A. Syndrome of increased epithelial permeability of the intestine in real clinical practice. *Terapiya*. 2020; 8: 174–85. DOI: 10.18565/therapy.2020.8.174-185 (in Russian).]
30. Викторова И.А., Трухан Д.И., Иванова Д.С. Современные возможности лечения и профилактики НПВП индуцированных энтеропатий. *Медицинский совет*. 2020; (5): 30–40. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40 [Viktorova I.A., Trukhan D.I., Ivanova D.S. Modern opportunities for treatment and prevention of NSAID-induced enteropathies. *Meditsinskij sovet = Medical Council*. 2020; (5): 30–40. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-5-30-40 (in Russian).]
31. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации «Эндоскопическое общество РЭНДО» по диагностике и лечению гастрита, дуоденита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2021; 31 (4): 70–99. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99 [Ivashkin V.T., Maev I.V., Lapina T.L. et al. Clinical Recommendations of Russian Gastroenterological Association and RENDO Endoscopic Society on Diagnosis and Treatment of Gastritis and Duodenitis. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2021; 31 (4): 70–99. DOI: 10.22416/1382-4376-2021-31-4-70-99 (in Russian).]
32. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Волець Б.А. и др. Функциональные заболевания органов пищеварения. Синдромы перекреста. Клинические рекомендации Российского Научного Медицинского Общества Терапевтов и Научного Общества Гастроэнтерологов России. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 192 (8): 5–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117 [Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Vole' B.A. et al. Functional gastrointestinal disorders. Overlap syndrome Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine and Gastroenterological Scientific Society of Russia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 192 (8): 5–117. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-192-8-5-117 (in Russian).]
33. Консенсус экспертов по снижению риска желудочно-кишечных кровотечений у пациентов, получающих оральные антикоагулянты. *Терапия*. 2021; 10: 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23–41 [Experts consensus on reducing the risk of gastrointestinal bleeding in patients receiving oral anticoagulants. *Therapy*. 2021; 10: 23–41. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.23–41 (in Russian).]
34. Комаров А.Л., Орлова Я.А., Панченко Е.П. и др. Анти тромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021; 20 (3): 2847. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2847 [Komarov A.L., Orlova Ya.A., Panchenko E.P. et al. Antitromboticheskaya terapiya v pozhilom i starcheskom vozraste: soglasovannoe mnenie ekspertov Rossijskoj associacii gerontologov i geriatrov i Nacional'nogo obshchestva profilakticheskoy kardiologii. *Kardiovaskul'naya terapiya i profilaktika*. 2021; 20 (3): 2847. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2847 (in Russian).]
35. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» (утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021). Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/ru/library/clinical> [Metodicheskie rekomendacii "Osobennosti techeniya Long-COVID infekcii. Terapevticheskie i rehabilitacionnye meropriyatija" (utverzhdenu na XVI Nacional'nom Kongresse terapevtov 18.11.2021). URL: <https://www.rnmot.ru/ru/library/clinical> (in Russian).]

36. Бакулина Н.В., Тихонов С.В., Окковитый С.В. и др. Фармакокинетика и фармакодинамика ребамипида. новые возможности терапии. *Терапевтический архив*. 2022; 12 (94): 1431–7. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202000 [Bakulina N.V., Tikhonov S.V., Okovityj S.V. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rebamipide. New possibilities of therapy. *Terapevticheskij arhiv*. 2022; 12 (94): 1431–7. DOI: 10.26442/00403660.2022.12.202000 (in Russian).]
37. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Лекарственная безопасность в реальной клинической практике: акцент на протекторную терапию. *Фарматека*. 2022; 29 (3): 72–82. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.3.72-82 [Truhan D.I., Ivanova D.S. Lekarstvennaya bezopasnost' v real'noj klinicheskoy praktike: akcent na protektornuyu terapiyu. *Farmateka*. 2022; 29 (3): 72–82. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.3.72-82 (in Russian).]
38. Туркина С.В., Стаценко М.Е., Тыщенко И.А. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости: возможности современной фармакотерапии. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 8 (204): 123–32. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-123-132 [Turkina S.V., Stacenko M.E., Tyshchenko I.A. Syndrome of increased epithelial permeability: opportunities of current pharmacotherapy. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 8 (204): 123–32. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-204-8-123-132 (in Russian).]
39. Фролова А.А., Шиндина Т.С., Масловский Л.В. и др. Применение гастропротектора ребамипида в клинической практике. *Главврач*. 2022; 7: 52–58. DOI: 10.33920/med-03-2207-15 [Frolova A.A., Shindina T.S., Maslovskij L.V. et al. Primenenie gastroprotektora rebamipida v klinicheskoy praktike. *Glavvrach*. 2022; 7: 52–58. DOI: 10.33920/med-03-2207-15 (in Russian).]
40. Фролова А.А., Шиндина Т.С., Масловский Л.В. и др. Механизм действия гастропротектора ребамипида. *Главврач*. 2022; 8: 23–5. DOI: 10.33920/med-03-2208-06 [Frolova A.A., Shindina T.S., Maslovskij L.V. et al. Mekhanizm dejstviya gastroprotektora rebamipida. *Glavvrach*. 2022; 8: 23–5. DOI: 10.33920/med-03-2208-06 (in Russian).]
41. Okafuji H, Iida N, Kitamura K et al. Oral Corticosteroids Impair Mucin Production and Alter the Posttransplantation Microbiota in the Gut. *Digestion* 2022; 103 (4): 269–86. DOI: 10.1159/000522039
42. Jhun J, Moon J, Kim SY et al. Rebamipide treatment ameliorates obesity phenotype by regulation of immune cells and adipocytes. *PLoS One* 2022; 17 (12): e0277692. DOI: 10.1371/journal.pone.0277692
43. He Q, Liu M, Rong Z, Liang H et al. Rebamipide attenuates alcohol-induced gastric epithelial cell injury by inhibiting endoplasmic reticulum stress and activating autophagy-related proteins. *Eur J Pharmacol* 2022; 922: 174891. DOI: 10.1016/j.ejphar.2022.174891
44. Zaky HS, Abdel-Sattar SA, Allam A, Ahmed HI. Further insights into the impact of rebamipide on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats: modulation of SIR1 and β -catenin/cyclin D1 pathways. *Drug Chem Toxicol* 2022; 1–13. DOI: 10.1080/01480545.2022.2104867
45. Kim SE, Choi SJ, Park K et al. Intra-Articular Injection of Rebamipide-Loaded Nanoparticles Attenuate Disease Progression and Joint Destruction in Osteoarthritis Rat Model: A Pilot Study. *Cartilage* 2022; 13 (1): 19476035211069250. DOI: 10.1177/19476035211069250
46. Lee JS, Jeon SW, Lee HS et al. Rebamipide for the Improvement of Gastric Atrophy and Intestinal Metaplasia: A Prospective, Randomized, Pilot Study. *Dig Dis Sci* 2022; 67 (6): 2395–402. DOI: 10.1007/s10620-021-07038-7
47. Jia RJ, Wang XP, Zhang ZH et al. Effect of Rabepazole and Rebamipide in the Treatment of Upper Gastrointestinal Hemorrhage Associated with Dual Antiplatelet Therapy in Elderly Patients with Coronary Heart Disease. *Clin Appl Thromb Hemost* 2022; 28: 10760296221130746. DOI: 10.1177/10760296221130746
48. Труханов А.С., Румянцева Д.Е. Ребамипид и ингибиторы протонной помпы: преимущества совместного применения. *Вопросы детской диетологии*. 2022; 1 (20): 42–51. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-42-51 [Truhanov A.S., Rumyantseva D.E. Rebamipide and proton pump inhibitors: benefits of combined use. *Voprosy detskoj dietologii*. 2022; 1 (20): 42–51. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-1-42-51 (in Russian).]
49. Lee MY, Lee S, Heo KN et al. Rebamipide as a Potential Alternative Gastroprotective Agent to Proton Pump Inhibitor in Elderly Chronic Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Users without Risk Factors. *Int J Gen Med* 2022; 15: 2835–45. DOI: 10.2147/IJGM.S353098
50. Oh DJ, Yoon H, Kim HS et al. The effect of rebamipide on non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastro-enteropathy: a multi-center, randomized pilot study. *Korean J Intern Med* 2022; 37 (6): 1153–66. DOI: 10.3904/kjim.2021.216
51. Imai T, Hazama K, Kosuge Y et al. Preventive effect of rebamipide on NSAID-induced lower gastrointestinal tract injury using FAERS and JADER. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 2631. DOI: 10.1038/s41598-022-06611-y
52. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 4 (3): 261–70. DOI: 10.1586/egh.10.25
53. Genta RM. Review article: the role of rebamipide in the management of inflammatory disease of the gastrointestinal tract. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 1): 8–13. DOI: 10.1046/j.1365-2036.18.s1.5.x
54. Jang E, Park M, Jeong JE et al. Frequently reported adverse events of rebamipide compared to other drugs for peptic ulcer and gastroesophageal reflux disease. *Sci Rep* 2022; 12 (1): 7839. DOI: 10.1038/s41598-022-11505-0
55. Yang BR, Lee JY, Kim MG. The risk of pulmonary adverse drug reactions of rebamipide and other drugs for acid-related diseases: An analysis of the national pharmacovigilance database in South Korea. *J Dig Dis* 2022 Feb; 23 (2): 118–23. DOI: 10.1111/1751-2980.13075
56. Андреев Д.Н., Маев И.В., Бордин Д.С. и др. Эффективность включения ребамипида в схемы эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* в России: метаанализ контролируемых исследований. *Consilium Medicum*. 2022; 5: 333–8. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863 [Andreev D.N., Maev I.V., Bordin D.S. et al. Effectiveness of Rebamipide as a part of the *Helicobacter pylori* eradication therapy in Russia: a meta-analysis of controlled trials. *Consilium Medicum* 2022; 5: 333–8. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201863 (in Russian).]
57. Симаненков В.И., Бакулина Н.В., Некрасова А.С. и др. Динамика клинических проявлений синдрома раздраженного кишечника на фоне приема ребамипида: промежуточные результаты исследования СОКРАТ. *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2021; 3 (13): 75–82. DOI: 10.17816/mechnikov88094 [Simanenkov V.I., Bakulina N.V., Nekrasova A.S. et al. Dynamics of clinical manifestations of irritable bowel syndrome against the background of cytoprotector rebamipide intake: intermediate results of the SOKRAT program. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2021; 3 (13): 75–82. DOI: 10.17816/mechnikov88094 (in Russian).]
58. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А. и др. Оценка эффективности ребамипида в лечении функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022; 9 (205): 74–81. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-74-81 [Stacenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A. et al. Evaluation of the efficacy of rebamipide in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome treatment. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2022; 9 (205): 74–81. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-74-81 (in Russian).]
59. Павленко О.А., Трынченкова Н.Н., Ворожцова И.Н. и др. Механизмы влияния ребамипида в терапии хронического эрозивного гастрита у больных сахарным диабетом 1-го типа. *Медицинский совет*. 2022; 16 (23): 168–73. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-168-173 [Pavlenko O.A., Trynchenkova N.N., Vorozhцова I.N. et al. Mekhanizmy vliyaniya rebamipida v terapii khronicheskogo erozivnogo gastrita u bol'nyh saharnym diabetom 1-go tipa. *Medicinskij sovet*. 2022; 16 (23): 168–73. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-23-168-173 (in Russian).]
60. Степченко А.А., Гнездилова Е.С., Степченко М.А., Тригуб А.В. Противовоспалительные и гиполлипидемические эффекты ребамипида в комплексной реабилитации пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших COVID-19. *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2022; 6: 59–64. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50108067> [Stepchenko A.A., Gnezdilova E.S., Stepchenko M.A., Trigub A.V. Anti-inflammatory and hypolipidemic effects of rebamipide in complex rehabilitation of patients with coronary heart disease who have undergone COVID-19. *Medicina. Sociologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya*. 2022; 6: 59–64. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=50108067> (in Russian).]
61. Augustin HG, Koziar DH, Johnson RC. Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes. *BioEssays* 1994; 16 (12): 901–6. DOI: 10.1002/bies.950161208
62. Cines DB, Pollak ES, Buck CA et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998; 91 (10): 3527–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9572988/>
63. Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, Maximova ID. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis* 2005; 37 (11): 838–49. DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.008
64. Sandek A, Bjarnason I, Volk HD et al. Studies on bacterial endotoxin and intestinal absorption function in patients with chronic heart fail-

- ure. *Int J Cardiol* 2012; 157 (1): 80–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.12.016
65. Rungoe C, Basit S, Ranthe MF et al. Risk of ischaemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a nationwide Danish cohort study. *Gut* 2013; 62 (5): 689–94. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303285
 66. Rogler G, Rosano G. The heart and the gut. *Eur Heart J* 2014; 35 (7): 426–30. DOI: 10.1093/eurheartj/eh271
 67. Honkura K, Tomata Y, Sugiyama K et al. Defecation frequency and cardiovascular disease mortality in Japan: The Ohsaki cohort study. *Atherosclerosis* 2016; 246: 251–6. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.007
 68. Heianza Y, Ma W, Manson JE et al. Gut Microbiota Metabolites and Risk of Major Adverse Cardiovascular Disease Events and Death: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (7): e004947. DOI: 10.1161/JAHA.116.004947
 69. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK et al. Constipation and risk of death and cardiovascular events. *Atherosclerosis* 2019; 281: 114–20. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.021
 70. Nevelis MG, Baker C, Lebovics E, Frishman WH. Overview of Link Between Inflammatory Bowel Disease and Cardiovascular Disease. *Cardiol Rev* 2018; 26 (6): 287–93. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000214
 71. 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
 72. Jin M, Qian Z, Yin J et al. role of intestinal microbiota in cardiovascular disease *J Cell Mol Med* 2019; 23 (4): 2343–50. DOI: 10.1111/jcmm.14195
 73. Kirchgessner J. Cardiovascular risk in inflammatory bowel disease. *Presse Med* 2019; 48 (12): 1365–7. DOI: 10.1016/j.lpm.2019.11.005
 74. Cainzos-Achirica M, Glassner K, Zawahir HS et al. Inflammatory Bowel Disease and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76 (24): 2895–905. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.10.027
 75. Воробьева Н.М., Ткачева О.Н. Повышенная проницаемость кишечной стенки и ее роль в возникновении сердечнососудистых заболеваний. *Фарматека*. 2020; 27 (3): 122–8. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.3.00-00 [Vorobyeva N.M., Tkacheva O.N. Increased intestinal permeability and its role in the development of cardiovascular diseases. *Pharmateca*. 2020; 27 (3): 122–8. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.3.00-00 (in Russian).]
 76. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Павлеева Е.Е. и др. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний с повышением проницаемости кишечной стенки: результаты научных и контролируемых клинических исследований. Фокус на возможности ребамипида. *Фарматека*. 2021; 28 (3): 39–49. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.3.00-00 [Ostroumova O.D., Kochetkov A.I., Pavleeva E.E. et al. The relationship of cardiovascular disease with increased intestinal permeability: results from scientific and controlled clinical trials. Focus on the potential of rebamipide. *Pharmateca*. 2021; 28 (3): 39–49. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.3.00-00 (in Russian).]
 77. Kurokawa S, Katsuki S, Fujita T et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial, healing effect of rebamipide in patients with low-dose aspirin and/or non-steroidal anti-inflammatory drug induced small bowel injury. *J Gastroenterol* 2014; 49 (2): 239–44. DOI: 10.1007/s00535-013-0805-2
 78. Tozawa K, Oshima T, Okugawa T et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of rebamipide for gastric mucosal injury taking aspirin with or without clopidogrel. *Dig Dis Sci* 2014; 59 (8): 1885–90. DOI: 10.1007/s10620-014-3108-4
 79. Watanabe T, Takeuchi T, Handa O et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of high-dose rebamipide treatment for low-dose aspirin-induced moderate-to-severe small intestinal damage. *PLoS One* 2015; 10 (4): e0122330. DOI: 10.1371/journal.pone.0122330
 80. Pittayanon R, Piyachaturawat P, Rerknimitr R et al. Cytoprotective agent for peptic ulcer prevention in patients taking dual antiplatelet agents: A randomized, double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2019; 34 (9): 1517–22. DOI: 10.1111/jgh.14671
 81. Koretsune Y, Yamashita T, Yasaka M et al. Comparative effectiveness and safety of warfarin and dabigatran in patients with non-valvular atrial fibrillation in Japan: A claims database analysis. *J Cardiol* 2019; 73 (3): 204–9. DOI: 10.1016/j.jcc.2018.09.004
 82. 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. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019; 18 (1): 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66 (in Russian).]
 83. Zhang WT, Wang MR, Hua GD et al. Inhibition of Aspirin-Induced Gastrointestinal Injury: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021; 12: 730681. DOI: 10.3389/fphar.2021.730681
 84. Остроумова О.Д., Орлова И.Ю., Кочетков А.И. и др. Структура сопутствующих заболеваний органов пищеварения у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования. *Терапия*. 2022; 10 (62): 152–61. DOI: 10.18565/therapy.2022.10.152-161 [Ostroumova O.D., Orlova I.YU., Kochetkov A.I. et al. Structure of polymorbidities of the digestive diseases in patients receiving direct oral anticoagulants: results of a multicenter cross-sectional pharmacoepidemiological study. *Terapiya*. 2022; 10 (62): 152–61. DOI: 10.18565/therapy.2022.10.152-161 (in Russian).]
 85. Остроумова О.Д., Орлова И.Ю., Кочетков А.И. и др. Структура назначения лекарственных препаратов гастропротективного действия у пациентов, получающих прямые оральные антикоагулянты: результаты многоцентрового кросс-секционного фармакоэпидемиологического исследования. *Фарматека*. 2022; 13 (29): 62–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.62-69 [Ostroumova O.D., Orlova I.YU., Kochetkov A.I. et al. Structure of prescription of gastroprotective drugs in patients receiving direct oral anticoagulants: results of a multicenter cross-sectional pharmacoepidemiological study. *Pharmateca*. 2022; 13 (29): 62–9. DOI: 10.18565/pharmateca.2022.13.62-69 (in Russian).]
 86. Воробьева Н.М., Малая И.П., Лелькова А.М., Ткачева О.Н. Возможности защиты желудочно-кишечного тракта при применении пероральных антикоагулянтов прямого действия у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Клинический разбор в общей медицине*. 2022; 3: 43–9. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00133 [Vorobyeva N.M., Malaya I.P., Lel'kova A.M., Tkacheva O.N. Vozmozhnosti zashchity zheludочно-kishechnogo trakta pri primeneniі peroral'nykh antikoagulyantov pryamogo dejstviya u pacientov s fibrillyaciej predserdij. *Klinicheskij razbor v obshchej medicine*. 2022; 3: 43–9. DOI: 10.47407/kr2022.3.3.00133 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Дегоев Евгений Николаевич – д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: edego2001@mail.ru; ORCID: 0000-0003-0385-8232

Evgeny N. Degoutsov – D. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: edego2001@mail.ru; ORCID 0000-0003-0385-8232

Новиков Александр Юрьевич – ассистент каф. общей хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: doctorsosudov@yandex.ru

Alexander Yu. Novikov – Assistant, Omsk State Medical University. E-mail: doctorsosudov@yandex.ru

Поступила в редакцию / Received: 06.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 15.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 22.02.2023



Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и основные ревматические заболевания

Д.И. Трухан✉, И.А. Викторова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Главной мишенью новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемой вирусом SARS-CoV-2, является дыхательная система. Однако по мере накопления данных о COVID-19 становится все более очевидным, что существует сложное взаимодействие между вирусом и иммунной системой, варьирующееся от умеренных и контролируемых реакций до выраженных и дисфункциональных мультитканевых направленных аутоиммунных реакций. Проведен поиск литературы о связи основных ревматических заболеваний с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в электронных поисковых системах PubMed, Scopus, eLIBRARY. Найденные литературные источники свидетельствуют, что новая коронавирусная инфекция COVID-19, безусловно, оказывает специфическое влияние на костно-суставно-мышечную систему в целом, и в частности на отдельные ревматические заболевания. В ряде исследований теоретические предположения о наличии ассоциации между основными ревматическими заболеваниями и COVID-19 получили клиническое подтверждение.

Ключевые слова: ревматические болезни, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), пост-COVID-синдром, клиническая ассоциация, ревматоидный артрит, системная склеродермия, системная красная волчанка, артрит, гиперурикемия, подагра.

Для цитирования: Трухан Д.И., Викторова И.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и основные ревматические заболевания. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 36–43. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00187

New coronavirus infection (COVID-19) and major rheumatic diseases

Dmitry I. Trukhan✉, Inna A. Viktorova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The main target of the novel coronavirus infection (COVID-19), spread by the SARS-CoV-2 virus, is the respiratory system. However, as data on COVID-19 accumulates, it is becoming increasingly clear that there is a complex interaction between the virus and the immune system, ranging from mild and controlled responses to severe and dysfunctional multitissue targeted autoimmune responses. A literature search was conducted on the association of major rheumatic diseases with the new coronavirus infection COVID-19 in the electronic search engines PubMed, Scopus, eLIBRARY. The literature sources found indicate that the new coronavirus infection COVID-19 certainly has a specific effect on the musculoskeletal system in general, and in particular on individual rheumatic diseases. In a number of studies, the theoretical prerequisites for an association between major rheumatic diseases and COVID-19 have received clinical confirmation.

Keywords: rheumatic diseases, novel coronavirus infection (COVID-19), post-COVID syndrome, clinical association, rheumatoid arthritis, systemic scleroderma, systemic lupus erythematosus, arthritis, hyperuricemia, gout.

For citation: Trukhan D.I., Viktorova I.A. New coronavirus infection (COVID-19) and major rheumatic diseases. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 36–43. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00187

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом для всех медицинских специальностей и систем здравоохранения всех стран мира [1].

Главной мишенью SARS-CoV-2 является дыхательная система, однако по мере накопления данных о новой коронавирусной инфекции становится все более очевидным, что существует сложное взаимодействие между вирусом и иммунной системой, варьирующееся от умеренных и контролируемых реакций до обильных и дисфункциональных мультитканевых направленных аутоиммунных реакций [2].

Иммунная система играет двойную роль при COVID-19, участвуя как в противовирусном ответе, так и в остром прогрессировании заболевания, при этом нерегулируемый ответ представлен выраженным синдромом высвобождения цитокинов, активацией макрофагов и системным гипервоспалением. Предполагается, что эти

иммунологические изменения могут вызывать потерю толерантности и/или вызывать хроническое воспаление. В частности, 4 известных молекулярных механизма провокации (или модуляции) аутоиммунных заболеваний – молекулярная мимикрия, феномен «активации в присутствии свидетеля», распространение эпитопов и доступность криптоэпитопов являются хорошо установленными предложенными механизмами для объяснения этой корреляции [2, 3] с вероятным вкладом определенных HLA-аллелей [4].

HLA-опосредованный иммунитет при COVID-19 имеет решающее значение [5], но далеко не до конца изучен [6–9]. Связь между HLA и COVID-19 заслуживает изучения на более крупных когортах пациентов.

Аутоиммунные заболевания наблюдаются примерно у 5–10% населения, причем уровень заболеваемости постоянно растет [3]. Тяжелое течение COVID-19 характеризуется цитокиновым штормом, который приводит к

воспалению эндотелия (SARS-CoV-2-ассоциированная эндотелиальная дисфункция), тромбозу микрососудов (тромботической микроангиопатии) и полиорганной недостаточности [10]. Возможная связь между аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) может быть обусловлена экспрессией генов противовирусной защиты, гиперцитокинемией и механизмами активации лимфогистиоцитоза/макрофагов [11].

У пациентов с COVID-19 описаны различные скелетно-мышечные и аутоиммунные проявления [12]. Вместе с тем нет единой точки зрения на заболеваемость COVID-19 в ревматических когортах. В ряде исследований указывается, что она аналогична общей популяции [13–15], в других сообщениях, напротив, отмечается более высокая распространенность COVID-19 [16–19].

Так, итальянские исследователи [16] отмечают, что пациенты с хроническими воспалительными заболеваниями костно-суставно-мышечной системы имели в 1,32 раза более высокую распространенность госпитального положительного ПЦР-теста на COVID-19, чем в референтной популяции (0,76% против 0,58%). Риск наиболее выражен при спондилоартрите (отношение шансов – ОШ 1,54, 95% доверительный интервал – ДИ 1,11–2,13), гигантоклеточном артериите/ревматической полимиалгии (ОШ 2,53, 95% ДИ 1,62–3,93), системных иммунных заболеваниях, кроме системной красной волчанки (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,96–3,69), а также у тех, кто принимает биологические или целевые синтетические противоревматические препараты, модифицирующие заболевание (ОШ 1,60, 95% ДИ 1,23–2,10). В другом итальянском исследовании [17] отмечено, что значительно более высокая распространенность COVID-19 наблюдается в большой группе пациентов с аутоиммунными системными заболеваниями по сравнению с населением Италии в целом, в основном из-за повышенной восприимчивости пациентов к инфекциям и высокой подверженности вирусу в медицинских учреждениях, в период до введения мер ограничения индивидуального передвижения. Авторы предполагают, что пациенты с «заболеваниями соединительной ткани» демонстрируют значительно более высокую распространенность COVID-19, возможно, из-за более глубокого нарушения иммунной системы, по сравнению с «группой воспалительного артрита».

В метаанализе ученых из США, в который вошли 62 наблюдательных исследования [18], суммарно включавших 319 025 пациентов с аутоиммунными заболеваниями, авторы указывают на повышенный риск развития COVID-19 у этих пациентов и связывают это с приемом глюкокортикостероидов (ГКС). Отечественные исследователи относят к факторам риска тяжелого течения COVID-19 при ревматических заболеваниях до развития новой коронавирусной инфекции: возраст старше 60 лет, наличие коморбидных состояний (ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни

легких), применение ГКС в дозе более 12,5 мг/сут и увеличение СОЭ более 40 мм/ч.

Ревматоидный артрит (РА). Наиболее распространенным ревматическим заболеванием, при котором были зарегистрированы случаи COVID-19, является РА [12, 20–23].

Китайские ученые [24] отмечают, что РА, но не остеоартрит, был связан с повышенным риском заражения COVID-19. Иранские исследователи [25] указывают на повышение частоты госпитализации с COVID-19 пациентов с РА.

Немецкие исследователи [26] показали, что частота госпитализаций при инфекции COVID-19 была достоверно выше при РА по сравнению со спондилоартритом (болезнью Бехтерева, псориатическим артритом, энтеропатическим артритом). Ученые из США [27] показали, что в многопараметрической модели РА был связан с более высоким риском развития COVID-19 (ОШ 1,25, 95% ДИ 1,13–1,39) и более высоким риском госпитализации при COVID-19 или смерти (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,10–1,66) по сравнению с пациентами без РА. В другом американском исследовании [28] отмечено, что риск госпитализации был выше у пациентов, принимавших ритуксимаб или ингибиторы интерлейкина-6 (ИЛ-6), по сравнению с пациентами, принимавшими ингибиторы фактора некроза опухоли.

В ретроспективном когортном исследовании [29], проведенном в США, после анализа данных электронных медицинских карт США более 315 тыс. пациентов с COVID-19 отмечено, что пациенты с РА имели более высокий риск более тяжелого или критического течения COVID-19 по сравнению с пациентами с псориатическим артритом и язвенным колитом. С поправкой на демографические данные пациенты с COVID-19 с РА (n=2306) имели повышенный риск госпитализации (ОШ 1,54, 95% ДИ 1,39–1,70) и внутрибольничной смерти (ОШ 1,61, 95% ДИ 1,30–2,00) по сравнению с когортами сравнения (n=311 563). При этом риск госпитализации был ниже у пациентов с РА и COVID-19, получавших ингибиторы фактора некроза опухоли, по сравнению с другими биологическими препаратами (ОШ 0,32, 95% ДИ 0,20–0,53) и группой сравнения (ОШ 0,77, 95% ДИ 0,51–0,51).

По данным когорты британского биобанка (n=473 139), также показано, что ревматоидный артрит является фактором риска смерти от COVID-19 (относительный риск 1,9, 95% ДИ 1,2–3,0) независимо от сопутствующих заболеваний и других измеренных факторов риска [30].

Применение ГКС при РА связано с более высоким риском неблагоприятных исходов COVID-19 [31]. В американском многоцентровом исследовании [28] тоже установлена связь неблагоприятных исходов COVID-19 с приемом ГКС, а также с мужским полом и негроидной расой.

Японские ученые [32] указали на снижение у пациентов с РА мышечной массы и индекса безжировой массы во время пандемии COVID-19, что усугубляет кардиоваскулярные факторы риска у пациентов с РА [33, 34].

Американские исследователи [28] у пациентов с РА и COVID-19 указывают и на повышенный риск развития венозной тромбоемболии (ОШ 2,30, 95% ДИ 2,07–2,56) и сепсиса (ОШ 1,97, 95% ДИ 1,81–2,13) по сравнению с пациентами без РА.

Системная склеродермия (ССД). Вирусные заболевания потенциально вовлечены в эндотелиальную дисфункцию и в патогенез ССД. Параллели между COVID-19 и ССД заключаются в активации/повреждении и дисфункции эндотелиальных клеток, что создает решающий этап в патогенезе обоих заболеваний. Ангиотензиновая система также вовлечена в ранние стадии как при COVID-19, так и ССД [35].

Ввиду частого наличия интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) и широкого применения иммуносупрессивной терапии [36] пациенты с ССД могут считаться подверженными риску более тяжелого течения COVID-19 и более высокой смертности при развитии у них тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома [37]. Синергетический эффект долгосрочной иммуносупрессии и интерстициального поражения легких делает пациентов с ССД восприимчивыми к более тяжелой форме COVID-19 [38, 39].

Инфекция COVID-19 может осложнить клинический сценарий ИЗЛ при ССД, поскольку она определяет развитие тяжелой пневмонии, характеризующейся радиологическими признаками, сходными с ИЗЛ при ССД. Поразительное сходство по данным компьютерной томографии (КТ) легких между двумя заболеваниями затрудняет отличить ухудшение ССД от COVID-19 [40].

При ИЗЛ, связанном с ССД, наиболее частым пусковым механизмом является повреждение альвеолярного эпителия и клеток эндотелия сосудов; воспалительные пути активируют профибротические стимулы, которые вызывают разную степень воспаления и фиброза. Основными наблюдаемыми интерстициальными паттернами являются неспецифическая интерстициальная пневмония и острая интерстициальная пневмония, паттерны которых могут иметь некоторые общие черты с пневмонией, вызванной COVID-19, такие как затемнение по типу «матового стекла», ретикуляция и субплевральные линии [41–43]. КТ-признаки COVID-19 в основном включают субплевральные и преимущественно периферические помутнения по типу «матового стекла», рисунок «безумной мостовой» и/или консолидацию с воздушными бронхограммами, обычно с двусторонним и многодолевым поражением [44, 45].

Бразильские ученые [46] указывают, что следует провести сравнение с предыдущими результатами КТ, когда у пациента имеется ранее существовавшая патология (например, острая интерстициальная пневмония), чтобы не пропустить поражение легких, вызванное инфекцией SARS-CoV-2. Наличие ИЗЛ и продолжающееся иммуносупрессивное лечение могут подвергать пациентов с ССД риску развития более тяжелого заболевания и более высокой смертности при заражении SARS-CoV-2 [42]. В публикации международной группы французских и итальянских ученых описано

развитие тяжелой пневмонии, ассоциированной с COVID-19, у трех пациентов с ССД, получавших терапию ритуксимабом [42].

В литературе имеется описание клинического случая дебюта ССД у SARS-coV-2-позитивного пациента из Швеции [47]. Пациенту был поставлен диагноз ССД на основании персистенции аутоантител и клинико-рентгенологической картины по классификации ACR/EULAR (баллы: отечность пальцев – 2; ИЗЛ – 2; феномен Рейно – 3; антитела, связанные с ССД, – 3; всего 10 баллов).

Системная красная волчанка (СКВ). Использование системных глюкокортикоидов и иммунодепрессантов, а также поражение органов при СКВ являются потенциальными факторами восприимчивости пациентов к COVID-19 [48].

Большинство пациентов с СКВ имеют признаки высокой активности интерферона типа I, что теоретически может действовать как противовирусная линия защиты или способствовать развитию нежелательной гипервоспалительной реакции при COVID-19. Другие иммунопатогенные механизмы СКВ могут частично совпадать с механизмами, описанными при COVID-19 [48].

Артриты. Коронавирусы обычно вызывают артралгию и миалгию, а не истинный воспалительный артрит [49–51]. Китайские ученые отмечают, что артралгия встречается у 15% пациентов с COVID-19, а миалгия – у 44% пациентов, при этом скелетно-мышечные симптомы не связаны с тяжестью течения COVID-19 [50]. Немецкие исследователи [52] отмечают, что артромиалгии наблюдаются до 50,4% случаев у пациентов с COVID-19. В отечественном обзоре [53] отмечается, что в дебюте болезни, по данным серии исследований, миалгии встречаются у 50,0–84,0%, артралгии – у 13,3–90,0% пациентов.

Поражение суставов при COVID-19 может происходить на разных стадиях заболевания, и представлено неспецифическими артралгиями или острым артритом. Клинические и лабораторные проявления артрита, наблюдаемые после инфицирования SARS-CoV-2, как правило, аналогичны постинфекционному артриту, вызванному другими патогенами. Эти проявления обычно поддаются лечению нестероидными противовоспалительными препаратами, но иногда требуется применение ГКС [54].

Отечественными исследователями [55] описаны клинические случаи впервые диагностированного псориатического артрита у трех пациентов с псориазом после перенесенного заболевания COVID-19 наряду с увеличением площади псориатических высыпаний.

Датские исследователи после проведенного популяционного когортного исследования, основанного на общенациональных реестрах здоровья Дании, отмечают, что после госпитализации с COVID-19 у пациентов с РА/спондилоартритом/псориатическим артритом и воспалительными заболеваниями кишечника был повышен риск последующих госпитализаций по сравнению с другими пациентами, госпитализированными с COVID-19 [56].

Подагра. SARS-CoV-2 может усиливать катаболические процессы в организме и приводить к гиперурикемии. Мочевая кислота (МК) потенциально вызывает повреждение почек путем изменения почечной ауторегуляции, ингибирования пролиферации эндотелиальных клеток, клеточного апоптоза, активации провоспалительного каскада и отложения кристаллов. Гиперурикемия у пациентов с COVID-19 может способствовать острому повреждению почек и неблагоприятным исходам [57].

В исследовании ученых из США и Таиланда [57] (n=834, средний возраст 66 лет) было продемонстрировано, что у пациентов с COVID-19 повышение уровня МК связано с острым повреждением почек (ОШ 2,8, 95% ДИ 1,9–4,1), серьезными нежелательными явлениями со стороны почек (ОШ 2,5, 95% ДИ 1,7–3,5), госпитальной летальностью (ОШ 1,7, 95% ДИ 1,3–2,3), кроме того, гиперурикемия была связана с более высокими уровнями прокальцитонина и тропонина I.

Китайские исследователи на основании проведенного многофакторного анализа данных 1854 пациентов с COVID-19 предполагают, что связь между МК в сыворотке при поступлении и комбинированным исходом у пациентов с COVID-19 является U-образной [58]. Так, у пациентов с уровнем МК ≥ 423 мкмоль/л была отмечена связь с повышенным риском комбинированного неблагоприятного исхода (ОШ 2,60, 95% ДИ 1,07–6,29) и потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ): ОШ 3,01, 95% ДИ 1,06–8,51. При уровне МК в сыворотке ≤ 278 мкмоль/л отмечена связь с повышенным риском комбинированного неблагоприятного исхода (ОШ 2,07, 95% ДИ 1,18–3,65), госпитализацией в отделение интенсивной терапии (ОШ 2,18, 95% ДИ 1,17–4,05) и необходимостью проведения ИВЛ (ОШ 2,13, 95% ДИ 1,06–4,28).

В ретроспективном исследовании индийских ученых [59] показано, что уровень МК можно использовать в качестве прогностического показателя у пациентов с COVID-19 в критическом состоянии. В другом ретроспективном исследовании у 1149 китайских пациентов [60] авторы отметили значительные различия в показателях гиперурикемии (ОШ 3,17, 95% ДИ 2,13–4,70; $p < 0,001$) и гипоальбуминемии (ОШ 5,68, 95% ДИ 3,97–8,32; $p < 0,001$) между умершими и выздоровевшими больными. Процент гиперурикемии у умерших и выздоровевших пациентов составил 23,6 и 8,9% соответственно. Уровень МК в сыворотке был положительно связан с ферритином, фактором некроза опухоли α и ИЛ-6, при этом уровни этих провоспалительных цитокинов у пациентов с COVID-19 показали тенденцию к снижению после терапии, снижающей уровень МК.

Пациенты с подагрой являются недооцененной группой с высоким риском заражения COVID-19 [61]. Так, в обзоре австралийских и новозеландских ученых [62] продемонстрировано сходство между патофизиологией приступов подагры и нерегулируемой воспалительной реакцией при тяжелом течении COVID-19 и отмечается, что пациенты с подагрой подвержены повышенному

риску неблагоприятных исходов после заражения COVID-19 из-за сопутствующих кардиометаболических состояний. При этом определенную роль может играть влияние хронической гиперурикемии на иммунный статус и гипервоспаление при COVID-19. Применение при обострениях подагры ГКС может быть связано с неблагоприятными исходами после заражения COVID-19 и снижением иммуногенности вакцины против COVID-19.

В литературном обзоре [63], проведенном международной исследовательской группой, отмечается, что у пациентов с подагрой, госпитализированных по поводу COVID-19, наблюдалась высокая частота респираторной поддержки (ИВЛ) и летальных исходов. Международная группа ученых [64] изучала связь между подагрой и COVID-19 с использованием когорты британского биобанка (n=459 837). Авторами установлено, что подагра была связана с диагнозом COVID-19 (ОШ 1,20, 95% ДИ 1,11–1,29), летальным исходом, связанным с COVID-19 (ОШ 1,29, 95% ДИ 1,06–1,56). При этом женщины с подагрой имели повышенный риск смерти от COVID-19 (ОШ 1,98, 95% ДИ 1,34–2,94), тогда как мужчины с подагрой – не имели (ОШ 1,16, 95% ДИ 0,93–1,45).

В двух когортных исследованиях [65] с использованием другой британской базы данных – The Health Improvement network (n=1 390 953, из них 54 576 человек с подагрой) было показано, что пациенты с подагрой, особенно женщины, имеют более высокий риск как заражения SARS-CoV-2, так и тяжелых последствий, даже после проведенной вакцинации.

Применяемый для лечения COVID-19 фавипиравир (аналог пуриновой нуклеиновой кислоты и противовирусный агент) может вызывать не только гиперурикемию, но и острый подагрический артрит [66, 67]. Это побочное действие фавипиравира может иметь клиническое значение у пациентов с подагрой в анамнезе, гиперурикемией, нарушениями функции почек и при одновременном применении других препаратов, влияющих на повышение уровня МК в крови [68, 69].

Применение колхицина может смягчить клиническую картину и течение заболевания COVID-19 у пациентов с подагрическим артритом [70–72]. Предполагается, что колхицин ингибирует вызванное SARS-CoV-2 острое повреждение легких благодаря своему противовоспалительному и противовирусному действию [73].

Вакцинация пациентов с ревматическими заболеваниями. Аутоиммунные системные заболевания могут быть причиной ослабленной иммуногенности по отношению к вакцинам против COVID-19 [74].

Единственное крупное многоцентровое международное исследование опыта вакцинации пациентов с аутоиммунными ревматическими заболеваниями (n=2860) показало, что побочные реакции, о которых сообщают пациенты, по характеру и распространенности аналогичны таковым в общей популяции [75].

Итальянские исследователи отмечают нерешительность пациентов с ССД в отношении вакцины против COVID-19 [76]. Вместе с тем первое крупное исследова-

ние (SPIN Cohort study), в котором подробно описывается опыт применения вакцин против COVID-19 при ССД, свидетельствует, что вакцинация была безопасной в этой группе, без серьезных побочных эффектов, с профилем побочных эффектов, аналогичным наблюдаемому в других группах населения [77].

Японские ученые в ретроспективном когортном исследовании [78] показали, что в условиях пандемии COVID-19 у амбулаторных больных с аутоиммунными заболеваниями ($n=1316$) уменьшилось количество инфекционных осложнений, в частности общее число инфекций, пневмонии, гриппа, невирусных дерматологических инфекций, что связывают с осознанным отношением к ношению масок, обработкой рук антисептиками в период пандемии.

Постковидный синдром и ревматические болезни. В руководстве британского Национального института здравоохранения (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) даны два определения «постострого» (или «длительного») COVID-19: 1) продолжающийся симптоматический COVID-19 для пациентов, у которых все еще есть симптомы в период между 4 и 12-й неделями после начала острых симптомов; 2) пост-COVID-19-синдром для людей, симптомы которых сохраняются более 12 нед после появления острых симптомов [79]. Международная классификация болезней 10-го пересмотра дополнена кодом U09.9 – Состояние после COVID-19 неуточненное.

В обзоре британских исследователей [80], которые провели литературный поиск статей о последствиях COVID-19 с января 2020 г. по 30 апреля 2021 г. и обнаружили ряд сообщений о воспалительном артрите после заражения SARS-CoV-2, авторы также указывают на возможность развития СКВ и почечной недостаточности, частым проявлением является васкулит. У ряда пациентов также сообщалось о рабдомиолизе и миоците.

В качестве краткосрочных и долгосрочных проявлений постковидного синдрома возможно развитие изменений со стороны иммунной системы (синдром Гийена–Барре, ревматоидный артрит, мультисистемные воспалительные синдромы у детей, такие как болезнь Кавасаки) и костно-мышечной системой (иммуноопосредованные кожные заболевания, псориаз, волчанка) [81].

После перенесенного COVID-19 боли в суставах становятся одним из ведущих проявлений постковидного синдрома: в среднем они определяются в 15% случаев. Аутоиммунные реакции, связанные с SARS-CoV-2, могут вызывать возникновение острого постинфекционного артрита, который характеризуется преимущественно олигоартрикулярным поражением суставов нижних конечностей, доброкачественным течением,

хорошим ответом на противовоспалительную терапию [53].

Египетские ученые [82] отметили, что распространенность артрита после COVID-19 составила 37%. Наиболее часто поражались голеностопный, коленный и лучезапястный суставы. Пожилой возраст ($p=0,010$), курение ($p=0,001$) и артралгия ($p=0,049$) были связаны с артритом после COVID-19. Уровни ИЛ-6 до лечения (исходный уровень ИЛ-6; $46,41 \pm 3,67$ против $24,03 \pm 2,46$; $p=0,001$), а также С-реактивного белка (СРБ) через 6 мес после COVID-19 (СРБ; $98,49 \pm 67,55$ против $54,32 \pm 65,73$; $p=0,002$) и скорость оседания эритроцитов (СОЭ; $109,08 \pm 174,91$ против $58,35 \pm 37,87$; $p=0,029$) были достоверно выше у пациентов с артритом по сравнению с больными без него. С другой стороны, комплемент С3 ($p=0,558$) и С4 ($p=0,192$), антиядерные антитела ($p=0,709$) и антициклические цитруллинированные пептиды (анти-CCP; $p=0,855$) не показали существенных различий. Авторы предполагают, что полученные результаты свидетельствуют о том, что основной механизм артрита после COVID-19 в первую очередь обусловлен гипервоспалительным процессом, связанным с инфекцией COVID-19, а не является результатом аутоиммунной реакции.

Отечественные авторы [83] отмечают, что постковидный суставной синдром характеризуется формированием артрита, ассоциированного с вирусной инфекцией, у 3,6% больных, развитием недифференцированного артрита у 29% пациентов с его трансформацией в определенные нозологические формы (чаще в ранний РА) почти у половины данной когорты и обострением суставного синдрома у 83,4% пациентов с развернутой стадией РА.

У пациентов с диффузными болезнями соединительной ткани отмечено существенное возрастание иммунологической активности за счет антинуклеарного фактора [83]. Выявление у пациентов с постковидным синдромом «волчаночных» аутоантител [84–86] позволяет обсуждать роль аутоиммунных механизмов в патогенезе этого осложнения инфекции SARS-CoV-2.

Приведенные данные следует рассматривать как первые обобщения и гипотезы, которые свидетельствуют о наличии патогенетической и клинической ассоциации между основными ревматическими заболеваниями и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и определяют дальнейшее изучение взаимосвязи основных ревматических болезней и инфекции, вызываемой SARS-CoV-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Гриневиц В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630.

[Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-88002020-2630 (in Russian).]

2. Novelli L, Motta F, De Santis M et al. The JANUS of chronic inflammatory and autoimmune diseases onset during COVID-19 – A systematic review of the literature. *J Autoimmun* 2021; 117: 102592. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102592
3. Киселева Е.П., Михайлопуло К.И., Новик Г.И., Сорока Н.Ф. Молекулярные механизмы индукции и модуляции аутоиммунного процесса микроорганизмами. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021; 20 (1): 99–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-99-113 [Kiseleva E.P., Mikhailopulo K.I., Novik G.I., Soroka N.F. Molecular mechanisms of induction and acceleration of autoimmunity by microorganisms. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2021; 20 (1): 99–113. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-99-113 (in Russian).]
4. Medhasi S, Chantratita N. Human Leukocyte Antigen (HLA) System: Genetics and Association with Bacterial and Viral Infections. *J Immunol Res* 2022; 2022: 9710376. DOI: 10.1155/2022/9710376
5. Augusto DG, Hollenbach JA. HLA variation and antigen presentation in COVID-19 and SARS-CoV-2 infection. *Curr Opin Immunol* 2022; 76: 102178. DOI: 10.1016/j.coi.2022.102178
6. Hinojosa SS, Romero V. Risk HLA alleles in South America and potential new epitopes for SARS-CoV2. *Hum Immunol* 2021; 82 (8): 561–7. DOI: 10.1016/j.humimm.2021.04.005
7. Migliorini F, Torsiello E, Spiezia F et al. Association between HLA genotypes and COVID-19 susceptibility, severity and progression: a comprehensive review of the literature. *Eur J Med Res* 2021; 26 (1): 84. DOI: 10.1186/s40001-021-00563-1
8. Bouayad A. Features of HLA class I expression and its clinical relevance in SARS-CoV-2: What do we know so far? *Rev Med Virol* 2021; 31 (6): e2236. DOI: 10.1002/rmv.2236
9. Deb P, Zannat KE, Talukder S et al. Association of HLA gene polymorphism with susceptibility, severity, and mortality of COVID-19: A systematic review. *HLA* 2022; 99 (4): 281–312. DOI: 10.1111/tan.14560
10. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses* 2021; 13 (4): 700. DOI: 10.3390/v13040700
11. Dourmishev L, Guleva D, Pozharashka J et al. Autoimmune connective tissue diseases in the COVID-19 pandemic. *Clin Dermatol*. 2021; 39 (1): 56–63. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2020.12.013
12. Favalli EG, Maioli G, Biggioggero M, Caporali R. Clinical management of patients with rheumatoid arthritis during the COVID-19 pandemic. *Expert Rev Clin Immunol* 2021; 17 (6): 561–71. DOI: 10.1080/1744666X.2021.1908887
13. Favalli EG, Agape E, Caporali R. Incidence and Clinical Course of COVID-19 in patients with connective tissue diseases: a descriptive observational analysis. *J Rheumatol* 2020; 47 (8): 1296. DOI: 10.3899/jrheum.200507
14. Sarzi-Puttini P, Marotto D, Caporali R et al. Prevalence of COVID infections in a population of rheumatic patients from Lombardy and Marche treated with biological drugs or small molecules: A multicentre retrospective study. *J Autoimmun* 2021; 116: 102545. DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102545
15. Favalli EG, Ingegnoli F, Cimaz R, Caporali R. What is the true incidence of COVID-19 in patients with rheumatic diseases? *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (2): e18. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217615
16. Pablos JL, Abasolo L, Alvaro-Gracia JM et al. Prevalence of hospital PCR-confirmed COVID-19 cases in patients with chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1170–3. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217763
17. Ferri C, Giuggioli D, Raimondo V et al.; COVID-19 & ASD Italian Study Group. COVID-19 and rheumatic autoimmune systemic diseases: report of a large Italian patients series. *Clin Rheumatol* 2020; 39 (11): 3195–204. DOI: 10.1007/s10067-020-05334-7
18. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2020; Oct 13: annrheumdis-2020-218946. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-218946
19. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е. и др. Особенности клинического течения ревматических заболеваний у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Терапия*. 2021; 10 (52): 42–54. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.42-54 [Mazurov V.I., Beliaeva I.B., Sarantseva L.E. et al. Osobennosti klinicheskogo techeniia revmaticheskikh zabolevanii u patsientov, perenesshikh novuiu koronavirusnuiu infektsiiu. *Terapiia*. 2021; 10 (52): 42–54. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.42-54 (in Russian).]
20. Fredi M, Cavazzana I, Moschetti L et al. COVID-19 in patients with rheumatic diseases in northern Italy: a single-centre observational and case-control study. *Lancet Rheumatol* 2020; 2 (9): e549–556. DOI: 10.1016/S2665-9913(20)30169-7
21. Haberman R, Axelrad J, Chen A et al. COVID-19 in immune-mediated inflammatory diseases – Case series from New York. *N Engl J Med* 2020; 383 (1): 85–8. DOI: 10.1056/NEJMc2009567
22. Scirè CA, Carrara G, Zanetti A et al. COVID-19 in rheumatic diseases in Italy: first results from the Italian registry of the Italian Society for Rheumatology (CONTROL-19). *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (4): 748–53. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723435/>
23. Elemam NM, Maghazachi AA, Hannawi S. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: mutual outburst cytokines and remedies. *Curr Med Res Opin* 2021; 37 (6): 929–8. DOI: 10.1080/03007995.2021.1906637
24. Wang Y, D'Silva KM, Jorge AM et al. Increased Risk of COVID-19 in Patients With Rheumatoid Arthritis: A General Population-Based Cohort Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021. DOI: 10.1002/acr.24831
25. Malek Mahdavi A, Varshochi M, Hajjalilo M et al. Factors associated with COVID-19 and its outcome in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2021; 40 (11): 4527–31. DOI: 10.1007/s10067-021-05830-4
26. Hasseli R, Pfeil A, Hoyer BF et al. Do patients with rheumatoid arthritis show a different course of COVID-19 compared to patients with spondyloarthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 (3): 639–47. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33822706/>
27. England BR, Roul P, Yang Y et al. Risk of COVID-19 in Rheumatoid Arthritis: A National Veterans Affairs Matched Cohort Study in At-Risk Individuals. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73 (12): 2179–88. DOI: 10.1002/art.41800
28. Raiker R, DeYoung C, Pakhchanian H et al. Outcomes of COVID-19 in patients with rheumatoid arthritis: A multicenter research network study in the United States. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51 (5): 1057–66. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2021.08.010
29. Curtis JR, Zhou X, Rubin DT et al. Characteristics, Comorbidities, and Outcomes of SARS-CoV-2 Infection in Patients With Autoimmune Conditions Treated With Systemic Therapies: A Population-based Study. *J Rheumatol* 2022; 49 (3): 320–9. DOI: 10.3899/jrheum.210888
30. Topless RK, Phipps-Green A, Leask M et al. Gout, Rheumatoid Arthritis, and the Risk of Death Related to Coronavirus Disease 2019: An Analysis of the UK Biobank. *ACR Open Rheumatol* 2021; 3 (5): 333–40. DOI: 10.1002/acr2.11252
31. D'Silva KM, Wallace ZS. COVID-19 and rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2021; 33 (3): 255–61. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000786
32. Mochizuki T, Yano K, Ikari K, Okazaki K. Effects of the COVID-19 pandemic on body composition among patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2022; 32 (2): 452–4. DOI: 10.1093/mr/roab018
33. Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит и традиционные кардиоваскулярные факторы риска: актуальные аспекты реальной клинической практики. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (1): 19–25. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200052 [Trukhan D.I., Ivanova D.S., Belus K.D. Rheumatoid arthritis and traditional cardiovascular risk factors: actual aspects of real clinical practice. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (1): 19–25. DOI: 10.26442/20751753.2020.1.200052 (in Russian).]
34. Трухан Д.И., Иванова Д.С., Белус К.Д. Ревматоидный артрит: влияние воспаления и противовоспалительной терапии на кардиоваскулярные факторы риска. *Медицинский совет*. 2020; 11: 32–44. DOI: 10.21518/2079-701X2020-11-32-44 [Trukhan D.I., Ivanova D.S., Belus K.D. Revmatoidnyi artrit: vlianie vospaleniia i protivovospalitel'noi terapii na kardiovaskuliarnye faktory riska. *Meditinskii sovet*. 2020; 11: 32–44. DOI: 10.21518/2079-701X2020-11-32-44 (in Russian).]
35. Matucci-Cerinic M, Hughes M, Taliani G, Kahaleh B. Similarities between COVID-19 and systemic sclerosis early vasculopathy: A "viral" challenge for future research in scleroderma. *Autoimmun Rev* 2021; 20 (10): 102899. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102899
36. Blicharz L, Czupara J, Samochocki Z et al. Immunosuppressive treatment for systemic sclerosis—Therapeutic challenges during the COVID-19 pandemic. *Dermatol Ther* 2020; 33 (4): e13619. DOI: 10.1111/dth.13619
37. Matucci-Cerinic M, Bruni C, Allanore Y et al. Systemic sclerosis and the COVID-19 pandemic: World Scleroderma Foundation preliminary advice for patient management. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (6): 724–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217407
38. Ferro F, Elefante E, Puxeddu I et al. COVID-19: the new challenge for rheumatologists. First update. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38 (3): 373–82. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32452355/>

39. Orlandi M, Landini N, Bruni C et al. Infection or Autoimmunity? The Clinical Challenge of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis During the COVID-19 Pandemic. *J Rheumatol* 2021; 48 (5): 790–2. DOI: 10.3899/jrheum.20082
40. Orlandi M, Lepri G, Bruni C et al. The systemic sclerosis patient in the COVID-19 era: the challenging crossroad between immunosuppression, differential diagnosis and long-term psychological distress. *Clin Rheumatol* 2020; 39 (7): 2043–7. DOI: 10.1007/s10067-020-05193-2
41. Matucci-Cerinic M, Bruni C, Allanore Y et al. Systemic sclerosis and the COVID-19 pandemic: World Scleroderma Foundation preliminary advice for patient management. *Ann Rheum Dis* 2020; 79 (6): 724–6. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217407
42. Avouac J, Airo P, Carlier N et al. Severe COVID-19-associated pneumonia in 3 patients with systemic sclerosis treated with rituximab. *Ann Rheum Dis* 2020. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217864
43. Трухан Д.И., Фильмонов С.Н., Багисьева Н.В. Болезни органов дыхания: актуальные аспекты клиники, диагностики и лечения. СПб.: СпецЛит, 2022. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49459552> [Trukhan D.I., Filimonov S.N., Bagisheva N.V. *Bolezni organov dykhanii: aktual'nye aspekty kliniki, diagnostiki i lecheniia*. Saint Petersburg: SpetsLit, 2022. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=49459552> (in Russian).]
44. Muniz BC, Milito MA, Marchiori E. COVID-19 – Computed tomography findings in two patients in Petrópolis, Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020; 53: e20200147. DOI: 10.1590/0037-8682-0147-2020
45. Трухан Д.И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания / патологические состояния органов дыхания. Медицинский совет. 2022; 16 (18): 88–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-88-95 [Trukhan D.I. *Novaia koronavirusnaia infektsiia (COVID-19) i zabol-evaniia / patologicheskie sostoiianiia organov dykhanii*. *Meditsinskii sovet*. 2022; 16 (18): 88–95. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-18-88-95 (in Russian).]
46. Mariano RZ, Rio APTD, Reis F. Covid-19 overlapping with systemic sclerosis. *Rev Soc Bras Med Trop* 2020; 53: e20200450. DOI: 10.1590/0037-8682-0450-2020
47. Fineschi S. Case Report: Systemic Sclerosis After Covid-19 Infection. *Front Immunol* 2021; 12: 686699. DOI: 10.3389/fimmu.2021.686699
48. Fernandez-Ruiz R, Paredes JL, Niewold TB. COVID-19 in patients with systemic lupus erythematosus: lessons learned from the inflammatory disease. *Transl Res* 2021; 232: 13–36. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.12.007
49. Marks M, Marks JL. Viral arthritis. *Clin Med (Lond)* 2016; 16 (2): 129–34. DOI: 10.7861/clinmedicine.16-2-129
50. Guan W, Ni Z, Hu Y et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382: 1708–20. DOI: 10.1056/NEJMo2002032
51. Joob B, Wiwanitkit V. COVID-19 can present with a rash and be mistaken for dengue. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82 (5): e 177. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.036
52. Zeidler H. Post-Corona-Virus-Disease-19 arthritis. Manifestation under the clinical picture of a reactive arthritis. *Z Rheumatol* 2021; 80 (6): 555–8. DOI: 10.1007/s00393-021-01045-9
53. Каратеев А.Е. Суставной синдром при COVID-19: от артралгий до ревматоидного артрита. *Терапия*. 2022; 2 (54): 24–31. DOI: 10.18565/therapy.2022.2.24-31 [Karateev A.E. *Sustavnoi sindrom pri COVID-19: ot artralgiy do revmatoidnogo artrita*. *Terapiia*. 2022; 2 (54): 24–31. DOI: 10.18565/therapy.2022.2.24-31 (in Russian).]
54. Тарадин Г.Г., Куглер Т.Е., Маловичко И.С., Кононенко Л.В. Острый артрит, ассоциированный с COVID-19. Альманах клинической медицины. 2022; 50 (2): 139–48. DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-015 [Taradin G.G., Kugler T.E., Malovichko I.S., Kononenko L.V. *Ostryi artrit, assotsirovannyi s COVID-19*. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2022; 50 (2): 139–48. DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-015 (in Russian).]
55. Сухова Т.Е., Молочкова Ю.В., Карташова М.Г., Карзанов О.В. Изменение течения псориаза после перенесенного заболевания COVID-19. Серия клинических наблюдений. Альманах клинической медицины. 2021; 49 (8): 550–7. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-065 [Sukhova T.E., Molochkova Yu.V., Kartashova M.G., Karzanov O.V. *Changes in the clinical course of psoriasis post-COVID-19: a clinical case series*. *Al'manakh klinicheskoi meditsiny*. 2021; 49 (8): 550–7. DOI: 10.18786/2072-0505-2021-49-065 (in Russian).]
56. Nørgård BM, Zegers FD, Nielsen J, Kjeldsen J. Post COVID-19 hospitalizations in patients with chronic inflammatory diseases – A nationwide cohort study. *J Autoimmun* 2021; 125: 102739. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102739
57. Chauhan K, Pattharanitima P, Piani F et al. Prevalence and Outcomes Associated with Hyperuricemia in Hospitalized Patients with COVID-19. *Am J Nephrol* 2022; 53 (1): 78–86. DOI: 10.1159/000520355
58. Chen B, Lu C, Gu HQ et al. Serum Uric Acid Concentrations and Risk of Adverse Outcomes in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021; 12: 633767. DOI: 10.3389/fendo.2021.633767
59. Shamantha G, Balaraj K, Prabhu R et al. Can Uric Acid be Used as a Prognostic Factor to Determine the Severity of Covid 19 Infection. *J Assoc Physicians India* 2022; 70 (4): 11–2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443479/>
60. Zheng T, Liu X, Wei Y et al. Laboratory Predictors of COVID-19 Mortality: A Retrospective Analysis from Tongji Hospital in Wuhan. *Mediators Inflamm* 2021; 2021: 6687412. DOI: 10.1155/2021/6687412
61. Dalbeth N, Robinson PC. Patients with gout: an under-recognised group at high risk of COVID-19. *Lancet Rheumatol* 2021; 3 (5): e317–e318. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00073-4
62. Tai V, Robinson PC, Dalbeth N. Gout and the COVID-19 pandemic. *Curr Opin Rheumatol* 2022; 34 (2): 111–7. DOI: 10.1097/BOR.0000000000000860
63. Jatuworapruk K, Montgomery A, Gianfrancesco M et al. Characteristics and Outcomes of People With Gout Hospitalized Due to COVID-19: Data From the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Physician-Reported Registry. *ACR Open Rheumatol* 2022; 10.1002/acr2.11495. DOI: 10.1002/acr2.11495
64. Topless RK, Gaffo A, Stamp LK et al. Gout and the risk of COVID-19 diagnosis and death in the UK Biobank: a population-based study. *Lancet Rheumatol* 2022; 4 (4): e274–281. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00401-X
65. Xie D, Choi HK, Dalbeth N et al. Gout and Excess Risk of Severe SARS-CoV-2 Infection Among Vaccinated Individuals: A General Population Study. *Arthritis Rheumatol* 2022; 10.1002/art.42339. DOI: 10.1002/art.42339
66. Hase R, Kurata R, Ishida K et al. Acute Gouty Arthritis During Favipiravir Treatment for Coronavirus Disease 2019. *Intern Med* 2020; 59 (18): 2327–9. DOI: 10.2169/internalmedicine.5377-20
67. Koseki T, Nakajima K, Iwasaki H et al. Baseline uric acid levels and steady-state favipiravir concentrations are associated with occurrence of hyperuricemia among COVID-19 patients. *Int J Infect Dis* 2022; 115: 218–23. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.12.324
68. Mishima E, Anzai N, Miyazaki M et al. Uric Acid Elevation by Favipiravir, an Antiviral Drug. *Exp Med* 2020; 251 (2): 87–90. DOI: 10.1620/tjem.251.87
69. Hung DT, Ghula S, Aziz JMA et al. The efficacy and adverse effects of favipiravir on patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis of published clinical trials and observational studies. *Int J Infect Dis* 2022; 120: 217–27. DOI: 10.1016/j.ijid.2022.04.035
70. Pelechas E, Drossou V, Voulgari PV, Drosos AA. COVID-19 in patients with gout on colchicine. *Rheumatol Int* 2021; 41 (8): 1503–7. DOI: 10.1007/s00296-021-04902-7
71. Reyes AZ, Hu KA, Teperny J et al. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis* 2021; 80 (5): 550–7. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-219174
72. Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL et al.; COLCORONA Investigators. Colchicine for community-treated patients with COVID-19 (COLCORONA): a phase 3, randomised, double-blinded, adaptive, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9 (8): 924–32. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00222-8
73. Al-Kuraishy HM, Hussien NR, Al-Niemi MS, Al-Gareeb AI. Colchicine in the management of Covid-19: With or lieu of evidence. *J Pak Med Assoc* 2021; 71 (Suppl. 8) 12: S127–S132. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35130235/>
74. Ferri C, Ursini F, Gragnani L et al. Impaired immunogenicity to COVID-19 vaccines in autoimmune systemic diseases. High prevalence of non-response in different patients' subgroups. *J Autoimmun* 2021; 125: 102744. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102744
75. Sattui SE, Liew JW, Kennedy K et al. Early experience of COVID-19 vaccination in adults with systemic rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance Vaccine Survey. *RMD Open* 2021; 7e001814. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001814
76. Ciaffi J, Giuggioli D, Mari A et al. COVID-19 vaccine hesitancy in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39: 165–6. DOI: 10.55563/clinexprheumatol/v6i1xv
77. Gordon JK, Showalter K, Wu Y et al.; SPIN COVID-19 Patient Advisory Team on behalf of the SPIN Investigators. Systemic sclerosis and COVID-19 vaccines: a SPIN Cohort study. *Lancet Rheumatol* 2022; Jan 18. DOI: 10.1016/S2665-9913(21)00416-1

78. Oka Y, Kodera T, Takeshita M et al. Decrease of infectious complications in outpatients with autoimmune diseases from 2019 to 2020 under the COVID-19 pandemic: A single-centre, retrospective cohort study in Japan. *Mod Rheumatol* 2022; 32 (2): 444–51. DOI: 10.1093/mr/roab080
79. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respirator Med* 2021; 9 (2): 129. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X
80. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D'Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun Rev* 2021; 20 (9): 102883. DOI: 10.1016/j.autrev.2021.102883
81. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses* 2021; 13 (4): 700. DOI: 10.3390/v13040700
82. Taha SI, Samaan SF, Ibrahim RA et al. Post-COVID-19 arthritis: is it hyperinflammation or autoimmunity? *Eur Cytokine Netw* 2021; 32 (4): 83–8. DOI: 10.1684/esp.2021.0471
83. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е. и др. Особенности клинического течения ревматических заболеваний у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Терапия*. 2021; 10 (52): 42–54. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.42-54
- [Mazurov V.I., Beliaeva I.B., Sarantseva L.E. et al. Osobennosti klinicheskogo techeniia revmaticheskikh zabolevanii u patsientov, perenesshikh novuiu koronavirusnuuu infektsiiu. *Terapiia*. 2021; 10 (52): 42–54. DOI: 10.18565/therapy.2021.10.42-54 (in Russian).]
84. Bhadelia N, Belkina AC, Olson A et al. Distinct autoimmune antibody signatures between hospitalized acute COVID-19 patients, SARS-CoV-2 convalescent Individuals, and unexposed pre-pandemic controls. *medRxiv* 2021.01.21.21249176. DOI: 10.1101/2021.01.21.21249176
85. Насонов Е.Л., Попкова Т.В., Панафидина Т.А. Проблемы ранней системной красной волчанки в период пандемии COVID-19. Научно-практическая ревматология. 2021; 59 (2): 119–28. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-119-128
- [Nasonov E.L., Popkova T.V., Panafidina T.A. Problemy rannei sistemnoi krasnoi volchanki v period pandemii COVID-19. *Nauchno-prakticheskaia revmatologiya*. 2021; 59 (2): 119–28. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-119-128 (in Russian).]
86. Su Y, Yuan D, Chen DG et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell* 2022; 185 (5): 881–95.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876
Dmitry I. Trukhan – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-1597-1876

Викторова Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. поликлинической терапии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID 0000-0001-8728-2722
Inna A. Viktorova – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: vic-inna@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8728-2722

Поступила в редакцию / Received: 25.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised: 10.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 12.01.2023



Резолюция совета экспертов: «Современный подход к ведению пациентов с табачной зависимостью»

М.В. Ежов^{✉1}, Е.В. Гушанская², М.Л. Максимов^{3,4}, Ю.М. Юферева⁴, А.В. Розанов⁴

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

² ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №13» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

✉marat_ezhov@mail.ru

Аннотация

Сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смертности в мире. Эффективное лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний невозможна без коррекции факторов риска. Важнейшим модифицируемым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний остается курение. 15 ноября 2022 г. в Москве состоялось заседание совета экспертов, задачей которого было рассмотреть современные возможности и значение лечения табачной зависимости у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: курение, никотин, тест Фагерстрема, шкала SCORE, концепция снижения вреда.

Для цитирования: Ежов М.В., Гушанская Е.В., Максимов М.Л., Юферева Ю.М., Розанов А.В. Резолюция совета экспертов: «Современный подход к ведению пациентов с табачной зависимостью». Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 44–48.

DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00188

Expert council resolution: "Contemporary approach to management of patients with tobacco addiction"

Marat V. Ezhov^{✉1}, Ekaterina V. Gushanskaya², Maxim L. Maximov^{3,4}, Yulia M. Yufereva⁴, Alexander V. Rozanov⁴

¹ National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

² Psychiatric Clinical Hospital №13, Moscow, Russia;

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

✉marat_ezhov@mail.ru

Abstract

Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in the world. Effective treatment and prevention of cardiovascular disorders is impossible without the risk factor correction. Smoking remains the most important modifiable risk factor of cardiovascular diseases. The expert council held a meeting on November 15, 2022 aimed at discussing the modern possibilities and the importance of tobacco addiction treatment in patients with cardiovascular disorders.

Keywords: smoking, nicotine, Fagerström test, SCORE scale, harm reduction concept.

For citation: Ezhov M.V., Gushanskaya E.V., Maximov M.L., Yufereva Yu.M., Rozanov A.V. Expert council resolution: "Contemporary approach to management of patients with tobacco addiction". Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 44–48. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00188

15 ноября 2022 г. в Москве состоялось заседание совета экспертов «Современный подход к ведению пациентов с табачной зависимостью», с целью проанализировать современные подходы к лечению курящего пациента в рамках междисциплинарного подхода.

Председатель: Марат Владиславович Ежов – профессор, доктор медицинских наук, президент Национального общества по изучению атеросклероза (НОА).

Участники:

1. Екатерина Владимировна Гушанская – психиатр, психотерапевт, кандидат медицинских наук.
2. Максим Леонидович Максимов – клинический фармаколог, главный внештатный специалист Минздрава Республики Татарстан, доктор медицинских наук, профессор.

3. Юлия Михайловна Юферева – кардиолог, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии РНИМУ им. Пирогова.

4. Александр Владимирович Розанов – кардиолог, кандидат медицинских наук, директор Ассоциации медицинских специалистов по модификации рисков.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), включающие ишемическую болезнь сердца (ИБС), инсульт, хроническую сердечную недостаточность, атеросклероз периферических артерий, являются ведущей причиной смертности во всем мире и вносят основной вклад в снижение качества жизни населения. В России, по статистике смертности за 2020 г., болезни системы кровообращения занимают первое место – 938,5 тыс. (43,8%), среди них лидирует ИБС, которая привела к 508,6 тыс.

смертей (54,1% от всех болезней системы кровообращения) [1]. Сохранение в России высокого уровня заболеваемости и смертности от ССЗ во многом обусловлено недостаточным влиянием на основные факторы риска ИБС и инфаркта миокарда (ИМ), которыми являются курение, нездоровое питание, низкая физическая активность и психосоматические факторы риска, артериальная гипертензия, нарушения углеводного обмена, в том числе сахарный диабет, а также нарушения липидного обмена и ожирение [2]. Значимость курения сигарет как фактора риска увеличивается в связи с высоким распространением этой пагубной привычки в России. На конец 2019 г., по данным Всемирной организации здравоохранения, в России курят 27,1% людей старше 15 лет, что составляет в абсолютных цифрах больше 33 млн человек, по данным совместного опроса GATS (Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака). В августе 2022 г. ВЦИОМ опубликовал новость о прекращении снижения количества курильщиков в России и стабилизации их числа на уровне 1/3 граждан [3].

Синдром зависимости от табака – это комплекс поведенческих, когнитивных и соматических симптомов, который возникает после неоднократного использования табака или никотина и обычно включает сильное желание принять его; трудности в контроле его употребления; упорное продолжение его использования, несмотря на пагубные последствия; предпочтение употребления табака или никотина в ущерб другим видам деятельности и выполнению обязанностей; возрастание допустимых пределов употребления и иногда состояние абстиненции [4].

Никотин – аддиктивное вещество, вызывающее привыкание и активатор симпатической нервной системы, стимулирующий кратковременное повышение артериального давления и частоты сердечных сокращений. **Продукты горения и смолы** (более 7 тыс. веществ) вызывают повреждение эндотелия сосудов через активацию оксидативного стресса и хронического системного воспаления, что приводит к атеротромботическим событиям.

Курение ускоряет прогрессирование атеросклероза и связанного с ним тромбообразования, также влияет на эндотелиальную функцию, окислительные процессы, функцию тромбоцитов, фибринолиз, воспаление, окисление липидов и вазомоторные процессы. Влияние курения на сердечно-сосудистую систему обусловлено компонентами сигаретного дыма, наиболее изученным из которых является никотин. Никотин – единственное известное вызывающее привыкание вещество в сигаретном дыме, а также его наиболее изученный компонент. Хотя роль никотина в гемодинамических эффектах курения хорошо известна, его влияние на тромбостатические факторы, такие как тромбоциты, фибриноген, t-PA, или PAI-1, кажется небольшим и, вероятно, играет лишь незначительную роль непосредственно в атеротромботических событиях [5]. Вещества, присутствующие в табачном дыме, связаны со свободнорадикальными процессами, которые приводят к эндотели-

альной дисфункции, характеризующейся снижением выработки или доступности оксида азота, связанного с гиперпродукцией эндотелина-1. Дисбаланс между оксидом азота и эндотелином, вызванный компонентами сигаретного дыма, предрасполагает к развитию атеросклероза.

Важность отказа от курения на любом этапе лечения или профилактики ССЗ многократно доказана в научных публикациях и исследованиях, однозначно постулируется, что **прекращение курения после перенесенного ИМ потенциально эффективнее любых других профилактических вмешательств** [6]. Положительное влияние отказа от курения на снижение риска ИМ и смертности не зависит от пола, продолжительности наблюдения, исследовательского центра и временного периода. Статистически значимое снижение заболеваемости наступает уже в первые 6 мес после отказа от курения. Для приближения сердечно-сосудистого риска бросивших курить к уровню рисков никогда не куривших требуется 10–15 лет [7].

В основе развития синдрома зависимости от табака лежат факторы **фармакологической зависимости и психосоциальные факторы**.

В основе фармакологической зависимости лежит взаимодействие никотина с ацетилхолиновыми рецепторами головного мозга, вызывающее развитие никотиновой зависимости, что объединяет эти два заболевания в одну группу МКБ-10: F17 – «Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ» и определяет одинаковые патогенетические подходы к их лечению [8]. Психологические факторы табачной зависимости изучены слабо, но выделяется несколько типов (мотиваций) курительного поведения. Для определения преобладающего типа курительного поведения используют тест Хорна, который выделяет 6 типов (мотиваций) курительного поведения [9].

Тип курительного поведения и степень никотиновой зависимости прямо влияют на прогноз успешного отказа от курения табака. Учет индивидуальных особенностей зависимой личности позволяет более эффективно проводить когнитивно-поведенческую терапию, с помощью которой достигается необходимый уровень мотивации к отказу от табакокурения, а также формируются новые модели поведения и следования здоровому образу жизни. Важной особенностью личности, способствующей развитию табачной зависимости и препятствующей успешному отказу от курения, могут являться наличие сопутствующих психических заболеваний. Например, в США курят 90% или более людей с диагнозом «шизофрения», по сравнению с 20% населения в целом. Подобные, но менее выраженные зависимости фиксируются и для других заболеваний: депрессии, тревожных расстройств [10]. Наличие курения в анамнезе и безуспешных попыток отказа должно являться поводом направления пациента к психологу для помощи в отказе и скрининге возможных психических заболеваний, способствующих табачной зависимости.

О сложностях отказа от табакокурения говорят международные и российские исследования. По данным международного исследования GATS в России, 32,1% российских курильщиков предпринимают попытку отказаться от сигарет, и 11% из них добиваются успеха, что составляет 3,5% от общей популяции курильщиков [11]. Данные цифры коррелируют с цифрами, полученными исследователями в Англии, где 43% курильщиков пытались бросить за последний год и только у 2–3% курильщиков попытки увенчались успехом [12]. Средние показатели по годовому воздержанию от сигарет у пациентов после острого коронарного события находятся в диапазоне от 20 до 40% и зависят от использования фармакологической и психотерапевтической помощи в отказе от курения, социального статуса исследуемой группы и других факторов. Например, в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании канадского Университета МакГилла был сделан вывод, что «2/3 пациентов возвращаются к курению через 12 мес после острого инфаркта миокарда», несмотря на использование бупринона [13].

Как правило, пациент-курильщик обращается к врачу-специалисту для лечения основного заболевания и не просит помощи в отказе от курения. Но, согласно Федеральному закону от 23.02.2013 №15-ФЗ «Об охране здоровья граждан от воздействия окружающего табачного дыма и последствий потребления табака», предполагается, что каждый лечащий врач должен быть вовлечен в процесс оказания помощи лицам, потребляющим табак, «...предоставляя рекомендации о прекращении потребления табака и необходимую информацию о медицинской помощи, которая может быть оказана». Исходя из вышеизложенного, необходимо сделать вывод, что простой и доступный алгоритм консультирования пациента-курильщика должен быть доступен каждому врачу-специалисту.

Лечение никотиновой зависимости проводится с учетом степени ее выраженности и включает когнитивно-поведенческую терапию и фармакологическую терапию, которые могут проводиться как отдельно, так и в комбинации. При никотиновой зависимости высокой и очень высокой степени (тест Фагерстрема более 8 баллов), что более характерно для синдрома отмены табака, строго рекомендуется назначение комбинации поведенческой и фармакологической терапии. При синдроме зависимости от табака возможно дополнительное назначение фармакологических препаратов или других воздействий для устранения симптомов отмены. Лечение является эффективным, если оно обеспечивает период воздержания от потребления табачных продуктов в течение не менее 6 мес [8].

Фармакологическая терапия включает использование либо полного агониста никотиновых рецепторов, либо частичных агонистов никотиновых рецепторов.

В Российской Федерации зарегистрированы 4 формы никотинсодержащих препаратов: трансдермальный пластырь с длительным высвобождением никотина,

жевательная резинка, подъязычная таблетка, спрей для слизистой оболочки полости рта дозированных.

Может применяться как монотерапия с использованием одного продукта, так и комбинация нескольких продуктов (трансдермального пластыря с одним из продуктов быстрого высвобождения никотина). Схема назначения никотинзаместительной терапии (НЗТ) разрабатывается индивидуально с учетом степени никотиновой зависимости, количества выкуриваемых сигарет в день и степени мотивации к отказу от табака. Курс лечения составляет от 3 до 6 мес. При очень высокой степени никотиновой зависимости лечение может продолжаться до 12 мес. Лечение начинается сразу же после полного прекращения потребления табачных продуктов. Для пациентов с очень высокой степенью никотиновой зависимости монотерапия может быть начата до полного отказа от табака.

Когнитивно-поведенческая терапия включает в себя повышение мотивации пациента. Выделяется два уровня консультирования для повышения мотивации пациента: 1) короткий совет проводится на каждом визите всем курящим пациентам с целью усиления мотивации к отказу от табака; 2) мотивационное интервьюирование, которое включает стратегию «5С» для пациентов, желающих бросить курить. У пациентов при полном отсутствии мотивации или времени на консультации схема может быть сокращена до кратчайшей – «3С» – спросить, советовать, содействовать. В среднем на кратчайшую версию уходит не более одной минуты.

В современных условиях при выявлении статуса курения необходимо также уточнять использование пациентом новых никотинсодержащих продуктов, таких как электронные сигареты, системы нагревания табака или вейпы, поскольку многие пациенты не осознают себя никотинозависимыми при использовании вышеуказанных устройств, однако никотин продолжает поступать. Новые никотинсодержащие продукты не предполагают горения табака, что снижает количество веществ, поступающих в организм курильщика вместе с никотином по сравнению с обычными сигаретами. В настоящий момент новые никотинсодержащие продукты активно исследуются, поскольку могут содержать в себе новые возможности и новые опасности, появились первые результаты долгосрочных популяционных исследований.

В 2021 г. в журнале «Circulation» опубликовано исследование с выборкой в 5 159 538 взрослых мужчин, которые прошли скрининговые медицинские осмотры в течение первого (2014–2015 гг.) и второго (2018 г.) периодов медицинского скрининга, из базы данных Корейской национальной службы медицинского страхования. Исследование было направлено на оценку разницы в риске ССЗ между курильщиками обычных сигарет, которые перешли на использование альтернативных продуктов, по сравнению с теми, кто продолжил курить обычные сигареты. По сравнению с постоянными курильщиками, пользователи альтернативных никотинсодержащих продуктов (без горения табака) имели на 17%

ниже риск ССЗ. У недавно бросивших курить обычные сигареты и перешедших на электронные сигареты отмечался на 31% выше риск ССЗ, чем у недавно бросивших курить и полностью отказавшихся от употребления никотина [14]. Аналогичное исследование (РАТН), проведенное в США в 2013–2019 гг. (в конечном исследовании вошли 24 027 респондентов, оценивались риски ССЗ среди пользователей электронных сигарет и традиционных курильщиков), показало, что по сравнению с курением использование электронных сигарет было связано с 30–40% снижением риска ССЗ [15].

В обновленном руководстве по предотвращению ССЗ в клинической практике, представленном на конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC)-2021, электронные сигареты отмечены как «вероятно, менее вредные» и «более эффективные, чем НЗТ, с точки зрения отказа от курения». Последний тезис объясняется тем, что в отличие от НЗТ бездымные продукты имеют схожую с традиционным курением фармакокинетику никотина и подразумевают ритуал курения, что позволяет пациенту легче переносить полный отказ от сигарет [16]. Важно, что в данных рекомендациях электронные сигареты не рассматриваются, как полностью безопасные, а долгосрочное влияние электронных сигарет на сердечно-сосудистую систему и здоровье легких требует дополнительных исследований. Продукты без горения табака (такие как электронные сигареты), по результатам решения рабочей группы по отказу от табака Американской ассоциации кардиологов 2018 г., вошли в алгоритмы американской ассоциации кардиологов [17]. Алгоритм включает в себя следующие действия: после того как в рамках беседы врач рассказал пациенту о рисках продолжения курения и способах по отказу от курения и убедился, что в настоящий момент пациент не мотивирован на отказ от курения, врач может проинформировать пациента о возможности снижения вреда с помощью перехода на альтернативные источники доставки никотина.

Согласно последним данным переход на электронные сигареты ассоциируется с более высокой вероятностью как полного отказа от курения, так и перехода на эпизодическое курение даже у тех, кто исходно вообще не собирался бросать курить [18].

Важно отметить, что любые альтернативы – это вынужденная мера для снижения вреда при невозможности полного отказа от потребления никотинсодержащей продукции, которая не может выступать конечной точкой взаимодействия с пациентом.

Заключение

1. Синдром зависимости от табака – заболевание/состояние, требующее соответственной диагностики, лечения и профилактики рецидивов. Курение негативно сказывается на течении основных заболеваний пациента, ухудшает прогноз и ожидаемую продолжительность жизни пациента.

2. Вклад в лечение табачной зависимости должен вносить каждый врач, независимо от этапа оказания медицинской помощи. Лечение табачной зависимости должно включать использование всех необходимых инструментов помощи пациенту: фармацевтическую и поведенческую терапию. Комбинация поведенческой терапии и фармацевтической поддержки значительно увеличивает шансы пациента на устойчивый отказ от курения.

3. Несмотря на существование всей правовой базы для помощи пациентам-курильщикам, остается значительная доля пациентов, которые не отказываются от курения табака. В случае если пациент полностью не отказывается от курения после нескольких безуспешных попыток с использованием всех доступных инструментов, можно рассмотреть использование концепции снижения вреда для уменьшения рисков, связанных с потреблением никотина.

4. Клинические и методические рекомендации требуют обновления в части лечения табачной зависимости в связи с появлением новых альтернативных никотинсодержащих продуктов. Соответствующее обновление должно проходить в соответствии с наиболее достоверными и верифицируемыми исследованиями, международным опытом и направлено на улучшение состояния здоровья всех групп населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Демографический ежегодник России. 2021. Стат. сб. Д 31. М.: Федеральная служба государственной статистики Росстат, 2021. [Demograficheskij ezhegodnik Rossii. 2021. Stat. sb. D 31. Moscow: Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki Rosstat, 2021.]
2. Oganov RG, Maslennikova GYa. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther Prev* 2012; 11: 5–10. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1-5-10
3. ВЦИОМ. Новости: Курение в России: мониторинг. 12 июля 2022. URL: <https://wciom.ru/analytical-reviews/analiticheski-obzor/kurenie-v-rossii-monitoring-2022>
4. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). [Mezhdunarodnaya klassifikaciya boleznej 10-go peresmotra (МКБ-10) (in Russian).]
5. Barua RS, Ambrose JA. Mechanisms of Coronary Thrombosis in Cigarette Smoke Exposure. *ATVB* 2013; 33: 1460–7. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300154
6. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P et al. Association of Diet, Exercise, and Smoking Modification With Risk of Early Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2010; 121: 750–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523
7. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. In: *The Cochrane Collaboration* (Ed.). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008. DOI: 10.1002/14651858.CD000165.pub3

8. Синдром зависимости от табака, синдром отмены табака у взрослых. Клинические рекомендации. Российское респираторное общество. Ассоциация наркологов. М., 2018. [Sindrom zavisimosti ot tabaka, sindrom otmeny tabaka u vzroslyh. Clinical recommendations. Russian Respiratory Society. Association of Narcologists. Moscow, 2018 (in Russian).]
9. Horn D. Smoker's self-testing kit. Public Health Service Publication №1904. Part 1. Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare; 1969.
10. Keltner NL, Grant JS. Smoke, smoke, smoke that cigarette. *Perspect Psychiatr Care* 2006; 42 (4): 256–61. DOI: 10.1111/j.1744-6163.2006.00085.x. PMID: 17107571
11. Прекращение потребления табака и лечение табачной зависимости: научно обоснованные рекомендации. Под ред. проф. А.К. Дёмина. Российская ассоциация общественного здоровья. М., 2013. [Prekrashchenie potrebleniya tabaka i lechenie tabachnoj zavisimosti: nauchno obosnovannye rekomendacii. Ed. Prof. A.K. Dyomin. Russian Association of Public Health. Moscow, 2013 (in Russian).]
12. West R. Key Performance Indicators on Smoking Cessation in England: Findings from the Smoking Toolkit Study. 2008.
13. Eisenberg MJ, Grandi SM, Gervais A et al. Bupropion for Smoking Cessation in Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *J Am Collge Cardiol* 2013; 61 (5).
14. Choi S, Lee K, Park SM. Combined Associations of Changes in Noncombustible Nicotine or Tobacco Product and Combustible Cigarette Use Habits With Subsequent Short-Term Cardiovascular Disease Risk Among South Korean Men: A Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2021; 144 (19): 1528–38. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054967. Epub. 2021. Oct 4. Erratum in: *Circulation*. 2021; 144 (19): e306. PMID: 34601948.
15. Kasza KA, Tang Z, Xiao H et al. National longitudinal tobacco product cessation rates among US adults from the PATH Study: 2013–2019 (waves 1–5). *Tob Control* 2022. Jul 25; tobaccocontrol-2022-057323. DOI: 10.1136/tc-2022-057323. PMID: 35879095.
16. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42 (34): 3227–37.
17. Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL et al. 2018 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Tobacco Cessation Treatment: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2018, 72 (25): 3332–65.
18. Kasza et al. Association of E-Cigarette Use With Discontinuation of Cigarette Smoking Among Adult Smokers Who Were Initially Never Planning to Quit. *JAMA Network Open* 2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ежов Марат Владиславович – проф., д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ кардиологии», президент Национального общества по изучению атеросклероза (НОА)
Marat V. Ezhov – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Cardiology

Гушанская Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница №13»
Ekaterina V. Gushanskaya – Cand. Sci. (Med.), Psychiatric Clinical Hospital №13

Максимов Максим Леонидович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. фармакологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», гл. внештатный специалист Минздрава Республики Татарстан
Maxim L. Maximov – D. Sci. (Med.), Prof., Kazan State Medical Academy – branch of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University

Юферева Юлия Михайловна – кардиолог, канд. мед. наук, доц. каф. кардиологии, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
Yulia M. Yufereva – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University

Розанов Александр Владимирович – кардиолог, канд. мед. наук, Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», директор Ассоциации медицинских специалистов по модификации рисков
Alexander V. Rozanov – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University

Поступила в редакцию / Received: 28.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 02.03.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.03.2023



Патогенетическая роль изменений системы оксида азота при инфицировании различными генотипами *Helicobacter pylori*

Е.Ю. Плотникова^{✉1}, Л.А. Ярошенко², А.О. Куцаева³

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия;

² Государственная образовательная организация ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Россия;

³ ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», Кемерово, Россия

[✉]eka-pl@rambler.ru

Аннотация

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения, *Helicobacter pylori* (Hp) является биологическим канцерогеном I класса и 3-й ведущей причиной смерти от рака в мире. Инфекция Hp представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения у 4,4 млрд людей, живущих с Hp во всем мире. Патогенез хеликобактериоза многогранен: в развитии заболевания, наряду с другими механизмами, участвуют нарушения в системе оксида азота (NO). Эти аспекты патогенеза хеликобактериоза изучены недостаточно. В частности, не решены такие части общей проблемы, как значение изменений уровня NO, его метаболитов в развитии воспалительных и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, вызванных различными генотипами Hp. После эрадикации Hp содержание NO-синтазы в слизистой оболочке желудка снижается. Однако экспрессия фермента остается высокой в областях кишечной метаплазии, которую считают источником продолжающейся продукции NO-синтазы даже после эрадикации Hp.

Цель – исследовать уровень нитратов/нитритов в крови у больных, инфицированных различными генотипами Hp.

Материалы и методы. Обследованы 48 больных воспалительными и эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки, инфицированных Hp. Для определения уровня нитратов/нитритов в крови использовали наборы R&D Systems. Для диагностики хеликобактериоза использовали классический дыхательный тест, а также полимеразную цепную реакцию. Проводили CagA, VacA, BabA, IceA-генотипирование Hp. В зависимости от выявления генов штаммы Hp разделяли на 4 серотипа: тип I (CagA+, VacA+), тип Ia (CagA+, VacA-), тип Ib (CagA-, VacA+), тип II (VacA-, CagA-).

Результаты. Hp имел ген CagA у 34 (70,8% случаев) больных, ген VacA – у 40 (83,3%) больных, ген BabA – у 6 (12,5%) больных, IceA – у 8 (16,7%) больных. Распределение по серотипам Hp выявило, что серотип I определялся у 28 (58,3%) больных, серотип Ia – у 6 (12,5%) больных, серотип Ib – у 12 (25,0%) больных, серотип II – у 2 (4,2%) больных. У всех обследованных больных в целом содержание нитратов/нитритов в крови было достоверно повышено до 54,7±2,4 мкмоль/л (по сравнению с показателем здоровых $p < 0,05$). Наиболее высокими были показатели уровня метаболитов NO в крови у больных, инфицированных CagA-положительными штаммами Hp.

Выводы. При хеликобактериозе повышен уровень метаболитов NO в крови, особенно у пациентов, инфицированных CagA+, IceA+ штаммами Hp. Это является основанием для разработки дифференцированного лечения воспалительных и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, ассоциированных с различными штаммами Hp.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, Hp, NO-синтаза, CagA, VacA, BabA, IceA-генотипы Hp, уровень нитратов/нитритов в крови, эрадикация Hp.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Ярошенко Л.А., Куцаева А.О. Патогенетическая роль изменений системы оксида азота при инфицировании различными генотипами *Helicobacter pylori*. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 49–52.

DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00189

Nitric oxide system in patients infected with *Helicobacter pylori* of different genotypes

Ekaterina Yu. Plotnikova^{✉1}, Lyubov A. Yaroshenko², Alyona O. Kutsaeva³

¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;

² Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia;

³ Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Kemerovo, Russia

[✉]eka-pl@rambler.ru

Abstract

Introduction. *Helicobacter pylori* (Hp) is a class I biological carcinogen and the third leading cause of cancer death in the world, according to the World Health Organization. Hp infection represents a global public health problem in the 4.4 billion people living with Hp worldwide. The pathogenesis of helicobacteriosis is multifaceted: disorders in the nitric oxide (NO) system are involved in the development of the disease, along with other mechanisms. These aspects of the pathogenesis of helicobacteriosis are not well understood. In particular, such parts of the general problem as the significance of changes in the level of NO, its metabolites in the development of inflammatory and erosive-ulcer diseases of the gastroduodenal zone caused by different genotypes of Hp are not solved. After HP eradication, the content of NO synthase in the gastric mucosa decreases. However, the expression of the enzyme remains high in areas of intestinal metaplasia, which is considered the source of continued production of NO synthase even after Hp eradication.

Aim. To investigate the level of nitrates/nitrites in the blood in patients infected with various genotypes of Hp.

Materials and methods. 48 patients with inflammatory and erosive-ulcer diseases of the stomach and CPD infected with Hp were examined. R&D Systems kits were used to determine the level of nitrates/nitrites in the blood. For the diagnosis of helicobacteriosis, a classic respiratory test was used, as well as a polymerase chain reaction. CagA, VacA, BabA, IceA genotyping Hp was performed. Depending on gene detection, Hp strains were divided into 4 serotypes: type I (CagA+, VacA+)/Type Ia (CagA+, VacA-), type Ib (CagA-, VacA+), type II (VacA-, CagA-).

Discussion. Hp harboured the CagA gene in 34 patients (70.8% of cases), VacA gene in 40 patients (83.3%), BabA gene in 6 patients (12.5%), and IceA gene in 8 patients (16.7%). The distribution by Hp serotype showed that serotype I was found in 28 patients (58.3%), serotype Ia in 6 patients (12.5%), serotype Ib in 12 patients (25.0%), and serotype II in 2 patients (4.2%). In general, all surveyed patients had blood levels of ni-

trates/nitrites that were significantly increased to 54.7 ± 2.4 $\mu\text{mol/L}$ (compared to the levels of healthy individuals, $p < 0.05$). The patients infected with the CagA-positive Hp strains had the highest blood levels of NO metabolites.

Conclusions. In helicobacteriosis, the level of NO metabolites in the blood is increased, especially in patients infected with CagA+, IceA+ strains of Hp. This is the basis for the development of a differentiated treatment for inflammatory and erosive-ulcer diseases of the gastroduodenal zone associated with different strains of Hp.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Hp, NO synthase, CagA, VacA, BabA, IceA genotypes Hp, blood nitrate/nitrite level, Hp eradication.

For citation: Plotnikova E.Yu., Yaroshenko L.A., Kutsaeva A.O. Nitric oxide system in patients infected with *Helicobacter pylori* of different genotypes. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 49–52. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00189

Введение

Helicobacter pylori (Hp) – грамотрицательная бактерия, принадлежащая семейству *Helicobacteriaceae*. По данным Всемирной организации здравоохранения, Hp является биологическим канцерогеном I класса и 3-й ведущей причиной смерти от рака в мире [1]. Надежные данные эпидемиологических исследований выявили связь между инфекцией Hp, прогрессированием предраковых поражений желудка и развитием рака желудка [2, 3]. Было доказано, что Hp увеличивает риск заболевания атрофическим гастритом в странах с низкой заболеваемостью раком желудка [4, 5].

Эта бактерия была выделена из фекалий, слюны и зубных отложений, что позволяет предположить, что передача возможна при употреблении пищи или воды, загрязненной фекалиями, желудочно-оральным путем или путем передачи от человека к человеку [6, 7]. Инфекция Hp представляет собой глобальную проблему общественного здравоохранения у 4,4 миллиардов людей, живущих с Hp во всем мире. Глобальная распространенность инфекции Hp составляет 44,3%, при этом распространенность выше в развивающихся странах (50,8%) и в Африке (70,1%) по сравнению с другими регионами [8]. Хотя инфекция Hp может оказывать протективное действие против аденокарциномы пищевода и пищевода Барретта [9], при этом Hp увеличивает риск гастроэзофагеального рефлюкса, язвы желудка или двенадцатиперстной кишки (ДПК), рака желудка и колоректального рака [10–14]. Кроме того, инфекция Hp также связана с негастроинтестинальными расстройствами, такими как диабет, ожирение, острый коронарный синдром, пародонтит, неалкогольная жировая дистрофия печени, синдром Шегрена, системный склероз, преэклампсия и бесплодие [15–22]. Таким образом, для профилактики этих заболеваний требуются целенаправленные мероприятия по искоренению инфекции Hp [23].

Патогенез хеликобактериоза многогранен: в развитии заболевания, наряду с другими механизмами, участвуют нарушения в системе оксида азота (NO) [24]. Эти аспекты патогенеза хеликобактериоза изучены недостаточно. В частности, не решены такие части общей проблемы, как значение изменений уровня NO, его метаболитов в развитии воспалительных и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, вызванных различными генотипами Hp. Кроме того, не решена такая часть проблемы, как разработка эффективных методов лечения хеликобактериоза, которые были бы направлены не только на эрадикацию Hp, но и на коррекцию нарушений метаболизма NO. В этом аспекте углубление представлений о патогенезе хеликобактериоза является важной научной задачей, а со-

вершенствование его лечения – важной практической задачей.

В свете изменений системы NO при хеликобактериозе особенно интересен вопрос об антимикробных свойствах этой молекулы. В настоящее время установлено, что NO оказывает мощное токсическое действие на микроорганизмы при различных инфекциях, вызванных бактериями, простейшими, паразитами, вирусами и гельминтами [25]. Антипатогенная активность NO проявляется при повышенной и длительно поддерживаемой продукции этого агента, стимулированной цитокинами и антигенами бактерий, грибов, простейших или вирусов. После образования NO быстро диффундирует через клеточную стенку, оказывая цитостатическое или цитотоксическое действие [25]. Антимикробные свойства NO, продуцируемого слизистой желудка при воспалении, вызванном Hp, вероятно, могли бы играть положительную роль в отношении торможения прогрессирования хеликобактериоза. Действительно, ряд авторов выявили повышение экспрессии индукцибельной NO-синтазы в слизистой оболочке желудка при инфицировании Hp, но микроорганизм с помощью супероксида, аргиназы и ингибиторов NO-синтазы блокирует синтез NO и тем самым «уклоняется» от иммунного ответа и защищается от воспалительной реакции [26–28]. В свою очередь, Hp резистентен к антимикробному действию NO из-за наличия оксидазы в мембране бактерии [29].

Особенно выраженное увеличение содержания NO-синтазы и интерлейкина-8 в слизистой оболочке желудка вызывают CagA-позитивные штаммы Hp, что согласуется с их большей патогенностью [30, 31]. После эрадикации Hp содержание NO-синтазы в слизистой оболочке желудка снижается. Однако экспрессия фермента остается высокой в областях кишечной метаплазии, которую считают источником продолжающейся продукции NO-синтазы даже после эрадикации Hp [30–32].

Цель – исследовать уровень нитратов/нитритов в крови у больных, инфицированных различными генотипами Hp.

Материалы и методы

Обследованы 48 больных воспалительными и эрозивно-язвенными заболеваниями желудка и ДПК, инфицированных Hp. Среди больных были 22 (45,8%) мужчины и 26 (54,2%) женщины. Возраст обследованных колебался от 18 до 65 лет, а давность заболевания – от 1 года до 16 лет. У больных диагностированы следующие заболевания: у 8 (16,7%) пациентов – хронический гастродуоденит без наличия эрозий в желудке и ДПК, т.е. неэрозивный гастродуоденит; у 24 (50,0%) пациен-

тов – хронический эрозивный гастродуоденит, причем с наличием эрозий только в желудке (преимущественно в антральном отделе) – 14 больных, в луковице ДПК – 5 больных и в желудке, и в ДПК – 5 больных; у 12 (25,0%) больных – язвенная болезнь ДПК; у 4 (8,3%) больных – язвенная болезнь желудка. Группу сравнения составили 30 практически здоровых, сопоставимых с больными по полу и возрасту. Каждый пациент подписал «Информированное согласие» на участие в данном клиническом наблюдении.

Для определения уровня нитратов/нитритов в крови использовали наборы R&D Systems (США). Используемый метод является непрямой и основан на определении стабильных метаболитов NO – нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-). Метод включает восстановление нитрата до нитрита с помощью нитратредуктазы. Определение нитритов проводится с помощью реакции Грисса. Результаты оценивают фотокалориметрически по абсорбции при длине волны 540–570 нм. У здоровых уровень метаболитов NO в крови составил $44,2 \pm 3,5$ мкмоль/л.

Для диагностики хеликобактериоза использовали классический дыхательный тест (инфракрасный анализатор IRIS, Германия), а также полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Для обнаружения ДНК Hp и его генотипирования в биоптатах слизистой желудка и ДПК с помощью ПЦР использовались наборы Хеликопол II (Литех, Россия). Проводили CagA, VacA, BabA, IceA-генотипирование Hp. В зависимости от выявления генов штаммы Hp разделяли на 4 серотипа: тип I (CagA+, VacA+), тип Ia (CagA+, VacA-), тип Ib (CagA-, VacA+), тип II (VacA-, CagA-).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ «MedCalc ver. 15.8». Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Hp имел ген CagA у 34 (70,8%) больных, ген VacA – у 40 (83,3%) больных, ген BabA – у 6 (12,5%) больных, IceA – у 8 (16,7%) больных. Распределение по серотипам Hp выявило, что серотип I определялся у 28 (58,3%) больных, серотип Ia – у 6 (12,5%) больных, серотип Ib – у 12 (25,0%) больных, серотип II – у 2 (4,2%) больных.

У всех обследованных больных в целом содержание нитратов/нитритов в крови было достоверно повышено до $54,7 \pm 2,4$ мкмоль/л (по сравнению с показателем здоровых, $p < 0,05$).

По нашему мнению, очень важно, что наиболее высокими были показатели уровня метаболитов NO в крови у больных, инфицированных CagA-положительными штаммами Hp. У этих пациентов (с I и Ia серотипами Hp) содержание нитратов/нитритов в крови составило $55,3 \pm 2,2$ мкмоль/л (по сравнению с нормой, $p < 0,05$). Причем, уровень метаболитов NO крови не имел существенных различий у больных, инфицированных I серотипом Hp, и у пациентов с Ia серотипом Hp. Показатели составляли соответственно $57,2 \pm 2,5$ и

$53,8 \pm 2,1$ мкмоль/л ($p > 0,05$). Однако в обоих случаях данные достоверно выше нормы. Частота повышения уровня метаболитов NO в крови также была сходна в обеих группах больных, инфицированных CagA-положительными серотипами Hp. Так, у пациентов, инфицированных I серотипом Hp, содержание нитратов/нитритов в крови было повышено в 85,7% случаев (24 больных), оставалось нормальным в 14,3% случаев (4 больных). У пациентов с Ia серотипом Hp уровень метаболитов NO крови был увеличен в 83,3% случаев (5 больных), не превышал нормы в 16,7% случаев (у одного больного).

У больных, инфицированных Ib серотипом Hp, выявлена лишь недостоверная тенденция к повышению показателей метаболитов NO – $51,2 \pm 3,1$ мкмоль/л (по сравнению с нормой, $p > 0,05$, а по сравнению с показателем при инфицировании CagA+ штаммами Hp – $p < 0,05$). Частота увеличения показателя нитратов/нитритов крови при Ib серотипе Hp также была ниже, чем при инфицировании I и Ia серотипами Hp и составляла 58,3% (7 больных). У 5 (41,7%) больных с Ib серотипом Hp уровень метаболитов NO в крови не превышал нормы.

У обоих больных, инфицированных II серотипом Hp, показатель нитритов/нитратов крови оставался нормальным – в среднем $46,0 \pm 3,3$ мкмоль/л (достоверность по сравнению с другими группами больных оценить не представлялось возможным из-за малого количества больных, инфицированных II серотипом Hp).

Уровень нитратов/нитритов в крови больных, инфицированных Hp с IceA геном, был значительно повышен до $59,6 \pm 2,4$ мкмоль/л (по сравнению со здоровыми, $p < 0,05$), причем увеличенные показатели выявлены у 7 (87,5%) больных, а нормальный – только у одного (12,5%), инфицированного Hp, имеющим ген IceA.

При выявлении Hp, имеющего ген BabA, уровень метаболитов NO имел недостоверную направленность к повышению до $50,7 \pm 3,6$ мкмоль/л (по сравнению с нормой, $p > 0,05$) и был увеличен в 66,7% случаев (у 4 больных). Однако, по предварительным данным, именно у этих больных лечение практически не влияло на уровень метаболитов NO в крови, т.е. изменения оказались более стабильными, чем у других пациентов.

Выводы

При хеликобактериозе повышен уровень метаболитов NO в крови, особенно у пациентов, инфицированных CagA+, IceA+ штаммами Hp. Это является основанием для разработки дифференцированного лечения воспалительных и эрозивно-язвенных заболеваний гастродуоденальной зоны, ассоциированных с различными штаммами Hp.

Перспективы исследования состоят в оценке результатов эрадикационной терапии в отношении влияния на систему оксида азота.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is no conflict of interests.

Литература / References

- World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: schistosomes, liver lukes, and *Helicobacter pylori*. Vol 61 Lyon: IARC, 1994. First published: 3 March 1995. DOI: 10.1002/ijc.2910600502
- Liu H, Chen YT, Wang R et al. *Helicobacter pylori* infection, atrophic gastritis, and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Medicine* 2017; 96: e7811. DOI: 10.1097/MD.00000000000007811
- Yoshida T, Kato J, Inoue I et al. Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and *Helicobacter pylori* antibody titer. *Int J Cancer* 2014; 134: 1445–57. DOI: 10.1002/ijc.28470
- Chen XZ, Schöttker B, Castro FA et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis with risk of colonic, pancreatic and gastric cancer: a ten-year follow-up of the ESTHER cohort study. *Oncotarget* 2016; 7: 17182–93. DOI: 10.18632/oncotarget.7946
- Song H, Held M, Sandin S et al. Increase in the prevalence of atrophic gastritis among adults age 35 to 44 years old in Northern Sweden between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 1592–600. e1591. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.04.001
- Kayali S, Manfredi M, Gaiani F et al. *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: state of the art. *Acta Bio-Medica: Atenei Parmensis* 2018; 89 (8-s): 72–6. DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7947
- Mladenova I, Durazzo M. Transmission of *Helicobacter pylori*. *Minerva gastroenterologica e dietologica* 2018; 64 (3): 251–54. DOI: 10.23736/s1121-421x.18.02480-7
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology* 2017; 153 (2): 420–29. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.022
- Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P et al. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5 (12): 1413–7, 17.e1-2. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.08.01
- Mungan Z, Pınarbası Şimşek B. Gastroesophageal reflux disease and the relationship with *Helicobacter pylori*. *Turkish J Gastroenterol* 2017; 28 (Suppl. 1): S61–s67. DOI: 10.5152/tjg.2017.16
- de Martel C, Georges D, Bray F et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Global Health* 2020; 8 (2): e180–e90. DOI: 10.1016/s2214-109x(19)30488-7
- Zuo Y, Jing Z, Bie M et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and the risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99 (37): e21832. DOI: 10.1097/md.00000000000021832
- Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y et al. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health* 2020; 42: e2020004. DOI: 10.4178/epih.e2020004
- Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B et al. Eradication therapy for peptic ulcer disease in *Helicobacter pylori*-positive people. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4 (4): CD003840. DOI: 10.1002/14651858.CD003840.pub5
- Mansori K, Moradi Y, Naderpour S et al. *Helicobacter pylori* infection as a risk factor for diabetes: a meta-analysis of case-control studies. *BMC Gastroenterology* 2020; 20 (1): 77. DOI: 10.1186/s12876-020-01223-0
- Fang Y, Fan C, Xie H. Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (50): e18348. DOI: 10.1097/md.00000000000018348
- Wei X, Zhao HQ, Ma C et al. The association between chronic periodontitis and oral *Helicobacter pylori*: A meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14 (12): e0225247. DOI: 10.1371/journal.pone.0225247
- Liu R, Liu Q, He Y et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and nonalcoholic fatty liver: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (44): e17781. DOI: 10.1097/md.00000000000017781
- Chen Q, Zhou X, Tan W et al. Association between *Helicobacter pylori* infection and Sjögren syndrome: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97 (49): e13528. DOI: 10.1097/md.00000000000013528
- Li X, Peng L, Shen X et al. The Association between Infertility and *Helicobacter pylori* Infection: a Meta-Analysis of Case-control Studies. *Clinical Laboratory* 2018; 64 (9): 1385–93. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.180206
- Yong WC, Upala S, Sanguankeo A. *Helicobacter pylori* infection in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 Suppl. 113 (4): 168–74.
- Bellos I, Daskalakis G, Pergialiotis V. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of developing preeclampsia: A meta-analysis of observational studies. *Int J Clin Pract* 2018; 72 (2). DOI: 10.1111/ijcp.13064
- Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y et al. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidem Health* 2020; 42: e2020004. DOI: 10.4178/epih.e2020004
- Исаков В.А., Домарадский И.В. *Хеликобактериоз*. М.: Медпрактика-М, 2003. [Isakov V.A., Domaradskij I.V. *Helikobakterioz*. Moscow: Medpraktika-M, 2003 (in Russian).]
- Голоиков П.П. *Оксид азота в клинике неотложных заболеваний*. М.: Медпрактика-М, 2004. [Golikov P.P. *Oksid azota v klinike neotlozhnyh zabolevanij*. Moscow: Medpraktika-M, 2004 (in Russian).]
- Gobert AP, McGee DJ, Akhtar M et al. *Helicobacter pylori* arginase inhibits nitric oxide production by eukaryotic cells: a strategy for bacterial survival. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98 (24): 13844–9. DOI: 10.1073/pnas.241443798
- von Bothmer C, Edebo A, Lonroth H et al. *Helicobacter pylori* infection inhibits antral mucosal nitric oxide production in humans. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37 (4): 404–8. DOI: 10.1080/003655202317316024
- Chautrand T, Souak D, Chevalier S, Duclairoir-Poc C. Gram-Negative Bacterial Envelope Homeostasis under Oxidative and Nitrosative Stress. *Microorganisms* 2022; 10 (5): 924. DOI: 10.3390/microorganisms10050924
- Park AM, Nagata K, Sato EF et al. Mechanism of strong resistance of *Helicobacter pylori* respiration to nitric oxide. *Arch Biochem Biophys* 2003; 411 (1): 129–35.
- Rieder G, Hofmann JA, Hatz RA et al. Up-regulation of inducible nitric oxide synthase in *Helicobacter pylori*-associated gastritis may represent an increased risk factor to develop gastric carcinoma of the intestinal type. *Int J Med Microbiol* 2003; 293 (6): 403–12. DOI: 10.1078/1438-4221-00280
- Li CQ, Pignatelli B, Ohshima H. Coexpression of interleukin-8 and inducible nitric oxide synthase in gastric mucosa infected with *cagA+* *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 2000; 45 (1): 55–62. DOI: 10.1023/a:1005453125433
- Mintz J, Vedenko A, Rosete O et al. Current Advances of Nitric Oxide in Cancer and Anticancer Therapeutics. *Vaccines (Basel)* 2021; 9 (2): 94. DOI: 10.3390/vaccines9020094

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Плотникова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. поликлинической терапии, постдипломной подготовки врачей и ВСО, руководитель курса клинической гастроэнтерологии, ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: eka-pl@rambler.ru;

ORCID: 0000-0002-6150-1808

Ekaterina Yu. Plotnikova – D. Sci. (Med.), Full Prof., Kemerovo State Medical University. E-mail: eka-pl@rambler.ru;

ORCID: 0000-0002-6150-1808

Ярошенко Любовь Александровна – доц. каф. пропедевтики внутренних болезней, ГОУ ВПО «ДОННМУ им. М. Горького»

Lyubov A. Yaroshenko – Assoc. Prof., Gorky Donetsk National Medical University

Куцаева Алёна Олеговна – врач-гастроэнтеролог консультативной поликлиники, ГАУЗ «Кузбасская КБСМП им. М.А. Подгорбунского»

Aliona O. Kutsaeva – gastroenterologist, Podgorbunsky Kuzbass Clinical Hospital of Emergency Medical Care

Поступила в редакцию / Received: 15.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 21.02.2023

Принята к публикации / Accepted: 22.02.2023



Сердечно-сосудистые риски и самоконтроль гликемии у больных сахарным диабетом

Д.Г. Гусенбекова, О.Д. Остроумова ✉

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

Аннотация

Глобальная распространенность сахарного диабета в настоящее время приобрела угрожающие масштабы. Несмотря на широкий спектр сахароснижающих препаратов, сахарный диабет по-прежнему ассоциируется с развитием поздних осложнений и кардиоваскулярной смертностью. Помимо фармакотерапии лечение сахарного диабета подразумевает постоянный мониторинг уровня гликемии, который позволяет оценить эффективность и безопасность сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: самоконтроль, сахарный диабет, гипергликемия, гипогликемия.

Для цитирования: Гусенбекова Д.Г., Остроумова О.Д. Сердечно-сосудистые риски и самоконтроль гликемии у больных сахарным диабетом. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 53–55. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00190

Cardiovascular risk and self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes mellitus

Dinara G. Gusenbekova, Olga D. Ostroumova ✉

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

Abstract

To date, the global spread of diabetes mellitus has gained alarming proportions. Despite the broad spectrum of hypoglycemic drugs, diabetes mellitus is still associated with delayed complications and cardiovascular mortality. Along with pharmacotherapy, treatment of diabetes mellitus involves continuous monitoring of blood glucose levels that makes it possible to estimate the efficacy and safety of hypoglycemic therapy.

Keywords: self-monitoring, diabetes mellitus, hyperglycemia, hypoglycemia.

For citation: Gusenbekova D.G., Ostroumova O.D. Cardiovascular risk and self-monitoring of blood glucose in patients with diabetes mellitus. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 53–55. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00190

В последние годы распространение сахарного диабета (СД) носит характер неинфекционной эпидемии. По данным Международной диабетической федерации (IDF), на 2021 г. в мире насчитывалось 537 млн взрослых больных СД; к 2030 г. 643 млн человек будут страдать диабетом (11,3% населения) [1]. Основной причиной смертности у больных СД являются макрососудистые осложнения. К диабетическим макроангиопатиям относят сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза, к которым относятся ишемическая болезнь сердца (ИБС), цереброваскулярная болезнь, заболевания артерий нижних конечностей. Важно отметить, что женский пол у лиц с СД не является защитным фактором в отношении раннего начала ИБС по сравнению с общей популяцией.

Распространенность ИБС у пациентов с СД 2-го типа в 3–4 раза выше, чем у пациентов без него, независимо от возраста и от уровня холестерина [2]. Ожидаемая продолжительность жизни после инфаркта миокарда сокращается в среднем на 5–10 лет, преимущественно за счет высоких показателей внебольничной и госпитальной смертности [3, 4]. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов. Наиболее

опасным последствием СД является поражение органов-мишеней, развитие таких осложнений, как нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей (основная причина смертности и инвалидизации больных СД). Почти во всех странах диабет является ведущей причиной сердечно-сосудистых заболеваний, почечной недостаточности, слепоты, ампутации нижних конечностей.

Увеличение сердечно-сосудистой смертности на фоне СД провоцируют такие факторы, как гипергликемия, гипогликемия, высокая вариабельность гликемии, диабетическая автономная нейропатия [5].

Таким образом, основным условием профилактики и лечения осложнений СД является стабильное поддержание близкого к норме уровня гликемии. В ряде исследований было доказано, что контроль и адекватная коррекция гипергликемии приводят к улучшению результатов лечения. Кроме того, контроль метаболизма глюкозы является одним из основных факторов, определяющих исходы критических состояний у всех категорий больных, а не только у больных СД [6, 7].

Традиционным способом оценки гликемического контроля является определение гликированного гемоглобина – HbA_{1c}. Это связано с тем, что HbA_{1c} является

Частота самоконтроля гликемии <i>Frequency of self-monitoring of glycaemia</i>	
Тип СД, вид терапии	Частота самоконтроля
СД 1-го типа	Не менее 4 раз ежедневно (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)
СД 2-го типа в дебюте заболевания или при декомпенсации	Не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)
СД 2-го типа, интенсифицированная инсулинотерапия	Не менее 4 раз в сутки (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)
СД 2-го типа, пероральная сахароснижающая терапия и/или лечение агонистами рецепторов ГПП-1 и/или базальным инсулином	Не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
СД 2-го типа, лечение готовыми смесями инсулина	Не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
СД 2-го типа, диетотерапия	1 раз в неделю в разное время суток
СД любого типа во время беременности	Не менее 7 раз в сутки (перед едой и через 1 ч после приема пищи, на ночь, при необходимости в 3 и 6 ч)

отражением общего уровня гликемии за предыдущие 90 дней, а также суррогатным маркером риска микрососудистых осложнений диабета согласно выводам исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) [8].

Однако данный показатель не позволяет своевременно обнаружить клинически значимые гипо- и гипергликемии, приводящие к острым ситуациям, или постпрандиальную гипергликемию, которая ассоциируется как с микро-, так и макрососудистыми осложнениями, что ограничивает его полезность в персонализации решений в плане своевременной коррекции терапии.

Помимо определения HbA_{1c} крайне важен самоконтроль гликемии, который подразумевает самостоятельное определение уровня глюкозы в крови. Сегодня нам трудно представить себе ведение пациентов, лечение, подбор дозы инсулинов, других сахароснижающих препаратов без контроля глюкозы крови, а именно самоконтроля.

Самоконтроль глюкозы крови позволяет своевременно оценить состояние, провести необходимую коррекцию дозы инсулина и пероральных сахароснижающих препаратов, физической активности, а также отрегулировать питание. Важность самоконтроля связана также с тем, что при длительном течении СД происходит нарушение распознавания симптомов гипо- и гипергликемии. Отсутствие контроля уровня глюкозы крови опасно развитием осложнений, как острых (кеттоацидоз, гипогликемия), так и хронических (поражение органов-мишеней). И наоборот, регулярный контроль гликемии позволяет управлять рисками развития осложнений. В одном из исследований пациентам, используя результаты самоконтроля, удалось изменить образ жизни. Пациенты значительно снизили массу тела, индекс массы тела, окружность талии, уровень глюкозы в крови, артериальное давление, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности и HbA_{1c} на 0,3%

($p < 0,001$), что сопровождалось улучшением физического и психического здоровья и снижением показателей депрессии [9].

Однако среди экспертов во всем мире до сих пор нет единого мнения о том, как часто необходимо проводить самоконтроль гликемии у разных групп пациентов с СД [10]. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД [11], пациентам с СД 1-го типа без осложнений рекомендовано проводить самоконтроль гликемии не менее 4 раз в сутки, а пациентам с СД 2-го типа – в зависимости от вида принимаемого лечения и степени компенсации углеводного обмена (см. таблицу).

Дополнительное проведение самоконтроля гликемии рекомендуется в следующих случаях: острые заболевания, стресс, изменения в терапии, гипогликемия, беременность, ухудшение значений HbA_{1c} , изменение образа жизни (необычное питание, физические нагрузки, путешествия, перемена часовых поясов и т.д.). Количество исследований может повышаться при подборе дозы инсулина у пациентов с отсутствием целевых значений гликемии, при стрессах, интеркуррентных заболеваниях и физических нагрузках.

Современная «диабетология» тесно связана с использованием инновационных технологий. В настоящее время широко используются в клинической практике глюкометры, без которых трудно представить себе лечение больных СД. При самоконтроле уровня глюкозы рекомендуется применять глюкометры для индивидуального использования, в том числе с настройкой индивидуального целевого диапазона гликемии, а также передающие данные об уровне глюкозы на смартфон, откуда они могут быть использованы для удаленного мониторинга. Индивидуальные глюкометры должны соответствовать ГОСТ Р ИСО 15197-2015 по аналитической и клинической точности [11].

Таким глюкометром, например, является Contour™ Plus One (Контур™ Плюс Уан). С глюкометром

Контур™ Плюс Уан используются тест-полоски Contour™ Plus (Контур™ Плюс). Глюкометр интегрируется с русскоязычным мобильным приложением Contour Diabetes (Контур™ Диабитис), которое регистрирует данные глюкометрии, используя технологию Bluetooth®.

Глюкометр превосходит требования действующего стандарта 15197:2013 (ГОСТ 15197-2015), обеспечивая высокую точность измерений. Технология «Без кодирования» позволяет прибору каждый раз, когда вставляется тест-полоска, кодироваться автоматически, тем самым устраняется необходимость ручного ввода кода. Также прибор оснащен функцией «Умная Подсветка», которая мгновенно сообщает пациенту, что показание уровня глюкозы в крови находится в пределах диапазона целевого значения (зеленый цвет), выше диапазона целевого значения (желтый) или ниже диапазона целевого значения (красный).

Современная технология «Второй шанс» позволяет повторно нанести кровь на тест-полоску в течение 60 с, если первой капли оказалось недостаточно. Этот момент очень важный, позволяет более рационально подойти к использованию тест-полосок.

Основным способом оценки самоконтроля глюкозы крови является дневник самоконтроля. Оценивая уро-

вень глюкозы в течение суток, обученный больной может самостоятельно корректировать дозы сахароснижающих препаратов, инсулина, а также питание [12].

Приложение Контур™ Диабитис предоставляет возможность детализировать данные уровня глюкозы в крови. Ведение электронного дневника позволяет добавлять информацию к результатам измерения о количестве хлебных единиц (ХЕ), лекарственных препаратах (инсулин), физической активности, вводить примечания, голосовые сообщения, фотографии. Кроме того, в приложении есть следующие опции: выявление тенденций, их возможных причин и динамики, планы измерений с напоминаниями, оповещение о гипогликемии с предложением необходимых действий и возможностью звонка «экстренным» контактам, формирование отчета.

Таким образом, с помощью самоконтроля глюкозы крови можно своевременно выявить колебания уровня глюкозы, тенденции к гипо- и гипергликемии, что позволяет сиюминутно принять решение в плане коррекции терапии, улучшить прогноз и качество жизни больных СД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Sun H et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045.* *Diab Res Clin Pract* 2022; 183: 109119.
2. Stamler J, Vaccaro O, Neaton J, Wentworth D. *Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.* *Diabetes Care* 1993; 16 (2): 434–44.
3. Zuanetti G, Latini R, Maggioni A et al. *Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study.* *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (7): 1788–94.
4. Keech A, Colquhoun D, Best J et al. *LIPID Study Group. Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasting glucose: results from the LIPID trial.* *Diabetes Care* 2003; 26 (10): 2713–21.
5. Аметов А.С., Парнес Е.Я., Черникова Н.А., Ермакова Е.А. *Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете. Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение.* 2013; 2: 17–26. [Ametov A.S., Parnes E.Ya., Chernikova N.A., Ermakova E.A. *Serdchno-sosudistye riski pri saharanom diabete. Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obuchenie.* 2013; 2: 17–26 (in Russian).]
6. Pittas A, Siegel R, Lau J. *Insulin therapy and in-hospital mortality in critically ill patients: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* *J Parenteral Enteral Nutrition* 2006; 30 (2): 164–72.
7. Lazzeri C, Bevilacqua S, Ciappi F. *Glucose metabolism in cardiovascular surgery.* *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia* 2010; 2 (1): 19–26.
8. *Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* *N Eng J Med* 1993; 329 (14): 977–86.
9. Kempf K, Kruse J, Martin S. *ROSSO-in-praxi: a self-monitoring of blood glucose-structured 12-week lifestyle intervention significantly improves glucometabolic control of patients with type 2 diabetes mellitus.* *Diabetes Technol Ther* 2010; 12 (7): 547–53.
10. Parkin C, Hinnen D, Campbell R et al. *Effective use of paired testing in type 2 diabetes.* *Diabetes Educator* 2009; 35 (6): 915–27.
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й выпуск (дополненный). *Сахарный диабет.* 2022; 24 (1 S): 1–148. [Standards of specialized diabetes care. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 10th Edition (revised). *Diabetes mellitus.* 2022; 24 (1 S): 1–148 (in Russian).]
12. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Филиппов Ю.И. *Самоконтроль гликемии – основа эффективного лечения сахарного диабета. Эффективная фармакотерапия.* 2013 (35): 46–57. [Mayorov A.Yu., Mel'nikova O.G., Filippov Yu.I. *Samokontrol' glikemii – osnova effektivnogo lecheniya saharanogo diabeta. Effektivnaya farmakoterapiya.* 2013 (35): 46–57 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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: 0000-0001-8440-7809
Dinara G. Gusenbekova – Endocrinologist, Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: drdinara@yandex.ru; ORCID: 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: 0000-0002-0795-8225
Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Поступила в редакцию / Received: 23.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 30.01.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.02.2023



Урок врачебной антиэтики

Л.Б. Лихтерман✉, В.А. Охлопков

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

✉Likhterman@nsi.ru

Аннотация

С позиций медицинской этики анализируется наблюдение посттравматической хронической субдуральной гематомы. Действия нейрохирургов шли вразрез с обоснованными современными принципами хирургического лечения осумкованных подболоочечных кровоизлияний, принятыми этическими канонами и нанесли вред пациенту.

Ключевые слова: медицинская этика, хроническая субдуральная гематома, минимально инвазивная нейрохирургия.

Для цитирования: Лихтерман Л.Б., Охлопков В.А. Урок врачебной антиэтики. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 56–60. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00191

The lesson of medical anti-ethics

Leonid B. Likhterman✉, Vladimir A. Okhlopov

Burdenko National Medical Research Centre for Neurosurgery, Moscow, Russia

✉Likhterman@nsi.ru

Abstract

Monitoring the posttraumatic chronic subdural hematoma is analyzed from the viewpoint of medical ethics. The neurosurgeons' actions were contrary to the justified modern principles of surgical treatment of encapsulated intrathecal hemorrhage, generally accepted ethical principles and caused harm to the patient.

Keywords: medical ethics, chronic subdural hematoma, minimally invasive neurosurgery.

For citation: Likhterman L.B., Okhlopov V.A. The lesson of medical anti-ethics. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 56–60.

DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00191

В медицине границы этики или, проще, нравственности очень широкие. Это и отношение к пациенту, и взаимоотношения с коллегами, и общая культура поведения, и использование наиболее щадящих в каждом конкретном наблюдении методов лечения, и многое-многое иное.

В наше поле зрения попал случай, где врачебная этика была неоднократно и необоснованно нарушена, что принесло вред больному. Полагаем, анализ обстоятельств, в которых произошли описываемые ниже события, полезен для медицинского сообщества. Мы понимаем, что недостает личностных характеристик действующих врачей. Увы, ими не располагаем.

Видимо, следует для объективности упредительно представить современную ситуацию с тактикой лечения патологии, выявленной у пациента.

Хронические субдуральные гематомы (ХСГ) относятся к распространенным заболеваниям головного мозга [1]. Чаще всего они являются последствием черепно-мозговой травмы [2].

ХСГ представляют собой объемное доброкачественное образование с различным темпом роста. По логике здравого смысла многие десятилетия осуществляли радикальную операцию, заключающуюся в широкой трепанации черепа и иссечении гематомы вместе с ее капсулой [1, 3]. Однако летальность при таком подходе составляла 12–18%, главным образом из-за послеоперационного коллапса мозга [4].

Столь же высоки цифры летальности и осложнений у тех современных авторов, которые и сейчас прибегают к радикальному хирургическому лечению ХСГ [5].

Исследования, проведенные в конце XX в., показали, что основной причиной, поддерживающей существование и периодическое увеличение осумкованного кровоизлияния, является гиперфибринолиз его содержимого вследствие резкого повышения в нем продуктов деградации фибрина. При этом легко возникают геморрагии из тонкостенных расширенных капилляров капсулы ХСГ. Это привело к новой концепции лечения ХСГ [6–8].

Чтобы запустить процесс их саногенеза, достаточно минимально инвазивно изменить внутримембранную среду, т.е. устранить гиперфибринолиз. Гематома и ее капсула постепенно разбираются. При этом осложнения, обусловленные коллапсом мозга, отсутствуют, летальность на порядок ниже (1%), чем при радикальном хирургическом лечении [9].

Разберем наблюдение ХСГ, в котором врачебная этика и связанная с ней тактика хирургического лечения были грубо нарушены.

Больной М., 50 лет, 3 октября 2021 г. упал со 2-го этажа. Был госпитализирован в отделение сочетанной травмы Городской клинической больницы скорой медицинской помощи (ГКБ СМП) областного центра, близкого к Москве.

Спиральная компьютерная томография (СКТ) от 03.10.2021 – «перелом свода черепа и средней череп-

Рис. 1. МРТ левосторонней ХСГ у 50-летнего: а, б – сагиттальные (T1) и в, г – фронтальные (T2) срезы. Видна обширная гиперденсивная хроническая субдуральная гематома лобно-теменно-затылочной области слева; деформация левого бокового желудочка, смещение срединных структур вправо на 14 мм.

Fig. 1. MRI of left-sided CSDH in 50-year-old patient: a, b – sagittal (T1) and c, d – frontal (T2) slices. Huge hyperdense chronic subdural hematoma is clearly visible in the left fronto-parieto-occipital region; deformity of the left lateral ventricle, 14 mm midline shift toward right side.

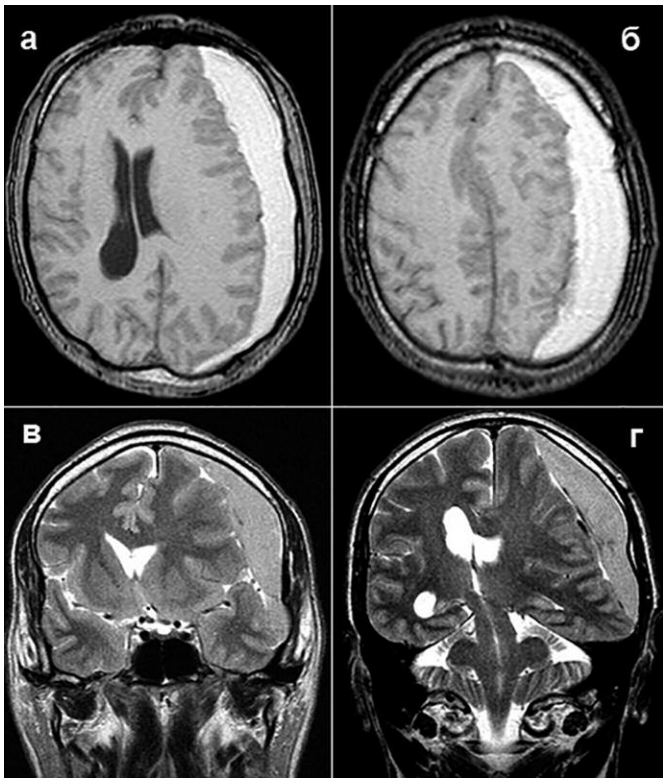
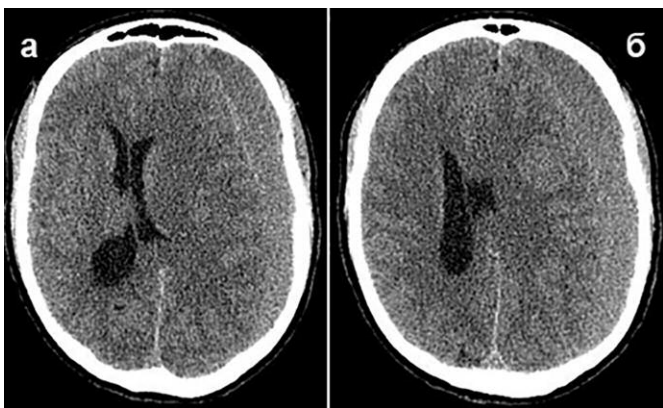


Рис. 2. СКТ при поступлении (18.01.2022): а, б – аксиальные срезы; смещение срединных структур вправо на 14 мм, субарахноидальные щели по конвексу слева не визуализируются, выявляется изоденсивная хроническая субдуральная гематома слева.

Fig. 2. Admission spiral CT (18.01.2022): a, b – axial slices; 14 mm midline shift toward right side, subarachnoid spaces along the left cerebral convexity are not visible, isodense chronic subdural hematoma is visible on the left.

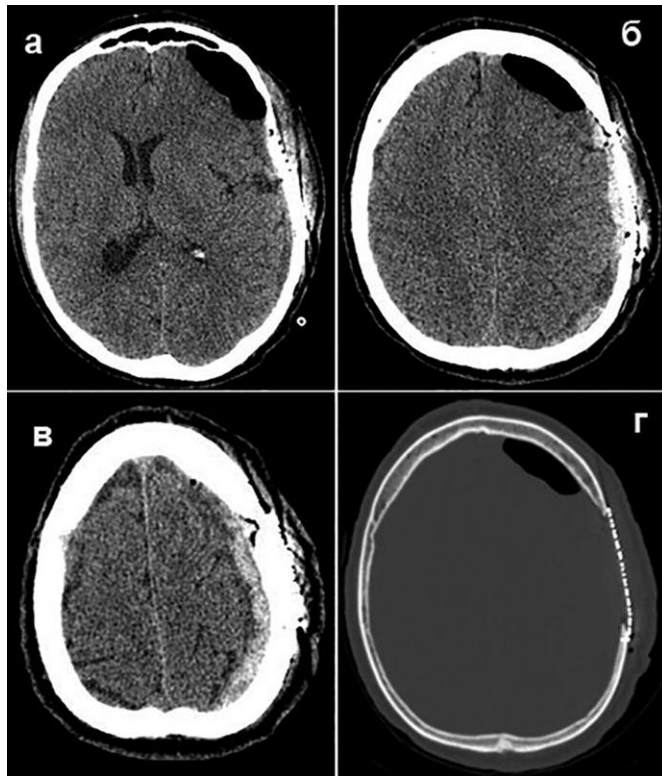


ной ямки слева, малая субдуральная гематома справа; патологические изменения вещества головного мозга не выявлены».

СКТ от 06.10.2021 – «срединные структуры не смещены, сформировался очаг ушиба базально в правой височной доле с мелким геморрагическим пропитыва-

Рис. 3. СКТ 20 января 2022 г. (аксиальные срезы) на следующие сутки после резекционной трепанации черепа слева, удаления субдуральной гематомы, пластики костного дефекта титановой сеткой: а, б, в – тканевой и г – костный режимы; видны плоскостная остаточная гематома, уменьшение смещения срединных структур вправо до 9 мм, скопление воздуха в лобной области, выпрямленная прерывистая линия титанового имплантата.

Fig. 3. Spiral CT, 20 January 2022 (axial slices), the day after left craniotomy for excision, subdural hematoma evacuation, reconstruction of bone defect by the titanium mesh implant: a, b, c – soft tissue mode and d – hard tissue mode; flat residual hematoma is visible, along with the midline shift toward right side reduction to 9 mm, accumulation of air in the frontal region, straightened dashed line of the titanium implant.



нием в нем. Малое субдуральное кровоизлияние справа не прослеживается, сохраняется небольшое геморрагическое содержимое субарахноидально справа».

Выписан в удовлетворительном состоянии.

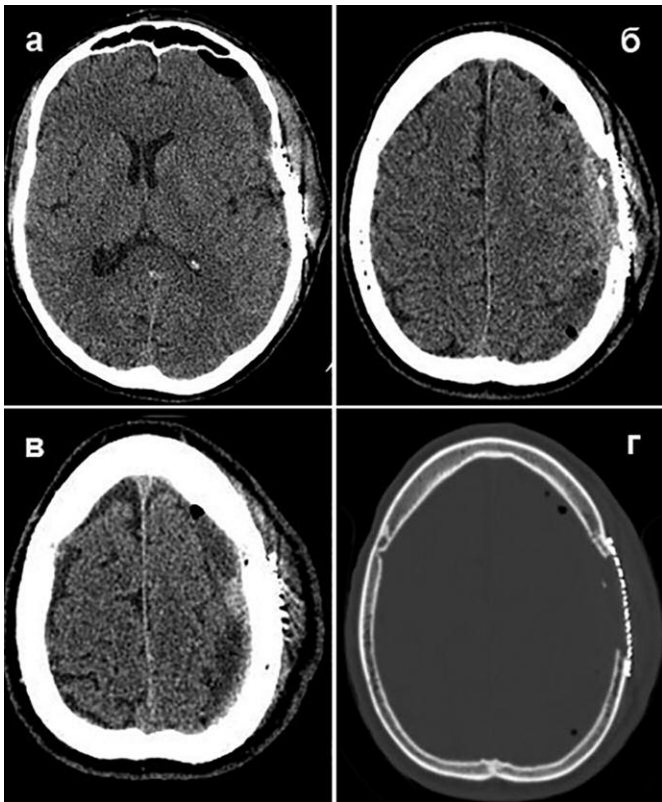
В декабре 2021 г. стали беспокоить головные боли. По этому поводу амбулаторно выполнили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга.

МРТ от 17.01.2022: «срединные структуры смещены вправо до 14 мм. МР-признаки субдуральной гематомы лобно-теменно-височной области слева (хроническая стадия)»; рис. 1.

В тот же день госпитализирован в нейрохирургическое отделение ГКБ СМП. Выполнена КТ головного мозга (рис. 2). В неврологическом статусе – сознание ясное (15 баллов по шкале комы Глазго). Ориентирован в месте, времени, собственной личности. Критика сохранена. Зрачки D=S, фотореакции живые. Движения глазных яблок в полном объеме, конвергенция сохранена. Нистагм установочный. Корнеальные рефлексы сохранены. Мимическая мускулатура симметрична. Язык по средней линии. Глотание и фонация не нарушены, глоточный рефлекс живой. Активные движения

Рис. 4. СКТ 27 января 2022 г. (аксиальные срезы) на 8-е сутки после операции: а, б, в – тканевой и г – костный режимы; визуализируется гиподенсивная плоскостная остаточная субдуральная гематома слева с существенным регрессом смещения срединных структур (5 мм) вправо.

Fig. 4. Spiral CT, 27 January 2022 (axial slices), day 8 after surgery: a, b, c – soft tissue mode and d – hard tissue mode; hypodense flat residual subdural hematoma is visible on the left, significant regression of the midline shift toward right side (5 mm) is observed.



во всех конечностях. Парезов нет. Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, симметричные. Чувствительных выпадений не выявлено. Патологических рефлексов нет. Менингеальных знаков нет. Элементы статико-локомоторной недостаточности. Функция тазовых органов не нарушена.

Документы пациента 18.01.2022 были направлены на телемедицинскую консультацию в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.

19.01.2022 было дано заключение нейрохирурга центра – «Последствие перенесенной черепно-мозговой травмы (от 03.10.2021): хроническая субдуральная гематома лобно-теменно-височной области слева. Показано оперативное вмешательство – закрытое наружное дренирование ХСГ». В тот же день больному была проведена операция: резекционная трепанация черепа слева, удаление субдуральной гематомы в виде сгустков и лизированной крови, первичная пластика титановой пластиной.

На послеоперационной СКТ от 20.01.2022 выявляются скопление воздуха в зоне передних отделов удаленной ХСГ, небольшая плоскостная остаточная гематома, видна выпрямленная прерывистая линия титанового имплантата (рис. 3).

Состояние больного после операции оставалось стабильным, периодически отмечалась «несильная головная боль». Очаговая симптоматика не выявлялась, глазное дно в норме. На контрольной СКТ от 27.01.2022 обнаружена плоскостная остаточная субдуральная гематома слева при значительном уменьшении смещения срединных структур вправо (рис. 4). Пациенту предложено повторное оперативное вмешательство, от которого он отказался.

01.02.2022 состоялась телемедицинская консультация в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Было рекомендовано динамическое наблюдение с нейровизуализационным контролем.

Пациент продолжал находиться на стационарном лечении в ГКБ СМП. По данным МРТ от 13.02.2022 – признаки остаточной гематомы в лобной и теменной областях слева. Пациенту настойчиво предлагали повторное хирургическое вмешательство с новой более надежной пластикой костного дефекта. Однако он не соглашался. Самостоятельно приехал на консультацию в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 28.02.2022 заключение нейрохирурга: «по клиническим данным и результатам послеоперационных СКТ и МРТ показаний для повторной операций не выявлено».

МРТ от 08.05.2022 – остаточной субдуральной гематомы не определяется.

Резюме

Типичная картина посттравматической ХСГ. Очевидны показания для ее хирургического лечения. Понятно обращение местных врачей за телеконсультацией в столичный НМИЦ нейрохирургии. Здесь подтвердили необходимость оперативного вмешательства – большие размеры осумкованного кровоизлияния слева, обусловившего значительное смещение срединных структур мозга (14 мм) вправо. И четко указали, что показано закрытое наружное дренирование ХСГ. Остается гадать, почему нейрохирурги ГКБ СМП проигнорировали совет головного нейрохирургического учреждения.

Нейрохирурги ГКБ СМП сделали сразу ряд недопустимых ошибок:

- 1) пошли на большую радикальную открытую операцию (вместо минимально инвазивной);
- 2) при плановой операции сделали заведомо инвалидизирующую больного резекционную трепанацию вместо костно-пластической;
- 3) созданный ими дефект черепа закрыли титановым имплантатом без необходимой его предварительной подгонки;
- 4) обнаружив на СКТ небольшую остаточную субдуральную гематому спустя 8 (!) суток после операции (что находится в рамках обычного течения послеоперационного периода в подобных ситуациях) при клиническом благополучии больного императивно стали предлагать повторное хирургическое вмешательство с одновременной заменой имплантата на более конгруэнтный. Спустя значительное время после операции,

несмотря на рекомендации НМИЦ нейрохирургии (от 01.02.22 и 28.02.22) продолжать динамическое наблюдение с нейровизуализационным контролем, настаивали на осуществлении своего намерения, удерживая для этого пациента в стационаре.

Обсуждение

Анализируемое наблюдение иллюстрирует «сгусток» этических и тактических ошибок.

При анамнезе и клинике, характерном для посттравматической ХСГ с полностью нейровизуализационно подтвержденными ее топикой, большими размерами и влиянием на срединные структуры мозга с их значительным смещением в противоположную сторону, было принято верное решение о плановом оперативном вмешательстве.

Желание уточнить хирургическую тактику по телемедицинскому каналу в НМИЦ нейрохирургии полностью оправдано.

Но именно здесь начинается антиэтика. Вопреки четкой рекомендации о закрытом наружном дренировании ХСГ, осуществляются широкая трепанация черепа и радикальное удаление ХСГ. Эту тактическую ошибку дополняют другой – для доступа к гематоме осуществляют не костно-пластическую трепанацию, а инвалидирующую резекционную трепанацию, что абсолютно не оправдано в данном наблюдении. И далее делают первичную пластику ятрогенного дефекта черепа сетчатой титановой пластиной, должным образом не подготовленной для закрытия данного костного отверстия.

Литература / References

1. Потопов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д. Хронические субдуральные гематомы. М.: Антидор, 1997. [Potapov A.A., Likhterman L.B., Kravchuk A.D. Khronicheskie subduralnye gematomy. Moscow: Antidor, 1997 (in Russian).]
2. Potapov A, Kravchuk A, Likhterman L et al. Sequele dei trauma cranio-encefalici. Classificazione, clinica e chirurgia ricostitutiva e mini-invasiva. Athena Modena, Italy, 2016.
3. Jamieson KG, Yelland JD. Surgically treated traumatic subdural hematomas. *J Neurosurg* 1972; 37(2): 137–49. DOI: org/10.3171/jns.1972.37.2.0137
4. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. Том III. Сост. Л.Б. Лихтерман. Под ред. акад. РАН А.Н. Коновалова, проф. Л.Б. Лихтермана, проф. А.А. Потопова. М.: Антидор, 2002. [Clinical leadership by cherepno-brain grass. III. Sost. L.B. Likhterman. Under the rank of Acad. RAN A.N. Konovalov, Prof. L.B. Likhterman, Prof. A.A. Potapov. Moscow: Antidor, 2002 (in Russian).]
5. Weclawicz MM, Adamski S, Kurlandt P et al. Assessment of conservative and operative treatment of supratentorial hematomas in neurosurgery department, Copernicus hospital Gdansk between 2006 and 2018, In Traumatic Brain Injury. Change of treatment paradigms 24-th Annual Congress EMN. Warsaw, 2019.
6. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Эль-Кадди Х. Дифференцированное лечение хронических субдуральных гематом. Вопросы нейрохирургии. 1990; 1: 29–33. [Konovalov A.N., Likhterman L.B., El-Kadi Kh. Differentsirovannoe lechenie khronicheskikh subduralnykh gematom. Voprosy neirokhirurgii. 1990; 1: 29–33 (in Russian).]
7. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Хронические субдуральные гематомы головного мозга: проблемы и решения. Часть 1. Клинические варианты и диагностика. Клинический

Об этом можно судить по желанию спустя 8 дней осуществить более конгруэнтную повторную пластику.

Небольшое скопление крови в ближайшем послеоперационном периоде – частое явление после трепанации черепа по поводу ХСГ и не требует реоперации. Однако в нашем случае это используют как предлог для императивного навязывания нового оперативного вмешательства. И даже повторное телемедицинское заключение специалистов отделения черепно-мозговой травмы НМИЦ нейрохирургии о продолжении динамического наблюдения с КТ-МРТ-контролем не прекращает попытки нейрохирургов ГКБ СМП настоять на своем – осуществить снова хирургическое вмешательство.

В условиях плановой ситуации и клинического благополучия пациента это опасное намерение не только нарушает коллегиальную этику, но и безнравственно по отношению к пациенту и к своему врачебному долгу [10].

Чего здесь больше?

Профессиональной недостаточности, малого опыта или самоуверенности – ответить мы не можем. Но то, что подобные ситуации опасны для пациентов, – очевидно.

Убеждены, аналогичные случаи не единичны в практике нейрохирургических стационаров России, но они остаются неизвестными и никто их не анализирует.

А совесть врача, может быть, главный наш судья, увы, часто не просыпается.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

- разбор в общей медицине. 2021; 2: 21–7. DOI: 10.47407/kr2021.2.2.00038 [Likhterman L.B., Kravchuk A.D., Okhlopov V.A. Chronic subdural hematomas: challenges and solutions. Part I. Clinical variants and diagnosis. Clinical review for general practice. 2021; 2: 21–7. DOI: 10.47407/kr2021.2.2.00038 (in Russian).]
8. Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А. Хронические субдуральные гематомы головного мозга: проблемы и решения. Часть 2. Новая концепция лечения хронических субдуральных гематом и результаты. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 3: 51–7. DOI: 10.47407/kr2021.2.2.00050 [Likhterman L.B., Kravchuk A.D., Okhlopov V.A. Chronic subdural hematomas: challenges and solutions. Part 2. New concept for treatment of chronic subdural hematomas and the results. Clinical review for general practice. 2021; 3: 51–7. DOI: 10.47407/kr2021.2.2.00050 (in Russian).]
9. Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Охлопков В.А. Хроническая субдуральная гематома. Нейрохирургия. Национальное руководство. Том II. Черепно-мозговая травма. Под ред. Д.Ю. Усачева, Л.Б. Лихтермана, А.Д. Кравчука, В.А. Охлопкова. М.: 2022. С. 464–85. [Kravchuk A.D., Likhterman L.B., Okhlopov V.A. Khronicheskaya subduralnaya gematoma. Neirokhirurgiya. Natsionalnoe rukovodstvo. Tom II. Cherepno-mozgovaya trauma. Ed. D.Yu. Usachev, L.B. Likhterman, A.D. Kravchuk, V.A. Okhlopov. Moscow: 2022. P. 464–85. (in Russian).]
10. Лихтерман Л.Б. Этика современной нейрохирургии. Российский нейрохирургический журнал им. проф. А.Л. Поленова. 2021; XIII (1): 7–12. [Likhterman L.B. Etika sovremennoy neirokhirurgii. Rossiyskiy neirokhirurgicheskiy zhurnal im. prof. A.L. Polenova. 2021; XIII (1): 7–12 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Лихтерман Леонид Болеславович – д-р мед. наук, проф., невролог, гл. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отд-ния им. акад. А.А. Потапова, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». E-mail: Likhterman@nsi.ru;
ORCID: 0000-0002-9948-9816

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

Охлопков Владимир Александрович – канд. мед. наук, доц., нейрохирург, ст. науч. сотр. 9-го нейрохирургического отд-ния им. акад. А.А. Потапова, ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0001-8911-2372

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

Поступила в редакцию / Received: 02.02.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 17.02.2023



Лимфангиома вульвы у молодой женщины, диагностированная ранее как аногенитальные бородавки

Ю.Н. Грекова✉, Н.В. Зильберберг, Н.П. Торопова

ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», Екатеринбург, Россия
✉kjn@mail.ru

Аннотация

Лимфангиома вульвы является редко встречающейся доброкачественной опухолью. Клинические проявления в виде папилломатозных разрастаний затрудняют дифференциальную диагностику и часто расцениваются как герпесвирусная или папилломавирусная инфекция. Мы представляем клинический случай лимфангиомы вульвы у пациентки 19 лет с анамнезом заболевания в течение 8 лет, ранее диагностированную как папилломавирусная инфекция, по поводу которой неоднократно проводилась криодеструкция без видимого эффекта. Клинически заболевание проявлялось множественными веррукозными разрастаниями на больших половых губах. При патоморфологическом исследовании определялся гиперплазированный эпидермис с гиперкератозом, полости, выстланные эндотелием и заполненные эозинофильной белковой жидкостью. До настоящего времени не существует единого мнения об оптимальной терапии лимфангиомы вульвы. Использование деструктивных методов не всегда эффективно и частота рецидивов остается достаточной высокой.

Ключевые слова: лимфангиома, доброкачественные новообразования вульвы, папилломавирусная инфекция, аногенитальные бородавки.

Для цитирования: Грекова Ю.Н., Зильберберг Н.В., Торопова Н.П. Лимфангиома вульвы у молодой женщины, диагностированная ранее как аногенитальные бородавки. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 61–63. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00192

Lymphangioma of the vulva in a young woman, diagnosed previously as anogenital warts

Yulia N. Grekova✉, Natalya V. Zilberberg, Nina P. Toropova

Ural Scientific Research Institute of Dermatology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia
✉kjn@mail.ru

Abstract

Lymphangioma of the vulva is a rare benign tumor. Clinical manifestations in the form of papillomatous growths make differential diagnosis difficult and are often regarded as a herpes virus or papillomavirus infection. We present a clinical case of vulvar lymphangioma in a 19-year-old patient with an 8-year history of the disease, previously diagnosed as papillomavirus infection, for which cryodestruction was repeatedly performed without any visible effect. Clinically, the disease was manifested by multiple verrucous growths on the labia majora. A skin biopsy showed hyperplastic epidermis with hyperkeratosis, cavities lined with endothelium and filled with eosinophilic protein fluid. To date, there is no consensus on the optimal therapy for vulvar lymphangioma. The use of destructive methods is not always effective and the recurrence rate remains high enough.

Keywords: lymphangioma, benign neoplasms of the vulva, papillomavirus infection, anogenital warts.

For citation: Grekova Y.N., Zilberberg N.V., Toropova N.P. Lymphangioma of the vulva in a young woman, diagnosed previously as anogenital warts. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 61–63. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00192

Введение

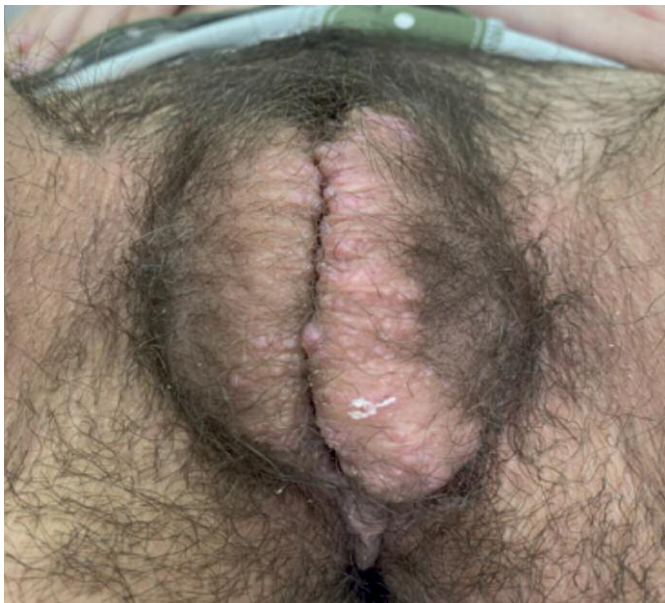
Лимфангиома, образованная расширенными лимфатическими сосудами, состоит из соединительнотканной основы и эндотелиальных клеток и является доброкачественной опухолью, формирующейся в результате врожденного порока развития лимфатической системы, чаще всего локализуется на туловище, конечностях и ротовой полости и в ряде случаев сопровождается лимфедемой [1]. Лимфангиома вульвы встречается довольно редко, и описание отдельных клинических случаев ограничивается не более 100 публикаций [2–5]. Клинически лимфангиома проявляется наличием расположенных диффузно или сгруппированных милиарных псевдовезикул с чет-

кими границами и прозрачным содержимым [1]. Дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями аногенитальной области, характеризующимися наличием везикулезных и веррукозных элементов. Наиболее часто таким пациентам первично ставится диагноз папилломавирусной или герпесвирусной инфекции [6–10].

Неэффективность специфической противовирусной и деструктивной терапии и патоморфологическое исследование позволяют установить правильный диагноз и назначить своевременную адекватную терапию.

Мы представляем клинический случай лимфангиомы вульвы у пациентки 19 лет, первично диагностированной как аногенитальные бородавки.

Рис. 1. Веррукозные образования на коже больших половых губ.
Fig. 1. Verrucous lesions on the skin of the labia majora.



Пациентка Я., 19 лет, обратилась в консультативно-поликлиническое отделение ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» с жалобами на высыпания на больших половых губах, сопровождающиеся незначительным периодически возникающим дискомфортом. Высыпания впервые заметила в 11-летнем возрасте. При обращении в специализированное медицинское учреждение был установлен диагноз: аногенитальные бородавки. За этот период пациентке неоднократно проводилась криодеструкция без видимого эффекта.

Из акушерско-гинекологического анамнеза: менструации с 13 лет, регулярные, безболезненные, половой жизнью не живет. Соматических заболеваний нет. Наследственный и аллергоанамнез не отягощены.

Локальный статус: кожный процесс носит локализованный характер, располагается на коже больших половых губ, более выражен слева и представлен веррукозными образованиями на плотном основании, морфологически напоминающими везикулы с желтоватым содержимым, незначительно болезненными при пальпации (рис. 1).

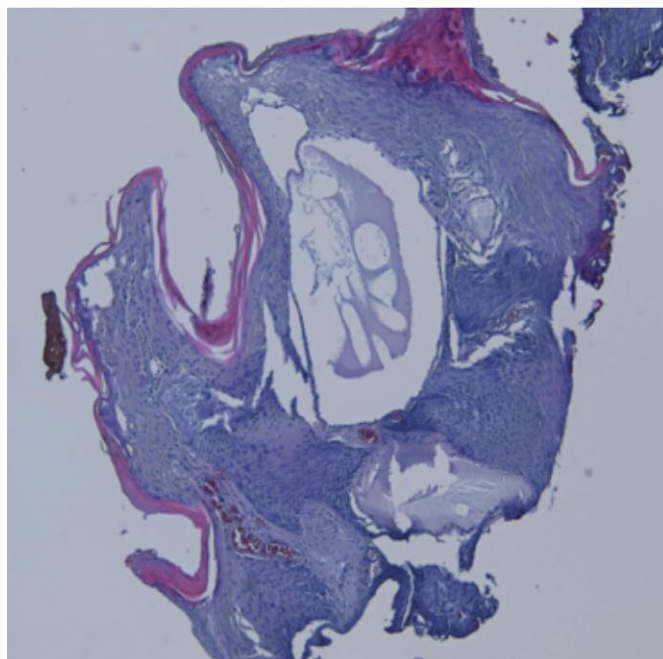
Паховые лимфоузлы не увеличены, безболезненные, подвижные, не спаяны с кожей и между собой. Бартолиневы железы и их протоки не определяются. Уретра мягкая, безболезненная. Парауретральные железы не определяются. Девственная плева сохранена. Живот мягкий, безболезненный во всех отделах.

Результаты обследования: *C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *M. genitalium*, цитомегаловирус, вирус простого герпеса, папилломавирусы ПЦР-методом не обнаружены, иммуноферментный анализ на сифилис, иммуноглобулины М и G отрицательный, антитела к ВИЧ, гепатиту С, HBs Ag не обнаружены.

Патоморфологическое исследование материала, представленного фрагментом кожи с кистозно-расши-

Рис. 2. Гиперплазированный эпидермис с гиперкератозом и полостями, выстланными эндотелием и заполненными эозинофильной белковой жидкостью.

Fig. 2. Hyperplastic epidermis with hyperkeratosis and cavities lined with endothelium and filled with eosinophil protein fluid.



ренными лимфатическими сосудами, выстланными преимущественно эндотелиальной тканью, содержащими лимфатическую жидкость и эритроциты: в эпидермисе признаки акантоза, папилломатоза; под гиперплазированным эпидермисом с гиперкератозом определяются полости, выстланные эндотелием и заполненные эозинофильной белковой жидкостью, в части просветов определяются эритроциты (рис. 2). Заключение: кистозная лимфангиома.

С диагнозом «кистозная лимфангиома вульвы» пациентка направлена для проведения лазерной CO_2 -вапоризации.

Обсуждение

Первичная лимфангиома формируется вследствие локального порока развития лимфатических сосудов и проявляется в раннем возрасте [11]. Вторичная лимфангиома вульвы является следствием длительной обструкции лимфатических сосудов малого таза после хирургического вмешательства, лучевой терапии, инфекционных заболеваний (туберкулез и др.), болезни Крона, врожденной диспластической ангиопатии и лимфедемы [12–14]. Наличие характерных папилломатозных разрастаний диктует необходимость проведения дифференциальной диагностики с герпесвирусной и папилломавирусной инфекцией. «Золотым стандартом» диагностики является патоморфологическое исследование. До настоящего времени отсутствует единое мнение о тактике ведения пациентов с лимфангиомой вульвы. В исследованиях показана эффективность использования лазерной CO_2 -вапоризации, криотерапии и лучевой терапии [4,

15, 16]. Однако частота рецидивов до настоящего времени остается высокой и достигает 23,1% в период наблюдения от 6 до 81 мес [17].

Выводы

Проведенное патоморфологическое исследование позволило установить правильный диагноз и рекомендовать адекватную и эффективную терапию, которой в настоящее время считается лазерная CO₂-вапоризация очагов поражения, позволяющая добиться максимального косметического эффекта и в большинстве случаев предотвратить развитие рецидива заболевания. Дифференциальная диагностика лимфангиомы должна проводиться с заболеваниями аногенитальной области, сопровождающимися веррукозными и везикулезными высыпаниями.

Литература / References

1. Verma SB. Lymphagiectasis of the skin: victims of confusing nomenclature. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 566–9.
2. Кузнецова Ю.Н., Зильберберг Н.В. Лимфангиома вульвы. *Акушерство и гинекология*. 2015; 7: 106–7. [Kuznetsova Yu.N., Zilberberg N.V. Limfangioma vul'vy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 7: 106–7 (in Russian).]
3. Chang MB, Newman CC, Davis MD, Lehman JS. Acquired lymphangiectasia (lymfangioma circumscriptum) of the vulva: Clinicopathologic study of 11 patients from a single institution and 67 from the literature. *Int J Dermal* 2016; 55: 482–7.
4. Sinha A, Phucan JP, Jalan S, Pal S. Lymphangioma circumscriptum of the vulva: report of a rare case. *J Midlife Health* 2015; 6: 91–3.
5. Kokcu A, Sari S, Kefeli M. Primary vulvar lymphangioma circumscriptum: a case report and review of literature. *J Low Genie Tract Dis* 2015; 19 (1): 1–5.
6. Callander JA, Davies BM, Hill G. Acquired lymphangioma circumscriptum of the vulva secondary to severe herpes simplex infection. *Sex Transm Infect* 2020; 96: 233–34.
7. Gude G, Gupta P, Sharma RK, Rajwanshi A. Primary lymphangioma circumscriptum of the vulva presenting as warty plaques. *Australas J Dermatol* 2019; 60 (4): 305–7.
8. Sah SP, Yadav R, Rani S. Lymphangioma circumscriptum of the vulva mimicking genital wart: a case report and review of literature. *J Obstet Gynaecol Res* 2001; 27 (5): 293–6.
9. Zhu JW, Lu ZF, Zheng M. Acquired progressive lymphangioma in the inguinal area mimicking giant condyloma acuminatum. *Cutis* 2014; 93 (6): 316–9.
10. Simeonovski V, Kostovski M, Gjoric I et al. Acquired lymphangiectasia: a rare mimic of genital warts. *Dermatology Online J* 2020; 26 (12): 19.
11. North J, White K, White C, Solomon A. Acquired, verrucous, gluteal lymphangioma in the setting of Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64 (5): 90–1.
12. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin; Germany: Springer; 2000. P. 1553–60.
13. Mu XC, Tran TAN, Dupree M, Carlson JA. Acquired vulvar lymphangioma mimicking genital warts. A case report and review of the literature. *J Cutan Pathol* 1999; 26 (3): 150–4.
14. Papalas JA, Robboy SJ, Burchette JL et al. Acquired vulvar lymphangioma circumscriptum: a comparison of 12 cases with Crohn's associated lesions or radiation therapy induced tumors. *J Cutan Pathol* 2010; 37 (9): 958–65.
15. Vignes S, Arrault M, Trévidic P. Surgical resection of vulva lymphoedema circumscriptum. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63: 1883–5.
16. Sasaki R, Negishi K, Akita Y et al. Successful treatment of congenital lymphangioma circumscriptum of the vulva with CO₂ and long-pulsed Nd:YAG lasers. *Case Rep Dermal* 2014; 6: 1–4.
17. Valente K, Montgomery K, Schultenover S, Desouki MM. Acquired vulvar lymphangioma circumscriptum after cervical cancer treatment: Case report. *Gynecol Oncol Rep* 2016; 16: 31–3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Грекова Юлия Николаевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. сифилидологии и инфекций, передаваемых половым путем, ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии». E-mail: kjn@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7345-3068

Yulia N. Grekova – D. Sci. (Med.), Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology. E-mail: kjn@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7345-3068

Зильберберг Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. по научной работе, ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии». E-mail: zilberberg@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7407-7575
Natalya V. Zilberberg – D. Sci. (Med.), Prof., Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology. E-mail: zilberberg@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7407-7575

Торопова Нина Петровна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. научно-образовательного отд., ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии»
Nina P. Toropova – D. Sci. (Med.), Prof., Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology

Поступила в редакцию / Received: 07.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised: 20.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 12.01.2023



Определение риска осложнений беременности и родов у женщин с исходно нормальной массой тела в зависимости от прибавки массы в процессе гестационного периода

Т.Ю. Пестрикова✉, Т.П. Князева, Е.А. Юрасова

ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия
✉typ50@rambler.ru

Аннотация

Цель. Изучить результаты течения и исходы беременности у женщин в зависимости от прибавки массы тела и определить риск осложнений гестационного периода.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки нами было проведено ретроспективное исследование результатов исходов беременности и родов у 1080 женщин с исходно нормальной массой тела. Исходный индекс массы тела у беременных группы обследования находился в параметрах 18,5–24,9. В зависимости от рекомендуемой (11,5–16,0 кг) прибавки массы тела беременные были распределены нами на 3 подгруппы: ОГ; ГС1; ГС2. В ОГ (363 чел.) были включены беременные женщины, общая прибавка массы тела у которых за всю беременность соответствовала рекомендуемым параметрам прибавки (11,5–16,0 кг). В ГС1 (543 чел.) вошли беременные женщины, общая прибавка массы тела у которых была ниже референсных значений (11,5 кг). В ГС2 (174 чел.) были включены женщины, у которых прибавка массы тела за беременность превышала референсные значения (16,0 кг).

Результаты. При избытке рекомендуемой прибавки массы тела у женщин, у которых показатель относительного риска был более 2, выявлено в 3,5 раза больше параметров, чем у женщин с дефицитом прибавки массы тела. К ним относятся железодефицитная анемия (8,57); гестационная артериальная гипертензия (2,59); вызванные беременностью отеки (3,2); патологии мочевыделительной системы воспалительного генеза (3,4); задержка роста плода (2,63); рождение младенцев с массой тела от 2000 до 2499 г (2,76) и массой тела 4500–4999 г (2,77).

Заключение. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что избыток прибавки массы тела во время беременности, даже на фоне исходной нормальной массы тела, является фактором риска, оказывающим негативное влияние на состояние женщин и младенцев, в большей степени, чем дефицит прибавки массы тела. Тем не менее необходимо отметить, что в настоящее время существует определенная тенденция к увеличению количества беременных женщин с дефицитом прибавки массы тела, что также несет определенные риски для их здоровья, хотя и в меньшей степени, чем избыток прибавки массы тела.

Ключевые слова: беременность, прибавка массы тела, осложнения беременности и родов, масса плода.

Для цитирования: Пестрикова Т.Ю., Князева Т.П., Юрасова Е.А. Определение риска осложнений беременности и родов у женщин с исходно нормальной массой тела в зависимости от прибавки массы в процессе гестационного периода. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 64–69. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00193

Determining the risk of pregnancy and childbirth complications in women with initially normal body weight depending on weight gain during the gestational period

Tatyana Yu. Pestrikova✉, Tatyana P. Knyazeva, Elena A. Yurasova

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia
✉typ50@rambler.ru

Annotation

Aim. To study the results of the course and outcomes of pregnancy in women depending on weight gain and to determine the risk of complications of the gestational period. Using the continuous sampling method, we conducted a retrospective study of the outcomes of pregnancy and childbirth in 1080 women with initially normal body weight. The initial body mass index in pregnant women of the survey group was in the parameters of 18.5–24.9. Depending on the recommended (11.5–16.0 kg) weight gain, pregnant women were divided by us into 3 subgroups: MG; GS1; GS2. The MG (363 people) included pregnant women whose total body weight gain during the entire pregnancy corresponded to the recommended weight gain parameters (11.5–16.0 kg). GS1 (543 people) included pregnant women whose total body weight gain was below the reference values (11.5 kg). GS2 (174 people) included women whose weight gain during pregnancy exceeded the reference values (16.0 kg). was carried out using the polymerase chain reaction method (Kvant-21 test).

Results. With an excess of the recommended weight gain in women, parameters in which the relative risk index was more than 2 were found to be 3.5 times more than in women with a deficiency in body weight gain. These include iron deficiency anemia (8.57); gestational arterial hypertension (2.59); pregnancy-induced edema (3.2); pathology of the urinary system of inflammatory origin (3.4); ZRP (2.63); the birth of infants with a body weight of 2000 to 2499 g (2.76) and a body weight of 4500–4999g (2.77).

Conclusion. Our results suggest that excess weight gain during pregnancy, even against the background of normal initial body weight, is a risk factor that has a negative impact on the condition of women and infants, to a greater extent than lack of weight gain. However, it should be noted that at present there is a certain trend towards an increase in the number of pregnant women with a lack of weight gain, which also carries certain risks for their health, although to a lesser extent than excess weight gain.

Keywords: pregnancy, weight gain, complications of pregnancy and childbirth, fetal weight.

For citation: Pestrikova T.Yu., Knyazeva T.P., Yurasova E.A. Determining the risk of pregnancy and childbirth complications in women with initially normal body weight depending on weight gain during the gestational period. *Clinical review for general practice*. 2023; 4 (1): 64–69. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00193

Постепенное увеличение массы тела женщины является характерным для физиологического течения беременности. Основной вклад в гестационный прирост массы тела вносят фетоплацентарный комплекс, растущие матка и молочные железы, накопление вне- и внутриклеточной жидкости, а также жировые отложения. Кроме того, прирост веса в период беременности обусловлен накоплением всех основных компонентов метаболических процессов: вода, белки, жиры, минеральные вещества, которые депонируются в фетоплацентарном комплексе (30–35%), а также в молочных железах, кровяном русле, интерстициальном пространстве и в жировой ткани [1–4]. Избыточное увеличение массы тела во время беременности связано с множеством осложнений гестационного периода, родов, а также состояния плода и новорожденного [5–7].

В ряде исследований отражаются негативные влияния как чрезмерной, так и недостаточной прибавки массы тела в период беременности на последующее здоровье матери и ребенка, которые определяют необходимость разработки рекомендаций, направленных на ограничение избыточного гестационного набора массы, а также его дефицита [8, 9].

Цель – изучить результаты течения и исходы беременности у женщин в зависимости от прибавки массы тела и определить риск осложнений гестационного периода.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки нами проведено ретроспективное исследование результатов исходов беременности и родов у 1080 женщин с исходно нормальной массой тела. Исходный индекс массы тела (ИМТ) у беременных группы обследования (ГО) находился в параметрах 18,5–24,9. В зависимости от рекомендуемой (11,5–16,0 кг) прибавки массы тела (ПМТ) [10] беременные были распределены нами на 3 подгруппы: ОГ; ГС1; ГС2. В подгруппу ОГ (363 чел.) включены беременные женщины, общая ПМТ у которых за всю беременность соответствовала рекомендуемым параметрам прибавки (11,5–16,0 кг). В ГС1 (543 чел.) вошли беременные женщины, общая ПМТ у которых была ниже референсных значений (11,5 кг). В подгруппу ГС2 (174 чел.) включены женщины, у которых ПМТ за беременность превышала референсные значения (16,0 кг).

В зависимости от ПМТ в каждой подгруппе был проведен анализ течения беременности и родов по 33 параметрам.

Для оценки степени влияния ПМТ на течение гестационного периода и родов определяли относительный риск (ОР) – отношение частоты наблюдаемого исхода у лиц, подвергавшихся и не подвергавшихся воздействию факторов риска.

Производился расчет относительных показателей (Р) и их ошибок (m). Различия количественных показате-

лей в сравниваемых группах определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Расчет производился с использованием пакета прикладных программ MS Office 2017 и Statistica 10.0. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенный анализ показал, что удельный вес женщин ОГ, от общего количества ГО составил 33,61%; в ГС1 – 50,28%; в ГС2 – 16,11%.

В ГО статистически значимо было больше ($p < 0,001$) женщин с ПМТ ниже референсных значений (ГС1).

Характеристика возрастных данных женщин ГО показала, что в каждой группе преобладали пациентки раннего репродуктивного периода (ОГ – $p < 0,001$; ГС1 – $p < 0,001$; ГС2 – $p < 0,001$).

Анализ течения беременности и родов у женщин ГО представлен в табл. 1. Как следует из данных табл. 1, угроза прерывания беременности в сроке 22–36 нед и истмико-цервикальная недостаточность были статистически значимо ниже в ГС1 ($p < 0,05$; $p < 0,01$), чем в ОГ. Гипотония преобладала у пациенток ГС1 по сравнению с ОГ ($p < 0,05$) и ГС2 ($p < 0,001$). Наличие железодефицитной анемии ($p < 0,01$); фетоплацентарной недостаточности (ФПН) статистически значимо преобладало в ГС1 ($p < 0,001$) по сравнению с ОГ.

Наибольшее количество пациенток с угрозой прерывания беременности зафиксировано в ГС2, особенно это касалось срока гестации 11–21 нед ($p < 0,001$). Частота рвоты у беременных ГС2 была ниже, чем в ОГ ($p < 0,001$) и ГС1 ($p < 0,001$). Выше в ГС2, чем в ОГ и ГС1, были частота анемии ($p < 0,001$; $p < 0,001$), гестационной артериальной гипертензии ($p < 0,001$; $p < 0,001$), артериальная гипотония ($p < 0,05$). Патология мочевыделительной системы воспалительного генеза ($p < 0,001$) и патологии ЛОР-органов ($p < 0,05$) встречалась у пациенток ГС2 чаще, чем в ОГ. Вызванные беременностью отеки ($p < 0,001$), ФПН ($p < 0,01$) и задержка роста плода – ЗРП ($p < 0,01$) также преобладали в ГС2 по сравнению с ОГ (см. табл. 1).

Статистически значимой разницы в развитии преэклампсии (ПЭ), частоте многоплодной беременности, случаев вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), тазового предлежания в ГО, в зависимости от прибавки массы тела, не было зафиксировано (см. табл. 1). Тем не менее следует отметить, что ПЭ тяжелой степени была только в ГС2.

Исходы беременности и родов у женщин ГО в зависимости от ПМТ представлены в табл. 2. Как следует из данных табл. 2, в ГС1 по сравнению с ОГ и ГС2 преобладали ($p < 0,05$; $p < 0,05$) преждевременные роды (ПР). В структуре осложнений родового процесса в ГС1 преобладали аномалии родовой деятельности ($p < 0,05$) и послеродовые кровотечения ($p < 0,05$). Наличие младенцев с массой тела при рождении менее 1499 г

Таблица 1. Особенности течения беременности у женщин ГО в зависимости от прибавки массы тела (n=1080)
 Table 1. Features of pregnancy course in the SS women depending on weight gain (n=1080)

Параметры	ОГ (n=363)		ГС1 (n=543)		ГС2 (n=174)	
	абс.	P±m%	абс.	P±m%	абс.	P±m%
1. Угроза прерывания беременности	198	54,54±2,61	261	48,07±2,14	99	56,90±3,75*
– до 10 нед	105	28,93±2,38	144	26,52±1,89	21	12,07±2,45***
– 11–21-я неделя	48	13,22±1,78	72	13,26±1,46	54	31,03±3,71***
– 22–36 нед	45	12,40±1,73	45	8,29±1,18*	24	13,79±2,61
– ИЦН	36	9,92±1,57	24	4,42±0,88**	15	8,62±2,13
2. Рвота беременных	99	27,27±2,34	120	22,10±1,78	15	8,62±2,13***
– легкая	90	24,79±2,27	111	20,44±1,73	15	8,62±2,13***
– средней степени	6	1,65±0,67	9	1,66±0,55	0	0 (0±2,25)
– тяжелая	3	0,83±0,48	0	0±0,73	0	0 (0±2,25)
3. Железодефицитная анемия (степень)	222	61,16±2,54	384	70,72±1,95**	162	93,10±1,92***
– легкая	213	58,68±2,58	372	68,51±1,99**	162	93,10±1,92***
– средняя	6	1,65±0,67	12	2,21±0,63	0	0±2,25
– тяжелая	3	0,83±0,48	0	0±0,73	0	0±2,25
4. Гестационная артериальная гипертензия	27	7,44±1,38	36	6,63±1,07	30	17,24±2,86***
5. Гестационный сахарный диабет	12	3,31±0,94	18	3,31±0,77	9	5,17±1,68
6. Артериальная гипотония	48	13,22±1,78	99	18,23±1,66*	12	6,90±1,92*
7. Патология мочевыделительной системы воспалительного генеза	51	14,05±1,82	72	13,26±1,46	9	5,17±1,68***
8. Патология ЛОР-органов	33	9,09±1,51	57	10,50±1,32	9	5,17±1,68*
9. ПЭ	6	1,65±0,67	3	0,55±0,32	3	1,72±0,99
– ПЭ средней степени	6	1,65±0,67	3	0,55±0,32	0	0 (0±2,25)
– ПЭ тяжелой степени	0	0±1,09	0	0±0,73	3	1,72±0,99
10. Эклампсия	0	0±1,09	0	0±0,73	0	0 (0±2,25)
11. Вызванные беременностью отеки	48	13,22±1,78	72	13,26±1,46	57	32,76±3,56***
12. ФПН	78	21,49±2,16	177	32,60±2,01***	57	32,76±3,56**
– компенсированная	78	21,49±2,16	171	31,50±1,99***	54	31,03±3,51**
– декомпенсированная	0	0±1,09	6	1,10±0,45	3	1,72±0,99
13. Гипоксия плода	27	7,44±1,38	45	8,29±1,18	10	5,75±1,74
14. ЗРП	18	4,96±1,14	33	6,08±1,02	21	12,07±2,47**
15. Многоплодная беременность	6	1,65±0,67	9	1,66±0,55	3	1,72±0,99
16. ВРТ	6	1,65±0,67	9	1,66±0,55	0±2,25	0±2,25
17. Тазовые предлежания	27	7,44±1,38	57	10,50±1,32	15	8,62±2,13

Примечание. Степень достоверности: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.
 Note. Significance level: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001.

(p<0,05), в категории 1500–2499 г (p<0,001) и 4500–4999 г (p<0,05) было выше в ГС1, чем в ОГ. В ГС1 мальчиков родилось больше, чем девочек, по сравнению с аналогичными данными ОГ (p<0,05).

В ГС2 (см. табл. 2) по сравнению с ОГ преобладали патологические роды (p<0,001) и операции кесарева сечения (p<0,05). Масса детей при рождении в категории до

2499 г (p<0,05) была выше в ГС2, чем в ОГ. В ГС2 так же, как и в ГС1, мальчиков родилось больше, чем девочек, по сравнению с аналогичными данными ОГ (p<0,001).

Предлежание плаценты и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) были только в ОГ. Случаев мертворождаемости и ран-

Таблица 2. Исходы беременности и родов у женщин ГО в зависимости от прибавки массы тела (n=1080)
 Table 2. Pregnancy and childbirth outcomes in the SS women depending on weight gain (n=1080)

Параметр	ОГ (n=363)		ГС1 (n=543)		ГС2 (n=174)	
	абс.	P±m%	абс.	P±m%	абс.	P±m%
1. ПР	24	6,61±1,30	60	11,05±1,35*	12	6,90±1,92
– 22–27 нед	3	0,83±0,48	0	0±0,73	0	0±2,24
– 28–30 нед	3	0,83±0,48	0	0±0,73	0	0±2,24
– 31–33 нед	6	1,65±0,67	24	4,42±0,88	6	3,45±1,38
– 34–36 нед	12	3,31±0,94	36	6,63±1,07	6	3,45±1,38
2. Срочные роды (37–41-я неделя)	339	93,39±1,30	483	88,95±1,35	162	93,10±1,92
3. Патологические роды	99	27,27±2,34	177	32,60±2,01	75	43,10±3,75***
4. ОКС	90	24,79±1,57	144	26,52±6,06	57	32,76±3,56*
5. Послеродовые кровотечения	25	6,89±1,33	60	11,05±1,35*	12	6,90±1,92
6. Аномалии родовой деятельности	33	9,09±1,51	72	13,26±1,46*	12	6,90±1,92
7. ПОНРП	3	0,83±0,48	0	0±0,73	0	0±2,24
8. Предлежание плаценты	3	0,83±0,48	0	0±0,73	0	0±2,24
9. Клинически узкий таз	25	6,89±1,33	45	8,29±1,18	15	8,62±2,13
10. Дистресс плода в родах	33	9,09±1,51	57	10,50±1,32	15	8,62±2,13
11. Рубец на матке	27	7,44±1,38	36	6,63±1,07	9	5,17±1,68
12. Масса тела новорожденных	369	100±1,07	552	100,0±0,72	177	100,0±2,24
– до 1000 г	3	0,81±0,47	0	0±0,72	0	0±2,21
– от 1001 до 1499 г	3	0,81±0,47	0	0±0,72	0	0±2,21
– от 1500 до 1999 г	7	1,90±0,71	24	4,35±0,88*	3	1,69±0,97
– от 2000 до 2499 г	12	3,25±0,93	45	8,15±1,18***	15	8,47±2,10*
– от 2500 до 2999 г	63	17,36±1,96	45	8,15±1,18	25	14,12±2,62
– от 3000 до 3999 г	229	62,06±2,53	336	60,87±2,08	101	57,06±3,72
– от 4000 до 4499 г	45	12,20±1,69	78	14,13±1,48	24	13,56±2,57
– 4500–4999 г	7	1,90±0,71	24	4,35±0,88*	9	5,08±1,65
– свыше 5000 г	0	0±1,07	0	0±0,72	0	0±2,21
13. Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте	369	100±1,07	552	100,0±0,72	177	100,0±2,24
– 7–10 баллов	359	97,29±0,85	544	98,55±0,51	168	94,92±1,65
– 4–6 баллов	7	1,90±0,71	7	1,27±0,48	6	3,39±1,36
– 1–3 балла	3	0,81±0,47	1	0,18±0,18	3	1,69±0,97
14. Мертворождаемость	0	0±1,07	0	0±0,72	0	0±2,21
15. РНС	0	0±1,07	0	0±0,72	0	0±2,21
16. Пол ребенка						
– мужской	165	44,72±2,59	291	52,72±2,12*	108	61,02±3,66***
– женский	204	55,28±2,59	261	47,28±2,12	69	38,98±3,66

Примечание. Степень достоверности: *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.
 Note. Significance level: *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001.

ней неонатальной смертности (РНС) в ГО не зафиксировано (см. табл. 2).

Из всех изучаемых нами факторов мы получили данные, свидетельствующие о том, что ОР в ГС1 по сравнению с ОГ имел место: при развитии артериальной гипотонии (1,46), ФПН (1,77), железодефицитной анемии (1,76), ПР (1,75), послеродовых кровотечениях (1,68), аномалиях родовой деятельности (1,53), рождении младенцев с массой тела менее 2499,0 г (2,64), массой тела

4500–4999 г (2,35). Относительный шанс родить младенцев мужского пола составил 1,39.

Аналогичное исследование в ГС2 показало, что наличие ОР выше 1,0 было при угрозе прерывания беременности (1,1); железодефицитной анемии (8,57); гестационной артериальной гипертензии (2,59); гестационном сахарном диабете (1,6); вызванных беременностью отеков (3,2); патологии мочевыделительной системы воспалительного генеза (3,4); ФПН (1,78); ЗРП (2,63);

ОКС (1,48). Относительный шанс (ОР) рождения младенцев с массой тела от 2000 до 2499 г и массой тела 4500–4999 составил 2,76 и 2,77 соответственно. Относительный шанс родить младенцев мужского пола в ГС2 был 1,94.

Обсуждение

Основное влияние на акушерские и перинатальные исходы оказывает прибавка массы тела во время беременности, а не ИМТ до беременности [11, 12].

Полученные нами данные показали, что среди когорты женщин (n=1080), имеющих нормальные исходные параметры массы тела до беременности, преобладали пациентки (50,28%), у которых ПМТ за весь гестационный период была ниже рекомендуемых референсных значений ($p < 0,001$), а беременные с избыточной ПМТ составили 16,11%.

По данным ряда исследователей, напротив, недостаточное увеличение массы было установлено лишь в 8% случаев, а частота чрезмерной гестационной прибавки массы тела в этой группе составляла 28% [8].

Определение ОР по ряду осложнений гестационного периода и родов свидетельствовало о том, что на фоне дефицита ПМТ было выявлено 8 параметров (артериальная гипотония, ФПН, железодефицитная анемия, ПР, послеродовые кровотечения, аномалии родовой деятельности, рождение младенцев с массой тела менее 2499 г и массой тела 4500–4999 г), превышающих аналогичные показатели у женщин с рекомендуемой ПМТ. В случаях с избыточной ПМТ таких осложнений определено также 8 (угроза прерывания беременности в 11–21-ю неделю, ФПН, ЗРП, железодефицитная анемия, гестационная артериальная гипертензия, вызванные беременностью отеки, ОКС, рождение младенцев с массой тела менее 2499 г), но коэффициент ОР, превышающий 2, встречался чаще в ГС2.

Так, в группе с дефицитом ПМТ показатель ОР более 2 был получен только при рождении младенцев с массой тела менее 2499 г (2,64) и массой тела 4500–4999 г (2,35).

При избытке ПМТ во время беременности у женщин параметров, у которых показатель ОР был более 2, выявлено в 3,5 раза больше, чем у женщин с дефицитом ПМТ. К ним относятся железодефицитная анемия

(8,57); гестационная артериальная гипертензия (2,59); вызванные беременностью отеки (3,2); патологии мочевыделительной системы воспалительного генеза (3,4); ЗРП (2,63); рождение младенцев с массой тела от 2000 до 2499 г (2,76) и массой тела 4500–4999 г (2,77).

Увеличение массы тела во время беременности имеет не только эстетическое, но и медицинское значение. Скорость метаболизма жировой ткани регулируется генетическими факторами и особенностями пищевого поведения. Вероятно, те же механизмы контролируют во время беременности прибавку массы тела и ее сохранение после родов. В течение I и II триместров беременности прогестерон контролирует аккумуляцию жировой ткани, а в III триместре отвечает за мобилизацию накопленного в депо жира. Возможно, вклад в накопление лишней массы тела вносит лептин, который у беременных секретируется не только жировой тканью, но и плацентой [13–15].

Заключение

Изучение показателей по 33 параметрам, характеризующих осложнения беременности и ее исходов, позволило нам выявить их зависимость от ПМТ за гестационный период.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что избыток ПМТ во время беременности, даже на фоне исходной нормальной массы тела, является фактором риска, оказывающим негативное влияние на состояние женщин и младенцев в большей степени, чем дефицит ПМТ. Тем не менее необходимо отметить, что в настоящее время существует определенная тенденция к увеличению количества беременных женщин с дефицитом ПМТ, что также несет определенные риски для их здоровья, хотя и в меньшей степени, чем избыток ПМТ.

Вклад авторов. Т.Ю. Пестрикова – концепция и дизайн исследования, написание текста; Т.П. Князева, Е.А. Юрасова – сбор материала, обработка материала.

Contribution of authors. T.Yu. Pestrikova – concept and design of the study, writing the text; T.P. Knyazeva, E.A. Yurasova – material collection, material processing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was done without sponsorship.

Литература / References

1. Акушерство: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. (Национальные руководства). [Obstetrics: national leadership. Ed. G.M. Savelyeva, G.T. Sukhikh, V.N. Serov, V.E. Radzinsky. 2nd ed., revised. and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2018. (National guides). (in Russian).]
2. Schumann N, Brisden H, Lobstein T. A review of national health policies and professional guidelines on maternal obesity and weight gain in pregnancy. *Clinical Obesity* 2014; 4 (4): 197–208. DOI: 10.1111/cob.1206
3. Heslehurst N. Identifying groups of "at risk" women, associated health inequalities and the impact of maternal obesity on NHS maternity services. *Proc Nutr Soc* 2011; 70 (4): 439–49. DOI: 10.1017/S0029665111001625
4. Покусаева В.Н., Трошина Е.А., Никифоровская Е.Н., Вахрушина А.С. Роль жирового компонента в гестационном увеличении массы тела. *Ожирение и метаболизм*. 2013; 4 (37): 16–20. DOI: 10.14341/OMET2013416-20
5. Pokusaeva V.N., Troshina E.A., Nikiforovskaya E.N., Vakhrushina A.S. The role of the fat component in gestational weight gain. *Obesity and metabolism*. 2013; 4 (37): 16–20. DOI: 10.14341/OMET2013416-20 (in Russian).]
6. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation* 2010; 121 (23): 2557–64. DOI: 10.1161/circulationaha.109.906081
7. O'Reilly JR, Reynolds RM. The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring. *Clin Endocrinol* 2013; 78 (1): 9–16. DOI: 10.1111/cen.12055
8. Матаев С.И., Василькова Т.Н., Чабанова Н.Б., Полякова В.А. Значение ожирения в фетальном программировании хрониче-

- ских заболеваний. *Современные проблемы науки и образования*. 2017; 2: 73.
[Mataev S.I., Vasilkova T.N., Chabanova N.B., Polyakova V.A. Importance of obesity in fetal programming of chronic diseases. *Mod Problems Sci Educat* 2017; 2: 73 (in Russian).]
8. Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П. Гестацонная прибавка массы тела в зависимости от исходных антропометрических показателей. *Акушерство. Гинекология. Репродукция*. 2017; 11 (2): 40–3.
[Chabanova N.B., Vasilkova T.N., Shevlyukova T.P. Gestational weight gain depending on the initial anthropometric parameters. *Obstetrics. Gynecology. Reproduction*. 2017; 11 (2): 40–3 (in Russian).]
 9. Пестрикова Т.Ю., Князева Т.П. Особенности течения беременности и родов у женщин с дефицитом массы тела. *Российский Вестник акушера-гинеколога*. 2019; 19 (3): 63–70.
[Pestrikova T.Yu., Knyazeva T.P. Features of the course of pregnancy and childbirth in women with a lack of body weight. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist*. 2019; 19 (3): 63–70 (in Russian).]
 10. Нормальная беременность. *Клинические рекомендации*. 2020. [Normal pregnancy. *Clinical guidelines*. 2020 (in Russian).]
 11. Rong K, Yu K, Han X et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and postpartum weight retention: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr* 2015; 18 (12): 2172–82.
 12. American Academy of Pediatrics and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Guidelines for perinatal care*. 8th ed. Elk Grove Village, IL; Washington, DC; 2017.
 13. Богданова П.С., Давыдова Г.Н. Прибавка массы тела во время беременности. *Вестник репродуктивного здоровья*. 2008; 7: 52–8.
[Bogdanova P.S., Davydova G.N. Weight gain during pregnancy. *Bulletin of Reproductive Health*. 2008; 7: 52–8 (in Russian).]
 14. Stotland NE, Haas JS, Brawarsky P. Body Mass Index, Pro-vider Advise, and Target Gestational Weight Gain. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 105 (3): 633–8.
 15. Abrams B, Altman SL, Pickett Ke. Pregnancy and weight gain: still controversial. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (Suppl.): 1233S–41S.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пестрикова Татьяна Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ.
E-mail: typ50@rambler.ru; ORCID: 0000-0003-0219-340
Tatyana Yu. Pestrikova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: typ50@rambler.ru;
ORCID: 0000-0003-0219-340

Князева Татьяна Петровна – канд. мед. наук, доц. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ.
E-mail: k_t_2002@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3777-2699
Tatyana P. Knyazeva – Cand. Sci. (Med.), Far Eastern State Medical University. E-mail: k_t_2002@mail.ru;
ORCID: 0000-0003-3777-2699

Юрасова Елена Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДВГМУ.
E-mail: urasovaea@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7771-3549
Elena A. Yurasova – D. Sci. (Med.), Prof., Far Eastern State Medical University. E-mail: urasovaea@yandex.ru;
ORCID: 0000-0002-7771-3549

Поступила в редакцию / Received: 10.01.2023
Поступила после рецензирования / Revised: 21.01.2023
Принята к публикации / Accepted: 09.02.2023



Снижает ли витамин D риск тяжелых приступов астмы или улучшает ли контроль симптомов астмы?

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейновского систематического обзора «Витамин D для лечения астмы».

Оригинальная публикация: Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, Jolliffe D, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 2. Art. No.: CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub3. Accessed 06 February 2023.

Ключевые слова: астма, витамин D, симптомы, контроль, Кокрейновский систематический обзор.

Для цитирования: Снижает ли витамин D риск тяжелых приступов астмы или улучшает ли контроль симптомов астмы? Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 70–71. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00194

Does vitamin D reduce risk of severe asthma attacks or improve control of asthma symptoms?

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, Jolliffe D, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 2. Art. No.: CD011511. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub3. Accessed 06 February 2023.

Keywords: asthma, vitamin D, symptoms, control, Cochrane systematic review.

For citation: Does vitamin D reduce risk of severe asthma attacks or improve control of asthma symptoms? Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 70–71. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00194

Основные положения

- 1) В отличие от нашего предыдущего Кокрейновского обзора по этой теме, в этом обновленном обзоре не обнаружено, что витамин D обеспечивает защиту от тяжелых приступов астмы или улучшает контроль симптомов.
- 2) Необходимы дальнейшие клинические испытания у людей с частыми тяжелыми приступами астмы и у людей с очень низким исходным уровнем витамина D, а также для изучения способности кальцидиола (особой формы витамина D) оказывать защитное действие.

Почему мы решили, что витамин D может принести пользу пациентам с астмой?

Низкий уровень витамина D («солнечного витамина») в крови связан с повышенным риском тяжелых приступов астмы, определяемых как те, что требуют приема пероральных (системных) стероидных препаратов.

Наш предыдущий Кокрейновский обзор на эту тему в 2016 году показал, что витамин D снижает риск приступов астмы, однако споры продолжаются, и некоторые последующие исследования обнаружили, что витамин D не оказывает никакого эффекта. Поэтому мы провели обновленный метаанализ, чтобы включить в него данные новых исследований, завершенных с момента нашего последнего обзора.

Что мы хотели выяснить?

Мы хотели выяснить, способствует ли прием витамина D:

- снижению риска тяжелых приступов астмы;
- улучшению контроля симптомов астмы;

- развитию каких-либо отрицательных побочных эффектов.

Что мы сделали?

Мы провели поиск на предмет рандомизированных контролируемых испытаний, в которых оценивали влияние приема витамина D на риск тяжелых приступов астмы и контроль симптомов астмы. Мы сравнили и обобщили результаты этих исследований и оценили нашу уверенность в доказательствах, основываясь на таких факторах, как методы исследования.

Мы также проанализировали, были ли различия в эффектах от приема витамина D в зависимости от исходного уровня витамина D, дозы или формы принимаемых добавок, частоты приема добавок или возраста участников.

Что мы обнаружили?

В этот обзор мы включили данные 20 клинических испытаний, в которых приняли участие в общей сложности 2225 человек; девять из них были включены в предыдущий Кокрейновский обзор по этой теме, а 11 были опубликованы с тех пор. Из 20 исследований 15 представили данные о тяжелых приступах астмы. Испытания длились от трех до 40 месяцев, и во всех, кроме двух, исследовали конкретную форму витамина D, называемую холекальциферолом, или витамином D₃. Это наиболее распространенная форма таблетированного витамина D.

- У людей, получавших добавки с витамином D, риск тяжелых приступов астмы по сравнению с теми, кто получал плацебо (фиктивное лекарство), не был более низким.
- Прием витамина D не повлиял на показатели контроля астмы или дыхательного объема; он также не

повлиял на риск серьезных повреждающих побочных эффектов.

Каковы ограничения этих доказательств?

- Люди с тяжелой астмой и люди с очень низким уровнем витамина D до начала приема добавок были представлены слабо, поэтому мы не можем оценить, могут ли добавки витамина D помочь этим людям.
- Одно исследование, изучавшее влияние кальцидиола, альтернативной формы витамина D, показало протективный эффект. Необходимо дальнейшее изучение этой формы витамина D.

Насколько актуальны эти доказательства?

Этот обзор — обновление нашего предыдущего обзора. Эти доказательства актуальны по состоянию на сентябрь 2022 года.

Перевод: Ванжула Виктория.

Редактирование: Зиганшина Лилия Евгеньевна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь по адресу: cochraneurussia@gmail.com

Источник: Williamson A, Martineau AR, Sheikh A, Jolliffe D, Griffiths CJ. Vitamin D for the management of asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 2. Art. No.: CD011511. Version published: 6 February 2023. DOI: 10.1002/14651858.CD011511.pub3.

Ссылки:

https://www.cochrane.org/ru/CD011511/AIRWAYS_snizhaet-li-vitamin-d-risk-tyazhyolyh-pristupov-astmy-ili-uluchshaet-li-kontrol-simptomov-astmy

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011511.pub/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd

DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00195



Лечение, направленное на эрадикацию метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) в легких, у людей с муковисцидозом

Аннотация

Эта публикация является переводом на русский язык резюме на простом языке Кокрейнского систематического обзора «Вмешательства для эрадикации метициллин-резистентного золотистого стафилококка (MRSA) у людей с муковисцидозом».

Оригинальная публикация: Lo DKH, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 12. Art. No.: CD009650. DOI: 10.1002/14651858.CD009650.pub5. Accessed 13 December 2022.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, MRSA, муковисцидоз, Кокрейнский систематический обзор.

Для цитирования: Лечение, направленное на эрадикацию метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA) в легких, у людей с муковисцидозом. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 72–73. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00195

Treatments to clear the 'superbug' meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from the lungs of people with cystic fibrosis

Abstract

This publication is the Russian translation of the Plain Language Summary (PLS) of the Cochrane Systematic Review: Lo DKH, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 12. Art. No.: CD009650. DOI: 10.1002/14651858.CD009650.pub5. Accessed 13 December 2022.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, MRSA, diagnosis, cystic fibrosis, Cochrane systematic review.

For citation: Treatments to clear the 'superbug' meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from the lungs of people with cystic fibrosis. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 72–73. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00195

Вопрос обзора

Мы провели поиск доказательств влияния различных способов эрадикации метициллин-резистентного *Staphylococcus aureus* (MRSA), так называемой «супербактерии», у людей с муковисцидозом.

Актуальность

MRSA — это тип бактерий, устойчивых к некоторым типам антибиотиков (лекарств, которые убивают бактерии или подавляют их жизнедеятельность). Поскольку на MRSA трудно воздействовать, его иногда называют

«супербактерией». Особое беспокойство инфекция MRSA вызывает у людей с муковисцидозом, наследственным заболеванием, при котором происходит накопление густой слизи в легких. Людям с муковисцидозом очень трудно откашливать эту густую слизь, что делает ее идеальной средой для размножения бактерий, в том числе MRSA, и повышает вероятность инфекций органов грудной клетки у этих людей. Считают, что MRSA может нанести больший ущерб, чем другие бактерии, которые не устойчивы к антибиотикам. Мы хотели найти научные доказательства в отношении лучшего способа лечения инфекций MRSA, а также выяснить, приведет ли это лечение к улучшению жизни у людей с муковисцидозом. Это обновление ранее опубликованного обзора.

Дата поиска

Доказательства актуальны по состоянию на 31 января 2022 года.

Основные результаты

Мы нашли три исследования, в которых приняли участие 135 человек с муковисцидозом и диагностированной инфекцией MRSA.

В двух исследованиях (106 человек) сравнивали группу, получающую лечение, с группой, в которой проводили только наблюдение. В одном из этих исследований люди в группе активного лечения получали внутрь сульфаметоксазол + триметоприм в сочетании с рифампицином, а также дополнительную деконтаминационную терапию. Во втором испытании группа активного лечения получала два антибиотика перорально (ко-тримоксазол и рифампицин) и один в виде назального спрея (мупиноцин).

Результаты этих исследований показали, что эрадикация (уничтожение) MRSA в дыхательных путях у людей с муковисцидозом возможна. В обоих испытаниях у большей части тех, кто получал лечение, удалось добиться эрадикации MRSA. Однако у некоторых людей, не получавших лечения, также произошла эрадикация MRSA. Кроме того, через шесть месяцев после лечения число людей, у которых все еще сохранялся MRSA, не отличалось между группами. Мы не обнаружили различий между группами лечения в отношении качества жизни, частоты обострений (то есть вспышек заболевания), нежелательных или вредных эффектов лечения, колонизации носа MRSA, изменений функции легких

или массы тела. В исследованиях не сообщали о продолжительности времени до обнаружения следующего положительного результата MRSA у участников. В одном из исследований меньше людей, получавших лечение антибиотиками, были госпитализированы в первые 168 дней.

В третьем исследовании сравнивали группы лечения, которым давали либо ингаляционный антибиотик, либо ингаляционное плацебо (неактивное вещество). Участники обеих групп также получали одни и те же пероральные антибиотики. В этом исследовании не было различий между группами в частоте эрадикации MRSA. Не было различий между группами в отношении функции легких, качества жизни, нежелательных или вредных эффектов или назальной колонизации MRSA. В исследовании не сообщали об изменении массы тела или частоте обострений.

Было показано, что раннее лечение инфекций MRSA у людей с муковисцидозом возможно, но неясно, какие долгосрочные последствия будет иметь это лечение.

Основные ограничения доказательств

Наша уверенность в доказательствах, которые мы нашли по различным исходам, была незначительна или отсутствовала. Это было связано с потенциальными проблемами в дизайне исследования, когда люди знали, какое лечение получает каждый участник (участникам либо давали лекарства, либо только наблюдали за ними), а также с небольшим числом участников в каждом исследовании.

Перевод: Ихамбаева Айнур Ныгмановна.

Редактирование: Юдина Екатерина Викторовна. Координация проекта по переводу на русский язык: Cochrane Russia – Кокрейн Россия на базе Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (РМАНПО). По вопросам, связанным с этим переводом, пожалуйста, обращайтесь по адресу: cochrane.russia@gmail.com

Источник: Lo DKH, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 12. Art. No.: CD009650. Version published: 13 December 2022.

DOI: [10.1002/14651858.CD009650.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009650.pub5)

Ссылки:

https://www.cochrane.org/ru/CD009650/CF_lechenie-napravlennoe-na-eradikaciyu-meticillin-rezistentnogo-staphylococcus-aureus-mrsa-v-lyogkih-u
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009650.pub5/full/ru>

Опубликовано с разрешения правообладателя John Wiley & Sons, Ltd



Клиническая задача для самоконтроля. Подозрение на желудочное кровотечение

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. Подозрение на желудочное кровотечение. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (1): 75–76. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00196

Clinical case for self-monitoring. Suspected stomach hemorrhage

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. Suspected stomach hemorrhage. Clinical review for general practice. 2023; 4 (1): 75–76. DOI: 10.47407/kr2023.4.1.00196

Сорокалетняя женщина доставлена в стационар после «обморочного состояния» в магазине с подозрением на желудочное кровотечение.

По данным анамнеза, страдает язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки (последнее обострение 2 года назад). В течение нескольких лет отмечает носовые кровотечения, возникающие спонтанно или при незначительных механических воздействиях. В последние несколько месяцев кровотечения участились, в связи с чем однажды была госпитализирована в ЛОР-отделение.

Объединительно: состояние средней тяжести. Бледность кожных покровов и слизистых. На коже губ и языка участки расширенных капилляров (рис. 1). Частота дыхания – 20/мин. В легких дыхание везикулярное, без хрипов. Частота сердечных сокращений – 88 уд/мин, артериальное давление – 120/80 мм рт. ст. Тоны сердца ритмичные. Язык влажный с участками расширенных капилляров. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Пальпация по ходу толстого кишечника безболезненная. При ректальном исследовании на перчатке кал черного цвета.

Анализ крови: Hb – 80 г/л. Эритроциты – $3,5 \times 10^{12}$ /л. Лейкоциты – 8×10^9 /л, формула без особенностей. Тромбоциты – 450×10^9 /л. Ретикулоциты – 15%. В мазке – микроцитоз и гипохромия эритроцитов. Анализ кала на скрытую кровь положительный. Эзофагогастроскопия: рубцовая деформация луковицы двенадцатиперстной кишки. Осмотр ЛОР-врача: участки расширенных капилляров на слизистой носовых раковин. Терапевт, хирург, ЛОР-врач обсуждают тактику ведения

Внешний вид губ и языка.
External view of lips and tongue.



больной, в частности вопроса о причине анемии и показаниях к трансфузии эритроцитов.

Какое утверждение правильно?

А. Черный цвет кала на перчатке и положительная реакция на скрытую кровь свидетельствуют о кровотечении из желудочно-кишечного тракта.

Б. Клинико-гематологическая картина свидетельствует об острой кровопотере.

В. Для уточнения источника кровопотери требуется проведение колоноскопии.

Г. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия.

Д. Больной показаны трансфузии эритроцитов.

Верный ответ на с. 74.

Ответ на клиническую задачу «Подозрение на желудочное кровотечение»

Correct answer on clinical case "Suspected stomach hemorrhage"

Верный ответ: Г. Наследственная геморрагическая телеангиэктазия.

Обсуждение

Обморочное состояние больной с «язвенным анамнезом» позволяет обоснованно заподозрить желудочное кровотечение и госпитализировать больную. Выявленная анемия и наличие на перчатке черного кала, казалось бы, подтверждали данное предположение, в связи с чем была проведена эзофагогастроскопия, при которой признаков обострения язвенной болезни и кровотечения не обнаружено. Вместе с тем обращает внимание при выраженности анемии отсутствие гемодинамических нарушений, что не характерно для развития предполагавшейся вначале острой кровопотери. По данным исследования крови, анемия носит гипохромный характер (гипохромия эритроцитов, микроцитоз, низкий цветовой показатель), а количество ретикулоцитов находится в пределах нормы, что свидетельствует против острой, а скорее о наличии хронической кровопотери. Если учесть указания на частые носовые кровотечения и наличие на слизистых, в том числе и на слизистой носа, телеангиэктазий, то правомерно считать, что у больной имеется наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю–Ослера), осложненная гипохромной железодефицитной анемией. Вероятно, что при возникновении обильных носовых кровотечений часть крови попадает в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и может окрашивать кал в черный цвет, создавая впечатление кровопотери из желудка. Больной показано лечение препаратами железа внутрь с хорошей биодоступностью (Сорбифер Дурулес), эффективность которых по темпам прироста гемоглобина не уступает парентеральным препаратам железа. Показаний к гемотрансфузиям в данной ситуации нет.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Рандю–Ослера–Вебера – заболевание, наследующееся по аутосомно-доминантному типу и характеризующееся трансформацией мелких сосудов в множе-

ственные телеангиэктазии на коже, слизистых и серозных оболочках, артериовенозные шунты и аневризмы во внутренних органах, что проявляется кровоточивостью. Частота заболевания в популяции – от 1:3500 до 1:100 000.

В результате генетически обусловленного дефекта соединений и дегенерации эндотелия и соединительнотканых структур происходит дилатация капилляров, посткапиллярных венул с формированием телеангиэктазий, артериовенозных шунтов и аневризм. Указанные патологические процессы лежат в основе нарушений в тромбоцитарно-сосудистом звене гемостаза.

Наследственная геморрагическая телеангиэктазия нередко сочетается с другими наследственными аномалиями соединительнотканых структур (гипермобильность суставов, повышенная растяжимость кожи, пролапс митрального клапана). Основным симптомом заболевания являются частые, спонтанные, усиливающиеся с возрастом кровотечения из патологически измененных сосудов (преимущественно носовые, реже кровотечения из ЖКТ, мочевыводящих путей, кровоизлияния в мозг). При наличии артериовенозных шунтов в легких отмечаются кровохарканья, одышка с развитием гипоксемии, полицитемии, легочной гипертензии.

Диагноз наследственной геморрагической телеангиэктазии может быть установлен клинически на основании любых трех из нижеприведенных критериев:

- множественные телеангиэктазии на характерных участках (губы, ротовая полость, нос, ушные раковины);
- наличие телеангиэктазий в ЖКТ, респираторном тракте (с кровотечениями или без), артериовенозные шунты в легких, печени, головном мозге и позвоночнике;
- семейные случаи заболевания.

При наличии трех или четырех признаков диагноз считается как «определенный», при наличии двух признаков – как «возможный».

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.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Поступила в редакцию / Received: 11.01.2023

Поступила после рецензирования / Revised: 19.01.2023

Принята к публикации / Accepted: 02.02.2023

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 публиковать 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, места 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, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где они находятся.

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 составители. 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»: («In»), 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.