

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

Прогрессирующий фиброз легких
в период пандемии

Сахарный диабет 2-го типа
в молодом возрасте

Системная красная волчанка
и ВИЧ-инфекция

Гнойный пиелонефрит: особенности
лечения

Заболевания щитовидной железы
в пери- и постменопаузе

Актуальные публикации
в профильных зарубежных журналах



2021 / Том 2 / №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. (Moscow, Russia)

Sechenov First Moscow State Medical University of the

Ministry of Health of the Russian Federation

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» —

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» —

С.Ю. Шулгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

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

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

Учредитель: ИП Скоробогат Т.Л.

Издатель: ООО «ММА «МедиаМедика»

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

E-mail: media@con-med.ru

Адрес типографии:

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

Периодичность: 6 номера в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно.

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

Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

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

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

Все права защищены. 2021 г.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Обзор

Прогрессирующий фиброз легких в период
пандемии: оценка факторов риска
и современные подходы к лечению
Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев

6

PULMONOLOGY

Review

Progressive pulmonary fibrosis during a pandemic:
assessment of risk factors and modern approaches
to treatment
E.N. Popova, A.B. Ponomarev

6

Обзор

Новая высокодозная форма
амоксциллина/клавуланата в терапии острых
инфекций дыхательных путей
и лор-органов у детей
Э.Э. Локшина

12

Review

New high-dose amoxicillin with clavulanate in
therapy of acute respiratory and ENT infections
in children
E.E. Lokshina

12

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Клинический случай

Сахарный диабет 2-го типа в молодом возрасте.
Клинический случай из практики эндокринолога
Г.А. Батрак, М.В. Жабурина

18

ENDOCRINOLOGY

Clinical Case

Diabetes type 2 in young people. Clinical case from
the practice of endocrinologist
G.A. Batrak, M.V. Zhaburina

18

РЕВМАТОЛОГИЯ

Клинический случай

Системная красная волчанка
или волчаночноподобный синдром
при ВИЧ-инфекции: обзор клинических случаев
М.А. Громова

22

RHEUMATOLOGY

Clinical Case

Systemic lupus erythematosus
or lupus-like syndrome in patients
with HIV infection: clinical case review
M.A. Gromova

22

НЕВРОЛОГИЯ

Обзор

Астения и когнитивные нарушения на фоне
перенесенного COVID-19. Возможности
препарата Актовегин в их коррекции
Т.М. Остроумова, О.Д. Остроумова,
Е.Ю. Эбзеева, Н.А. Араблинский

28

NEUROLOGY

Review

Fatigue and cognitive impairment
in post-COVID-19 patients. Actovegin potential
in their management
T.M. Ostroumova, O.D. Ostroumova,
E.Yu. Ebzeeva, N.A. Arablinskiy

28

УРОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Изменения иммунитета и микроциркуляции
в почках на фоне лечения гнойного
пиелонефрита
Ю.Г. Чернова, А.И. Неймарк, И.Н. Тарасова,
Г.А. Нитиевская

36

UROLOGY

Original article

Kidney immune status and blood microcirculation
alterations under treatment of purulent
pyelonephritis
Yu.G. Chernova, A.I. Neimark, I.N. Tarasova,
G.A. Nitievskaya

36

ГИНЕКОЛОГИЯ

Обзор

Щитовидная железа у женщин в пери-
и постменопаузе: физиология и заболевания
С.О. Дубровина, Л.В. Киревнина

44

GYNECOLOGY

Review

Thyroid in women during peri-
and postmenopause: physiology and diseases
S.O. Dubrovina, L.V. Kirevnina

44

ОНКОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Изменение показателей заболеваемости
и смертности от рака молочной железы
в Московской области в 2015–2018 гг.
Е.В. Маркарова, Л.М. Когония, В.Л. Асташов

50

ONCOLOGY

Original article

The dynamics of the incidence of breast cancer
in the Moscow region (2011–2018)
E.V. Markarova., L.M. Kogoniya,
V.L. Astashov

50

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Обзор

Роль микроэлементов в здоровье
и благополучии человека
Е.В. Кульчавеня

58

CLINICAL PHARMACOLOGY

Review

Minerals contributing to human health
and well-being
E.V. Kulchavenia

58

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

Резюме актуальных статей

Актуальные статьи в профильных
зарубежных журналах

65

MED-LIBRARY

Abstract

Relevant articles published in the specialized
foreign journals

65

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФGAOY BO «Первый MГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Пиманов Сергей Иванович,
д-р мед. наук, проф., УО ВГМУ (Витебск, Беларусь)
Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
(Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

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

ГИНЕКОЛОГИЯ

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФGAOY BO 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, проф., ФГБУН «Центр теоретических проблем
физико-химической фармакологии» РАН (Москва, Россия)
Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФGAOY BO «Российский университет дружбы
народов» (Москва, Россия)
Хрянин Алексей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., Новосибирский государственный медицинский
университет МЗ РФ (Новосибирск, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Нур-Султан, Казахстан)
Сивокозов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФGAOY BO «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»,
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)
Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ НМИЦ кардиологии (Москва, Россия)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

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

Зырянов Сергей Кенсаринвич,
д-р мед. наук, проф., ФGAOY BO «Российский университет дружбы
народов» (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"» (Москва, Россия)
Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)
Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФGAOY BO «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)
Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Вязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ уха, горла, носа и речи»
(Санкт-Петербург, Россия)
Свиштушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Государственный научный центр социальной
и судебной психиатрии имени В.П. Сербского»
(Москва, Россия)
Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФGAOY BO «Российский университет дружбы народов»
(Москва, Россия)
Морозов Петр Викторович,
д-р мед. наук, проф., ФGAOY BO «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)
Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ГВКГ имени акад. Н.Н. Бурденко (Москва, Россия)
Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФGAOY BO «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)
Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Борисов Владимир Викторович
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)
Раснер Павел Ильич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
(Москва, Россия)

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky,

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

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Dmitry I. Trukhan,

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

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Sergei I. Pimanov,

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

Aleksei A. Samsonov,

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

GYNECOLOGY

Tatyana Yu. Pestrikova,

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

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

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

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

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

Irina M. Korsunskaya,

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

Olga B. Tamrazova,

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

Alexey A. Khryanin,

D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk State Medical University of the Ministry
of Health of the Russian Federation (Novosibirsk, Russia)

CARDIOLOGY

Yurii A. Karpov,

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

Olga D. Ostroumova,

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

Marat V. Ezhov,

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

Igor V. Sergienko,

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

CLINICAL INVESTIGATIONS

Kanat Batyrbekov,

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

Ilya V. Sivokozov,

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

ENDOCRINOLOGY

Tatiana Yu. Demidova,

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

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,

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

Sergei K. Zyryanov,

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

NEUROLOGY

Elena S. Akarachkova,

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

Marina V. Putilina,

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

Natalia V. Fedorova,

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

Maksim V. Zamergrad,

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

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

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

Valerii M. Svistushkin,

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

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

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

Vladimir E. Medvedev,

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

Petr V. Morozov,

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

Yury P. Sivolap,

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

PULMONOLOGY

Andrei A. Zaycev,

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

Elena N. Popova,

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

Aleksandr I. Sinopal'nikov,

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

UROLOGY

Vladimir V. Borisov

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

Pavel I. Rasner,

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

Прогрессирующий фиброз легких в период пандемии: оценка факторов риска и современные подходы к лечению

Е.Н. Попова, А.Б. Пономарев

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

Аннотация

Комплекс лекарственных средств, повышающих сопротивляемость организма к повреждающему воздействию вирусов во время пандемии, в долгосрочной перспективе станет важным инструментом не только снижения общей заболеваемости, но и улучшения прогноза заболевших за счет уменьшения остаточных фиброзных изменений в легких.

Ключевые слова: COVID-19, легочный фиброз, противовирусные препараты.

Для цитирования: Попова Е.Н., Пономарев А.Б. Прогрессирующий фиброз легких в период пандемии: оценка факторов риска и современные подходы к лечению. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 1: 6–11. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00026

Progressive pulmonary fibrosis during a pandemic: assessment of risk factors and modern approaches to treatment

Elena N. Popova, Andrei B. Ponomarev

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

Abstract

Complex of medicine that increases the body's resistance to the damaging effects of viruses during a pandemic in the long term will be an important tool not only to reduce the overall incidence of diseases, but also to improve the prognosis of those who have been ill due to the reduction of residual fibrotic changes in the lungs.

Key words: COVID-19, pulmonary fibrosis, antiviral agents.

For citation: Popova E.N., Ponomarev A.B. Progressive pulmonary fibrosis during a pandemic: assessment of risk factors and modern approaches to treatment. Clinical review for general practice. 2021; 1: 6–11. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00026

В вирусные инфекции остаются актуальной проблемой в современной клинической практике по причине распространенности в популяции и высокой частоты осложнений особенно в группах риска, выделяемых по возрасту и наличию сердечно-сосудистых заболеваний [1]. За период пандемии появляется все больше данных о факторах, негативно влияющих на тяжесть поражения легких при коронавирусной инфекции. По данным анализа летальных исходов, у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), вызванным SARS-CoV-2, смертность в целом достигает 60–70%. При этом выраженность респираторных симптомов, потребность в проведении мероприятий по респираторной поддержке увеличиваются среди лиц с избыточной массой тела, сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца [2].

Курение относится к одному из наиболее мощных индукторов повреждения легких, что облегчает проникновение вирусного материала в организм и усугубляет тяжесть остаточных изменений в легких в исходе ви-

русной инфекции [3]. Под действием табачного дыма увеличивается продукция хемотаксических факторов альвеолярными макрофагами, что стимулирует приток нейтрофилов в нижние отделы респираторного тракта, нарушает баланс эластаз-антиэластаз с последующим разрушением эластического каркаса легких. У курильщиков за счет ослабления иммунной системы почти вдвое увеличивается риск заражения туберкулезом, усугубляется контаминация условно-патогенной флорой. Известно, что курильщики в 5 раз чаще заболевают гриппом, чем некурящие. Аналогично инфекции, вызванные пневмококком, легионеллой и микоплазмой, у курильщиков наблюдаются в 3–5 раз чаще. Вне зависимости от состава вдыхаемого дыма – табак или электронные сигареты – усиливаются адгезивные свойства пневмококков и их колонизация посредством высвобождения фактора, активирующего тромбоциты, относящегося к медиаторам адгезии [4].

Особенности COVID-19 у курильщиков мало изучены. В одном из метаанализов сообщалось о повышенном

риске тяжелого заболевания (относительный риск – ОР 1,4, 95% доверительный интервал – ДИ 0,98–2,00) и необходимости искусственной вентиляции легких при коронавирусной инфекции для курильщиков. При этом не обнаружено взаимосвязи между актуальным курением и тяжестью заболевания. С другой стороны, исследование в Великобритании сообщает о повышенном риске смерти у курильщиков по сравнению с никогда не курившими – 1,25 (95% ДИ 1,12–1,40) [5].

Ожирение относится к патологии с доказанным отрицательным влиянием на исходы COVID-19. По данным Национального исследовательского центра (ICNARC) [2, 6] в Великобритании, показано, что из 196 пациентов с ожирением (большинство из которых составляли мужчины старше 60 лет) с индексом массы тела $>35 \text{ кг/м}^2$ большинству проводились реанимационные мероприятия, более чем половине требовалась респираторная поддержка уже на момент поступления в клинику. Сахарный диабет в совокупности с метаболическими нарушениями вызывает нарушения в системе врожденного и адаптивного иммунитета, более высокую восприимчивость больных к инфекциям. Установлено, что диабет, как и мужской пол, сердечно-сосудистые/цереброваскулярные болезни, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), злокачественные новообразования, хроническая болезнь почек, гепатит В и заболевания пищеварительной системы, достоверно связан с тяжестью коронавирусной инфекции (все $p < 0,05$), включая основные конечные точки: смерть, ОРДС, госпитализацию в отделение интенсивной терапии, инвазивную вентиляцию легких и острый коронарный синдром [7, 8].

При ХОБЛ повышенная восприимчивость к вирусам может быть связана с активацией рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), используемого SARS-CoV-2 для внедрения в слизистые оболочки хозяина. Установлено, что у курильщиков экспрессия генов в АПФ2 повышена, но по-прежнему остается открытым вопрос, влияет ли изменение частоты или доступности рецепторов АПФ2 на смертность при COVID-19 [9]. В некоторых работах появились неоднозначные выводы о потенциальной резистентности курильщиков, в том числе использующих электронные устройства для курения, к коронавирусу. Данные утверждения, как правило, не имеют достаточной доказательной базы. Кроме того, не вызывает сомнений, что табак в сочетании с вирусной инфекцией оказывает более выраженное негативное влияние на прогноз при коморбидных состояниях – гипертонии, диабете, ожирении, ХОБЛ [9, 10].

Хотя у большинства больных COVID-19 наблюдается в малосимптомной форме, но у 5–10% вирусная инфекция осложняется пневмонией, сопровождающейся острой дыхательной недостаточностью вследствие ОРДС. Особенностью ОРДС при SARS-CoV-2-инфекции является так называемый цитокиновый шторм, представленный избыточным накоплением различных провоспалительных медиаторов, в том числе интерлейкинов (ИЛ) –

ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, интерферона, фактора некроза опухолей. Критерии ранней диагностики синдрома выброса цитокинов не разработаны. Предполагать его следует при быстром ухудшении функции легких в сочетании с нарастающими концентрациями С-реактивного белка (СРБ) и ферритина, цитопенией (тромбоцитопенией и лимфопенией), коагулопатией (низкое число тромбоцитов и повышение фибриногена, повышенное содержание D-димера), признаками повреждения печени. Клинически у таких пациентов наблюдается быстрое прогрессирование изменений в легких в виде КТ-феномена «матового стекла», лихорадки, снижения сатурации, в том числе в виде эпизодов спонтанно возникающей гипоксии [11].

Быстрая потеря функций аэрогематического барьера, проявляющаяся снижением оксигенации крови, связана не только с острым повреждением аэрогематического барьера, но и нарастающим содружественно с воспалением процессами тромбообразования – тромботическая микроангиопатия, формирование гиалиновых мембран, фиброз (рис. 1). Остаточные фиброзные изменения в легких при COVID-19 могут быть обширными и, как следствие, снижают качество жизни по причине сохраняющейся дыхательной недостаточности. Состояния, связанные с «цитокиновым штормом», описаны при первичном и вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе, синдроме активации макрофагов. Подобные события в легких возможны как ответ на введение противоопухолевых препаратов [11, 12].

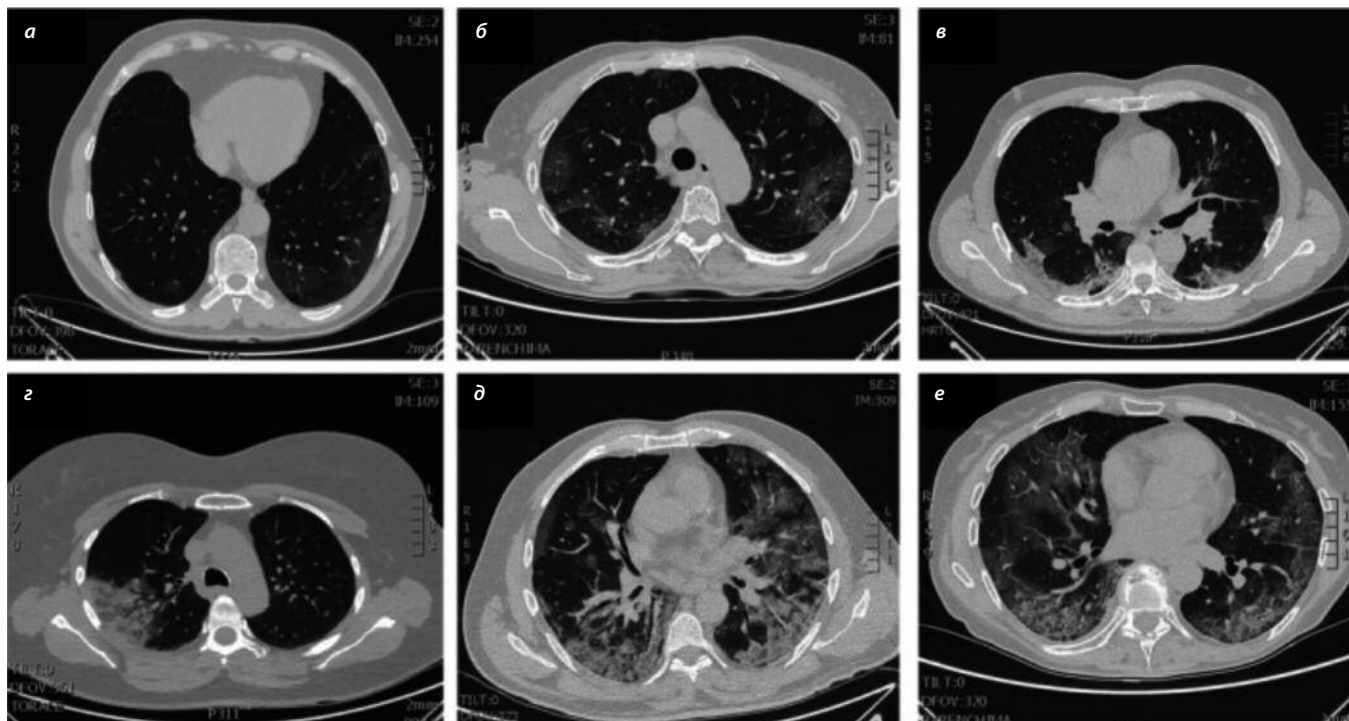
Легочный фиброз, инициируемый коронавирусной инфекцией, остается мало изученной проблемой. По аналогии с другими распространенными в популяции вирусами, например вирусом Эпштейна–Барр, ключевой мишенью при коронавирусной инфекции становится эпителий дыхательных путей. Генетический материал EBV при легочном фиброзе выявлялся в 2 раза чаще, чем в сохранной ткани легкого от больных, оперированных по поводу опухоли легкого. Показано в эксперименте, что под влиянием EBV эпителиальная клетка становится источником факторов, активирующих иммунопатологические реакции с участием макрофагов, фибробластов, Т-лимфоцитов, усиливаются воспалительные и фибропролиферативные процессы в стенке альвеол. Доказательством тому стало обнаружение отложений коллагена 1-го типа в участках альвеолярного эпителия, содержащего вирусные включения [13].

Особенностью патогенеза COVID-19 является лавинообразное накопление в интерстиции легких медиаторов, ассоциированных с тем или иным типом смерти клеток эпителия дыхательных путей. Наряду с некрозом, апоптозом, вирус инициирует реакции железо-зависимой смерти клетки, так называемым ферроптозом. Показано также, что ферроптоз инициируется у больных, контаминированных синегнойной палочкой, наблюдаемых в отделениях реанимации и интенсивной терапии [14].

Ключевым компьютернотомографическим эквивалентом повреждения интерстиция легких при корона-

Рис. 1. Типичные паттерны COVID-19 на КТ-изображениях: а, б – затенение в легких – симптом «матового стекла» с последующим их уплотнением с нарастанием плотности в периферических зонах легких; в – очаговое уплотнение; г – мультифокальное уплотнение; д, е – мультифокальное уплотнение с элементами «сотого легкого» (конечная стадия).

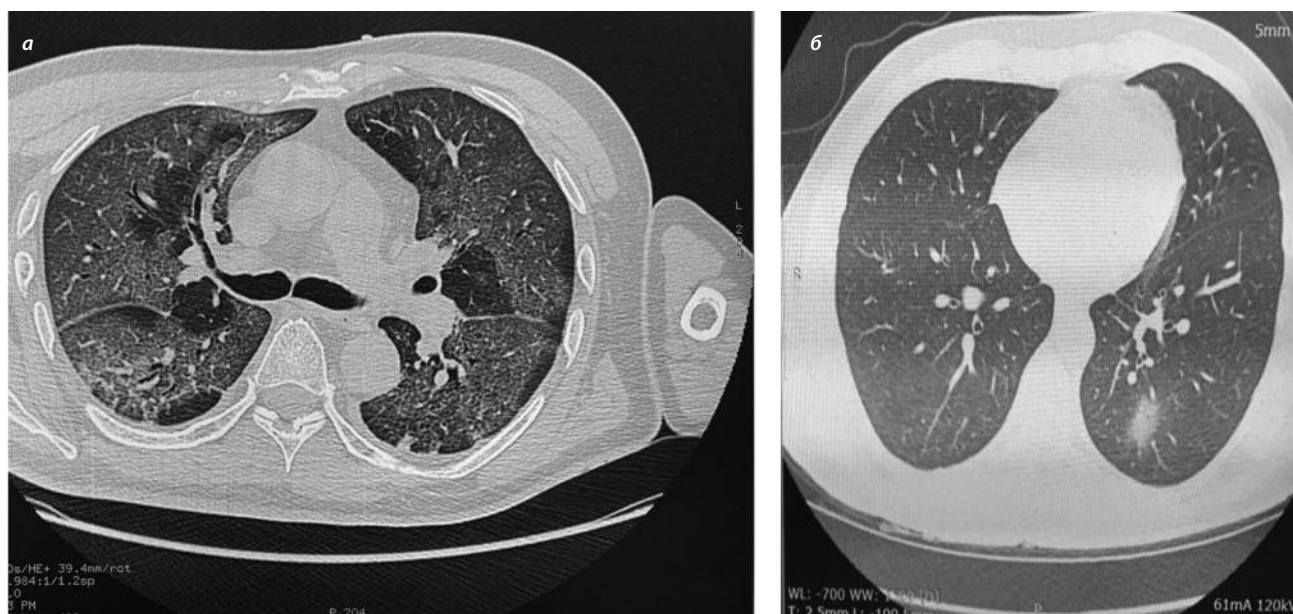
Fig. 1. Typical COVID-19 CT findings: a, b – shadow in lung – ground-glass opacification with subsequent consolidation and density increase in peripheral lung regions; c – focal consolidation; d – multifocal consolidation; e, f – multifocal consolidation with honeycombing (end stage).



Fu F, Lou J, Xi D et al. Chest computed tomography findings of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. Eur Radiol 2020; 30 (10): 5489–98. DOI: 10.1007/s00330-020-06920-8.

Рис. 2. КТ-изображение легких пациента с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции, критическое поражение легких, КТ-4 – а; участок матового стекла, КТ-1, легкое течение (диагноз подтвержден) – б.

Fig. 2. CT scan of lungs, patient with confirmed diagnosis of coronavirus infection, critical case, CT-4 – a; ground-glass opacity, CT-1, mild course (confirmed diagnosis) – b.



вирусной инфекции считается симптом «матового стекла» (рис. 1, 2). Данный феномен, в том числе в со-

четании с кистозной трансформацией в виде «сотого легкого», описан также при идиопатических интерсти-

Рис. 3. Варианты заболеваний легких с фиброзирующим фенотипом: а – саркоидоз; б – десквамативная интерстициальная пневмония; в – идиопатический легочный фиброз.

Fig. 3. Types of lung disease with a fibrosing phenotype: a – sarcoidosis; b – desquamative interstitial pneumonia; c – idiopathic pulmonary fibrosis.

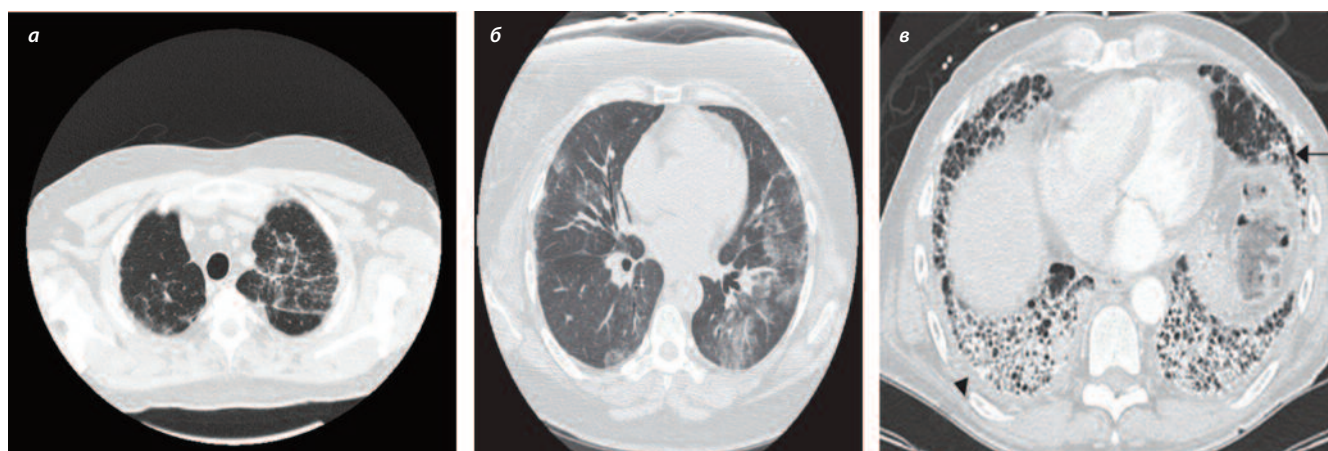
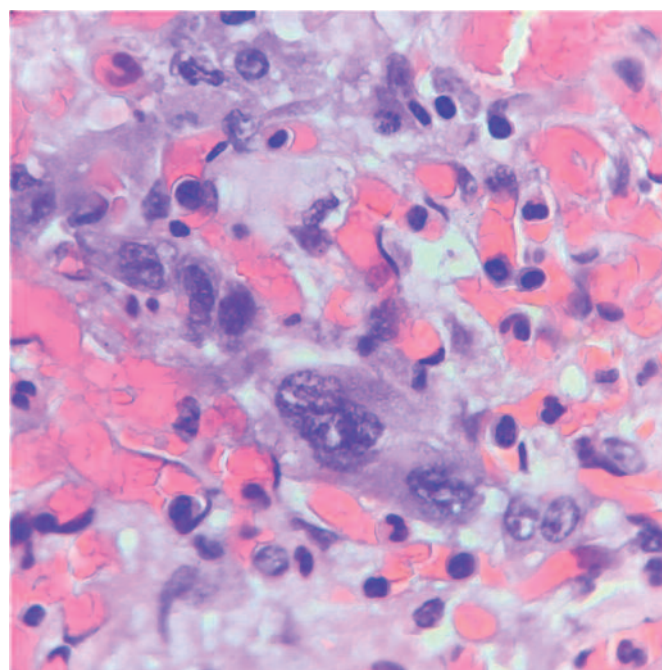
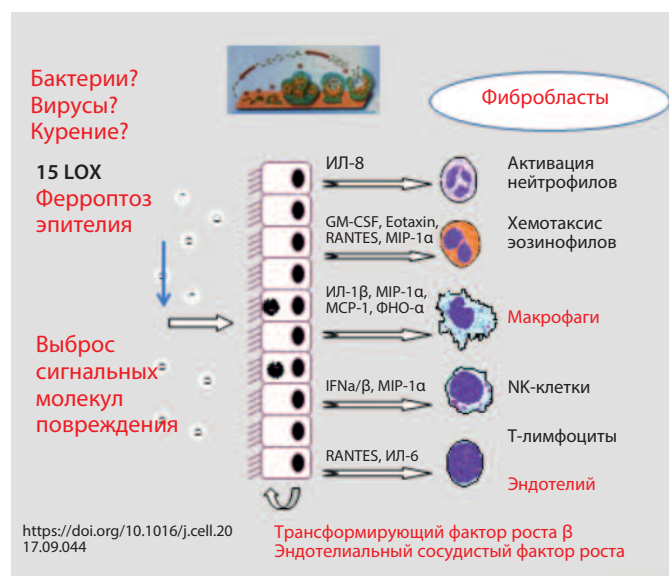


Рис. 4. Повреждение эпителия как запускающий механизм фиброза легких.

Fig. 4. Epithelial damage as a trigger for pulmonary fibrosis.

Рис. 5. Вирусная трансформация альвеолярного эпителия (крупные полиморфные клетки с уродливыми ядрами).

Fig. 5. Viral transformation of alveolar epithelial cells (enlarged polymorphic cells with ugly nuclei).



циальных пневмониях, поражении легких при ревматоидном артрите, гиперчувствительном пневмоните, саркоидозе (рис. 3) [15, 16]. У больных наблюдается плохо контролируемая дыхательная недостаточность, морфологически регистрируются изменения, воспроизводящие по некоторым признакам COVID-19 [17, 18]. Можно также предполагать, что описанные ранее варианты легочного фиброза, например идиопатический легочный фиброз, первоначально известный как болезнь Хаммана–Рича, вероятно имеет вирусную природу, где вирус или бактериальные агенты выступают триггерами реакций повреждения (рис. 4) эпителия дыхательных путей (рис. 5), сосудов легких. В результате аэрогематический барьер замещается фиброзной тканью, и как следствие развивается быстро прогрессирующая дыхательная недостаточность (см. рис. 5) [19].

Лечение коронавирусной инфекции по-прежнему не получило достаточной доказательности. Не вызывает сомнений, что воздействие на этиологический фактор при вирусной инфекции и применение в рамках профилактики и лечения противовирусных средств может улучшить исход за счет уменьшения выраженности фиброза легких как отдаленного исхода заболевания.

Противовирусные средства – лекарственные препараты, оказывающие специфическое угнетающее действие на патогенные вирусы. Во-первых, организм проявляет резистентность к вирусным агентам, которая может быть генетической, постинфекционной, поствакцинальной, а также вызванной действием противовирусных препаратов. Если организм имеет факторы

резистентности, вырабатываются интерфероны первого и третьего типов, устанавливается своеобразный санитарный барьер вокруг очага инфекции, и вирус не распространяется от первой зараженной клетки по всему организму. Вторым способом защиты организма от вирусной инфекции является механизм возникновения толерантности – частичная или полная утрата организмом способности вступать в иммунологическую реакцию со специфическим антигеном. При этом важен баланс факторов резистентности и толерантности в организме человека при ответе на вирусную инфекцию.

Некоторые противовирусные средства входят в состав комбинированных препаратов для устранения симптомов ОРЗ и «простуды». Так, в лечении ОРВИ и гриппа хорошо зарекомендовал себя препарат АнвиМакс, обладающий противовирусным, интерферогенным, жаропонижающим, анальгезирующим, антигистаминным и ангиопротекторным действием в сочетании с благоприятным профилем безопасности [20, 21]. Входящий в его состав римантадин представляет собой солянокислую соль α-метил-1-адамантил-метиламина и используется в настоящее время при лечении гриппа. Препарат оказывает угнетающее действие на вирус гриппа типа А: блокируя М2-каналы вируса гриппа А, римантадин нарушает его способность проникать в клетки и высвобождать рибонуклеопротеид, ингибируя тем самым важнейшую стадию репликации вирусов. При гриппе, вызванном вирусом В, препарат оказывает антитоксическое действие. Влияние римантадина на течение респираторной инфекции представлено не только реакциями прямой противовирусной активности в отношении вируса гриппа А и антиоксическим действием при гриппе В, но и способностью индуцировать выработку интерферонов альфа и гамма, необходимых для формирования иммунного ответа.

Входящий в состав препарата парацетамол обладает анальгезирующим и жаропонижающим действием, что благоприятно влияет на качество жизни больных с симптомами острого респираторного заболевания. Аскорбиновая кислота участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов, способствует

нормальной проницаемости капилляров, свертываемости крови, регенерации тканей, играет положительную роль в развитии иммунных реакций организма, восполняет дефицит витамина С, который может наблюдаться у пациента с ОРВИ [22].

Кальция глюконат как источник ионов кальция предотвращает развитие повышенной проницаемости и ломкости сосудов, обуславливающих геморрагические процессы при гриппе и ОРВИ, оказывает противоаллергическое действие.

Рутозид является ангиопротектором. Уменьшает проницаемость капилляров, отечность и воспаление, укрепляет сосудистую стенку, тормозит агрегацию и увеличивает степень деформации эритроцитов. Кроме того, согласно имеющимся экспериментальным данным, рутозид может способствовать торможению острого и хронического воспаления, в том числе в дыхательных путях [23, 24]. Рутозид также проявляет синергизм с аскорбиновой кислотой, усиливает ее активность [25].

Таким образом, в состав препарата АнвиМакс входит целый комплекс действующих веществ, позволяющий оказывать разнонаправленное действие при ОРВИ и гриппе: симптоматическое, этиотропное и патогенетическое.

Основные цели использования комбинированных противогриппозных препаратов в лечении острых респираторных инфекций состоят в уменьшении продолжительности симптомов интоксикации (головной боли, головокружения и слабости), лихорадки, проявлений катарального синдрома и, соответственно, в улучшении качества жизни пациентов.

Таким образом, применение препаратов, обладающих комплексными эффектами, повышающими резистентность организма к повреждающему действию вирусов в период пандемии, в долгосрочной перспективе станет важным инструментом не только для снижения заболеваемости в целом, но и улучшения прогноза у переболевших за счет уменьшения остаточных фиброзных изменений в легких.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 9 (утв. Минздравом России 26 октября 2020 г.). [Vremennyye metodicheskie rekomendatsii "Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)". Versiia 9 (utv. Minzdravom Rossii 26 oktiabria 2020 g.) (in Russian).]
2. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J et al. High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. *Obesity* 2020; 28 (7): 1195–9. DOI: 10.1002/oby.22831
3. Leung JM, Niiikura M, Tony Yang Ch W, Sin DD. COVID-19 and COPD. *Eur Respir J* 2020; 56 (2): 2002108. DOI: 10.1183/13993003.02108-2020
4. An Zyl-Smit RN, Richards G, Leone FT. Tobacco smoking and COVID-19 infection. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (7): 664–5. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30239-3. PMID: 32464099; PMCID: PMC7247798.
5. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. Active smoking and COVID-19: a double-edged sword. *Eur J Intern Med* 2020; 77: 123–4. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.04.060. PMID: 32439289; PMCID: PMC7252038.
6. Shi Y, Wang G, Cai XP, et al. An overview of COVID-19. *J Zhejiang Univ Sci B* 2020; 21 (5): 343–60. DOI: 10.1631/jzus.B2000083. PMID: 32425000; PMCID: PMC7205601.
7. Feng Y, Ling Y, Bai T et al. COVID-19 with different severity: a multicenter study of clinical features. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1380–8. DOI: 10.1164/rccm.202002-0445OC

8. Cai Q, Chen F, Wang T et al. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* 2020; 43: 1392–8.
9. Leung JM, Yang CX, Tam A et al. ACE-2 expression in the small airway epithelia of smokers and COPD patients: implications for COVID-19. *Eur Respir J* 2020; 55 (5): 2000688. DOI: 10.1183/13993003.00688-2020
10. Zhang H, Rostami MR, Leopold PL et al. Expression of the SARS-CoV-2 ACE2 receptor in the human airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 202: 219–29.
11. Ahmed H, Sayed A, Munir M et al. A Clinical Review of COVID-19; Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Curr Pharm Des* 2020. E-pub Ahead of Print. DOI: 10.2174/1381612826666201222162509
12. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary Fibrosis in COVID-19 Survivors: Predictive Factors and Risk Reduction Strategies. *Pulm Med* 2020; 6175964. E-pub Ahead of Print. DOI: 10.1155/2020/6175964. PMID: 32850151; PMCID: PMC7439160.
13. Lagi F, Piccica M, Graziani L et al. Early experience of an infectious and tropical diseases unit during the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, Florence, Italy, February to March 2020. *Euro Surveill* 2020; 25: 2000556. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.17.2000556
14. Tyurina YY, Mikulska-Ruminska K et al. Pseudomonas aeruginosa utilizes host polyunsaturated phosphatidylethanolamines to trigger theft-ferroptosis in bronchial epithelium. *J Clin Invest* 2018; 128 (10): 4639–53. DOI: 10.1172/JCI99490
15. Kolb M, Vašáková M. The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Respir Res* 2019; 20 (1): 57. DOI: 10.1186/s12931-019-1022-1
16. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e44–e68. DOI: 10.1164/rccm.201807-1255ST
17. Sheng G, Chen P, Wei Y et al. Viral Infection Increases the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A Meta-Analysis. *Chest* 2020; 157 (5): 1175–87. DOI: 10.1016/j.chest.2019.10.032
18. Anand Devaraj. Imaging: how to recognise idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Review* 2014; 23: 215–9; DOI: 10.1183/09059180.00001514
19. Rai DK, Sharma P, Kumar R. Post Covid-19 pulmonary fibrosis- Is it reversible? *Indian J Tuberc* 2020; 10. E-pub Ahead of Print. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.11.003
20. Громова О.А., Торшин И.Ю. Сочетанная терапия для лечения ОРВИ: анализ комбинированного комплекса АнвиМакс. Медицинский алфавит. 2020; 21: 33–48.
[Gromova O.A., Torshin I.Yu. Combined therapy for treatment of acute respiratory viral infections: analysis of combined complex AnviMax. Medical alphabet. 2020; 21: 33–48. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-21-33-48 (in Russian).]
21. Кузин В.Б., Ловцова Л.В., Барсук А.Л. Исследование клинической эффективности и переносимости препарата Антигриппин-Максимум при лечении ОРВИ (группа). Справочник поликлинического врача. 2010; 1: 3–7.
[Kuzin V.B., Lovtsova L.V., Barsuk A.L. Issledovanie klinicheskoi effektivnosti i perenosimosti preparata Antigrippin-Maksimum pri lechenii ORVI (grippa). Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2010; 1: 3–7 (in Russian).]
22. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 1: CD 000980.
23. Bai L, Li A, Gong C et al. Protective effect of rutin against bleomycin induced lung fibrosis: Involvement of TGF-beta1/alpha-SMA/Col I and III pathway. *Biofactors* 2020. DOI: 10.1002/biof.1629. PubMed ID: 32233122.
24. Ortolani O, Conti A, De Gaudio AR et al. Protective effects of N-acetylcysteine and rutin on the lipid peroxidation of the lung epithelium during the adult respiratory distress syndrome. *Shock* 2000; 13 (1): 14–8. DOI: 10.1097/00024382-200013010-00003. PMID: 10638663.
25. Ragheb SR et al. Impact of Rutin and Vitamin C combination on oxidative stress and glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Clinical Nutrition ESPEN* 2020; 35: 128–35. DOI: 10.1016/j.clnesp.2019.10.015

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Попова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. ревматологии, 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

Пономарев Андрей Борисович – канд. мед. наук, доц. каф. патологической анатомии им. А.И. Струкова, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Andrei B. Ponomarev – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.12.2020

Новая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата в терапии острых инфекций дыхательных путей и лор-органов у детей

Э.Э. Локшина

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

elokshina@yandex.ru

Аннотация

На протяжении последних десятилетий в мире отмечается значительный рост резистентности бактериальных возбудителей к антимикробным препаратам. Основными возбудителями инфекции дыхательных путей и ЛОР-органов у детей в России являются пневмококк и гемофильная палочка. В настоящее время проблема рациональной и эффективной терапии бактериальных инфекций дыхательных путей остается нерешенной. Появление новой высокодозной формы амоксициллина/клавуланата открывает дополнительные возможности в терапии респираторных заболеваний у детей с факторами риска лекарственно-устойчивых возбудителей.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, инфекции дыхательных путей и лор-органов, дети, антибактериальная терапия, ингибиторозащищенные аминопенициллины, высокодозная форма амоксициллина/клавуланат.

Для цитирования: Локшина Э.Э. Новая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата в терапии острых инфекций дыхательных путей и лор-органов у детей. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 1: 12–16. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00027

New high-dose amoxicillin with clavulanate in therapy of acute respiratory and ENT infections in children

Evelina E. Lokshina

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

elokshina@yandex.ru

Abstract

A significant growth of bacterial resistance to antimicrobial agents has been reported globally over the past decades. Pneumococcus and Haemophilus influenzae are the major respiratory and ENT pathogens among children in the Russian Federation. To date, the problem of rational and effective bacterial respiratory tract infections therapy remains unsettled. The emergence of the new high-dose amoxicillin with clavulanate provides additional opportunities for respiratory disease therapy in children with risk factors for drug-resistant pathogens.

Key words: antimicrobial resistance, respiratory and ENT infections, children, antibacterial therapy, inhibitor-protected aminopenicillins, high-dose amoxicillin with clavulanate.

For citation: Lokshina E.E. New high-dose amoxicillin with clavulanate in therapy of acute respiratory and ENT infections in children. Clinical review for general practice. 2021; 1: 12–16. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00027

Уровень респираторной заболеваемости в нашей стране сохраняется высоким на протяжении многих лет, при этом дети болеют в 4 раза чаще взрослых. Поэтому острые респираторные заболевания (инфекции дыхательных путей и лор-органов) у детей являются наиболее частой причиной обращения за медицинской помощью в амбулаторной практике. Острые респираторные заболевания чаще вызываются вирусами, однако в 6–8% случаев могут быть обусловлены бактериальными агентами [1]. Только бактериальные инфекции дыхательных путей (ИДП) и лор-органов требуют назначения антибактериальных препаратов, к ним относят острый бактериальный риносинусит, ост-

рый средний отит, острый тонзиллофарингит, эпиглоттит и внебольничную пневмонию.

Наиболее значимыми этиологическими факторами развития бактериального инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях являются пневмококки (*Streptococcus pneumoniae*), гемофильная палочка (*Haemophilus influenzae*), гемолитические стрептококки группы А (*Streptococcus pyogenes* и *viridans*), *Moraxella catarrhalis*, микопlasма пневмонии, хламидофила пневмонии и некоторые другие.

В последние десятилетия в Российской Федерации, как и во всем мире, прослеживается негативная тенденция, связанная с ростом устойчивости микроорганиз-

мов к антимикробным препаратам (АМП). Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, отличаются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации, увеличивают продолжительность пребывания в стационаре, ухудшают прогноз для пациентов и увеличивают стоимость лечения [2–4]. Кроме того, медицинское сообщество крайне настораживает широкое использование антибактериальных препаратов при COVID-19. По данным Всемирной организации здравоохранения и ряда международных исследований, более 70–80% пациентов с новой коронавирусной инфекцией получают антибиотики как амбулаторно, так и в стационаре, при этом бактериальную суперинфекцию выявляют только у 3,5–8,0% пациентов [5, 6]. В России более 90% пациентов с COVID-19 в амбулаторных условиях получают антибактериальную терапию [7]. Поэтому в ближайшем будущем можно ожидать значительный рост антибиотикорезистентности со всеми вытекающими последствиями.

В целом за последние 10–15 лет произошли существенные изменения в наших представлениях о резистентности к антимикробным препаратам наиболее значимых бактериальных возбудителей острых инфекций дыхательных путей.

Согласно данным онлайн-проекта «Карта антибиотикорезистентности России» – AMRmap (map.antibiotic.ru), пневмококк является наиболее клинически значимым возбудителем ИДП и лор-органов, в отношении которого должна проводиться максимально эффективная антибактериальная терапия. При этом выявлено существенное снижение чувствительности пневмококков к макролидам, появление и распространение штаммов со сниженной чувствительностью и резистентных к пенициллину и цефтриаксону изолятов [8–10].

За период 2016–2018 гг. отмечены существенные изменения в антибиотикорезистентности пневмококков, выделенных в педиатрической популяции пациентов, по сравнению с более ранними периодами. Так, выросли показатели устойчивости *S. pneumoniae* к пенициллину: в среднем по РФ частота умереннорезистентных штаммов составляет около 25%, а резистентных – почти 7%. Распространение пенициллинорезистентных пневмококков сопровождается увеличением числа изолятов, нечувствительных к некоторым парентеральным цефалоспорином III поколения (12,7% – умереннорезистентных и 5,7% – резистентных штаммов). Частота резистентности пневмококка к макролидам по РФ превысила 25% [9, 10].

По данным международного исследования SOAR (Survey of Antibiotic Resistance), в ходе которого были протестированы 279 штаммов *S. pneumoniae*, выделенных у пациентов в период 2014–2016 гг., уровень нечувствительности к пенициллину составил 33%, к макролидам были устойчивы 31,2% штаммов. Важно отме-

тить, что подавляющее большинство выделенных штаммов пневмококка (95%) были чувствительны к амоксициллину/клавуланату [11].

Похожие данные получены при определении чувствительности штаммов *S. pneumoniae*, выделенных при назофарингеальном носительстве у здоровых детей в Москве за период 2013–2017 гг. (n=403): нечувствительными к пенициллину были 35,7% изолятов (из них 2,7% – высокорезистентны); при этом амоксициллин/клавуланат сохранял активность в отношении 97,3% выделенных штаммов пневмококков [12].

По данным глобальной программы мониторинга антимикробной резистентности SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, за период 2015–2017 гг. чувствительность штаммов *S. pneumoniae* (n=324), выделенных у пациентов с внебольничной пневмонией в странах Восточной Европы, к пенициллину составила 62%, к цефтриаксону – 89,9%, к амоксициллину/клавуланату – 89,8%, к азитромицину – 64,8% [13].

По данным международного исследования SOAR (период 2014–2016 гг.), были протестированы 279 штаммов *H. influenzae*, выделенных у пациентов в РФ. Нечувствительными к амоксициллину были 19% изолятов, при этом продукция β-лактамаз была обнаружена у 15,4% штаммов. Чувствительными к амоксициллину/клавуланату оказались более 97,5% изолятов гемофильной палочки [11]. По данным SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, из 267 протестированных изолятов *H. influenzae*, выделенных у пациентов с внебольничной пневмонией в Восточной Европе, чувствительным к ампициллину были 85% штаммов, а амоксициллин/клавуланат и цефтриаксон были активны в отношении 99,3% и 100% штаммов соответственно [13].

Таким образом, в настоящее время в РФ сохраняются негативные тенденции, связанные с увеличением числа лактамазапродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к незащищенным аминопенициллинам (15–20%), ростом резистентности пневмококков к макролидам (25–30%), распространением штаммов со сниженной чувствительностью и резистентных к пенициллину (>30%), а также в некоторых регионах – изолятов пневмококка со сниженной чувствительностью к некоторым парентеральным цефалоспорином III поколения. При этом важно отметить, что проблема роста резистентности пневмококка и гемофильной палочки к незащищенным аминопенициллинам наблюдается на протяжении уже двух десятилетий во всем мире [13–16]. Поэтому появляется необходимость пересмотра основных подходов к назначению АМП при бактериальных ИДП и лор-органов.

В нашей стране в качестве стартовой терапии большинства бактериальных ИДП и лор-органов применяется амоксициллин в случаях их нетяжелого течения и при отсутствии факторов риска инфекции, вызван-

ной антибиотикорезистентными возбудителями. В настоящее время выделяют следующие факторы риска: прием антибиотиков и/или госпитализация в течение последних 3 мес; посещение детских дошкольных учреждений (ДДУ); контакт с детьми, посещающими ДДУ; проживание в интернатах, детских домах, учреждениях длительного ухода; наличие коморбидных заболеваний, недавние путешествия и другие [17].

При наличии таких факторов риска лекарственно-устойчивых возбудителей или при неэффективности стартовой терапии амоксициллином применяют стандартные дозы амоксициллина/клавуланата (45–60 мг/кг/сут по амоксициллину). Амоксициллин/клавуланат, в отличие от амоксициллина, сохраняет свою активность в отношении штаммов *H. influenzae*, продуцирующих β -лактамазы [18]. Традиционные режимы дозирования амоксициллина и амоксициллина/клавуланата (45–60 мг/кг/сут по амоксициллину) обладают «пограничной» активностью в отношении штаммов *S. pneumoniae* со сниженной чувствительностью к пенициллину [18].

При этом необходимо отметить, что риск селекции резистентных штаммов возрастает при использовании субоптимальных доз антибактериальных препаратов, недостаточных для надежной эрадикации возбудителя [19]. Соответственно, для обеспечения максимальной «экологической» безопасности терапии необходимо использовать высокоэффективные антибиотики в дольвожно высоких дозах [20].

Поэтому при выделении при бактериологическом исследовании устойчивых к пенициллину штаммов пневмококка, при проживании в интернатах, детских домах, учреждениях круглосуточного пребывания, при иммуносупрессивных заболеваниях/состояниях, хронических заболеваниях органов дыхания, неэффективности стартовой антибактериальной терапии амоксициллином и некоторых других клинических ситуациях адекватную эффективность могут обеспечить только амоксициллин или амоксициллин/клавуланат в высокой дозе (90 мг/кг/сут по амоксициллину) [21–23]. Убедительно доказано, что благоприятный профиль безопасности и низкая токсичность дает возможность безопасного использования высоких доз амоксициллина/клавуланата у детей с инфекциями дыхательных путей и лор-органов [24]. Кроме того, так называемая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата, обладая высокой клинической и микробиологической эффективностью, минимизирует риски развития антибиотикорезистентности [21].

Недавно в РФ появилась новая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата (Амоксиклав®, Сандоз д.д., Словения; регистрационный номер ЛП-006516 от

16.10.2020) с соотношением компонентов 14:1 для детей старше 3 мес, которая выпускается в виде порошка для приготовления суспензии для приема внутрь (5 мл готовой суспензии содержит 600 мг амоксициллина и 42,9 мг клавулановой кислоты) [25]. Наличие высокодозной формы амоксициллина/клавуланата позволяет назначать дозу 90 мг/кг/сут по амоксициллину без превышения максимальной рекомендованной дозы клавулановой кислоты (6,4 мг/кг/сут). При этом доза 6,4 мг/кг клавуланата в сутки достаточна для ингибирования β -лактамаз, не вызывает увеличения риска нежелательных лекарственных реакций (диареи и гепатотоксичности) при удобном 2-кратном приеме.

Новая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата предназначена для кратковременного лечения (не более 14 дней без пересмотра клинической ситуации) у детей бактериальных инфекций, вызванных чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой микроорганизмами. Показаниями являются: инфекции верхних дыхательных путей, в том числе острый средний отит, персистирующий и рецидивирующий отит, тонзиллофарингит, синусит; инфекции нижних дыхательных путей (например, долевая пневмония и бронхопневмония), инфекции кожи и мягких тканей. Новая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата (Амоксиклав®) в соотношении 14:1 также показана для лечения смешанных инфекций, вызываемых микроорганизмами, чувствительными к амоксициллину, а также микроорганизмами, продуцирующими β -лактамазу и чувствительными к комбинации амоксициллина с клавулановой кислотой. При необходимости возможно применение высокодозной формы амоксициллина/клавуланата (90 мг/кг/сут по амоксициллину) в рамках «ступенчатой» терапии в стационаре: сначала внутривенное введение препарата, затем переход на пероральную форму [25].

Таким образом, учитывая современные негативные тенденции роста антибиотикорезистентности в РФ, распространение умеренно резистентных и резистентных к пенициллину штаммов *S. pneumoniae* и увеличение β -лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к незащищенным аминопенициллинам, появление новой высокодозной формы амоксициллина/клавуланата позволит обеспечить высокую эффективность антибактериальной терапии у детей старше 3 мес с инфекциями дыхательных путей и лор-органов, а также минимизировать риск селекции антибиотикорезистентности.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. М., 2019. [Tatochenko V.K. *Bolezni organov dykhaniia u detei*. M., 2019 (in Russian).]
2. ВОЗ. Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень. 13.10.2020. www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance [VOZ. *Ustoichivost' k protivomikrobnym preparatam*. Informatsionnyi biulleten'. 13.10.2020. www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance (in Russian).]
3. ВОЗ. Новые данные свидетельствуют о росте устойчивости к противомикробным препаратам по всему миру. www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/ru/ [VOZ. *Novye dannye svдетельstvuiut o roste ustoichivosti k protivomikrobnym preparatam po vsemu miru*. www.who.int/mediacentre/news/releases/2018/antibiotic-resistance-found/ru/ (in Russian).]
4. Данилов А.И., Жаркова Л.П. Антибиотикорезистентность: аргументы и факты. Клиническая фармакология и терапия. 2017; 26 (5): 6–9. [Danilov A.I., Zharkova L.P. *Antibiotikorezistentnost': argumenty i fakty*. *Klinicheskaja farmakologija i terapija*. 2017; 26 (5): 6–9 (in Russian).]
5. Clinical management of COVID-19 Interim Guidance – May 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19
6. Nori P, Cowman K, Chen V et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2021; 42 (1): 84–8. DOI: 10.1017/ice.2020.368
7. Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В. и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Совместное обращение к врачебному сообществу России. Русский медицинский журнал; 17.10.2020. www.rmj.ru/news/o-primenenii-antibakterialnoy-terapii-u-patsientov-s-novoy-koronavirusnoy-infektsiej-covid-19 [Maleev V.V., Zaitsev A.A., Iakovlev S.V. et al. *O primenenii antibakterial'noi terapii u patsientov s novoi koronavirusnoi infektsiei COVID-19. Sovmestnoe obrashchenie k vrachebnomu soobshchestvu Rossii*. *Russkii meditsinskii zhurnal*; 17.10.2020. www.rmj.ru/news/o-primenenii-antibakterialnoy-terapii-u-patsientov-s-novoy-koronavirusnoy-infektsiej-covid-19 (in Russian).]
8. Баранов А.А., Намазова Л.С., Таточенко В.К. Пневмококковая инфекция и связанные с ней заболевания – серьезная проблема современного здравоохранения. Педиатрическая фармакология. 2008; 5 (1): 7–12. [Baranov A.A., Namazova L.S., Tatochenko V.K. *Pnevmonokkovaia infektsiia i svyazannye s nei zabolevaniia – ser'eznaia problema sovremennogo zdavookhraneniia*. *Pediatricheskaja farmakologija*. 2008; 5 (1): 7–12 (in Russian).]
9. Стецюк О.У., Андреева И.В., Егорова О.А. Антибиотикорезистентность основных возбудителей ЛОР-заболеваний. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 9 (II): 78–83. [Stetsiuk O.U., Andreeva I.V., Egorova O.A. *Antibiotikorezistentnost' osnovnykh vzbuditel'ei LOR-zabolevanii*. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019; 9 (II): 78–83 (in Russian).]
10. Андреева И.В., Стецюк О.У., Егорова О.А. Инфекции дыхательных путей в педиатрической практике: сложные ответы на простые вопросы. РМЖ. Мать и дитя. 2020; 3 (2): 105–11. [Andreeva I.V., Stetsiuk O.U., Egorova O.A. *Infektsii dykhatel'nykh putei v pediatricheskoi praktike: slozhnye otvety na prostye voprosy*. *RMZh. Mat' i ditia*. 2020; 3 (2): 105–11 (in Russian).]
11. Torumkuney D, Mayanskiy N, Edelstein M et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73 (Suppl. 5): v14–v21. DOI: 10.1093/jac/dky065
12. Mayanskiy N, Kulichenko T, Alyabieva N et al. Changing serotype distribution and resistance patterns among pediatric nasopharyngeal pneumococci collected in Moscow, 2010–2017. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2019; 94 (4): 385–90. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.02.010
13. Sader HS, Flamm RK, Streit JM et al. Antimicrobial activity of cef-taroline and comparator agents tested against organisms isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia in Europe, Asia, and Latin America. *Int J Infect Dis* 2018; 77: 82–6. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.10.004
14. Tomic V, Dowdzicky MJ. Regional and global antimicrobial susceptibility among isolates of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) from 2009 to 2012 and comparison with previous years of T.E.S.T. (2004–2008). *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2014; 13 (52). DOI: 10.1186/s12941-014-0052-2
15. Wang X, Cong Z, Huang W et al. Molecular characterization of *Streptococcus pneumoniae* isolated from pediatric patients in Shanghai, China. *Pediatr Pulmonol* 2020; 55 (8): 2135–41. DOI: 10.1002/ppul.24877
16. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) – Annual Epidemiological Report for 2019. www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf
17. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохранением антибиотиков для будущих поколений». Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 3: 10–14. [Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Let's preserve antibiotics for future generations". *Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum)*. 2018; 3: 10–15 (in Russian).]
18. Свистушкин В.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Обзор современных рекомендаций по тактике ведения пациентов с острым бактериальным риносинуситом в педиатрической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14 (3): 176–90. [Svistushkin V.M., Andreeva I.V., Stetsiuk O.U. *Obzor sovremennykh rekomendatsii po taktike vedeniia patsientov s ostrym bakterial'nym rinosinusitom v pediatricheskoi praktike*. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja khimioterapiia*. 2012; 14 (3): 176–90 (in Russian).]
19. Жаркова Л.П., Стецюк О.У., Андреева И.В. и др. Современные тенденции применения защищенных аминопенициллинов для лечения инфекций респираторного тракта в амбулаторной практике. Фарматека. 2011; 4: 8–16. [Zharkova L.P., Stetsiuk O.U., Andreeva I.V. et al. *Sovremennye tendentsii primeneniia zashchishchennykh aminopenitsillinov dlia lecheniia infektsii respiratornogo trakta v ambulatornoi praktike*. *Farmateka*. 2011; 4: 8–16 (in Russian).]
20. Stratton CW. Dead bugs don't mutate: susceptibility issues in the emergence of bacterial resistance. *Emerg Infect Dis* 2003; 9 (1): 10–6. DOI: 10.3201/eid0901.020172
21. Craig WA. Overview of newer antimicrobial formulations for overcoming pneumococcal resistance. *Am J Med* 2004; 117 Suppl 3A: 16S–22S. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.07.004
22. Клинические рекомендации. Острый синусит. Минздрав РФ. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016. <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR313%20Ostryj%20sinusit> [Klinicheskie rekomendatsii. *Ostryi sinusit*. Minzdrav RF. *Natsional'naja meditsinskaja assotsiatsiia otorinolaringologov*. 2016. <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR313 Ostryj sinusit> (in Russian).]

23. Клинические рекомендации. Острый средний отит. Минздрав РФ. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. 2016. <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR314%20Ostryj%20srednij%20otit.pdf> [Klinicheskie rekomendatsii. Ostryi sredniy otit. Minzdrav RF. Nacional'naya meditsinskaya assotsiatsiya otorinolaringologov. 2016. <http://glav-otolar.ru/assets/images/docs/clinical-recomendations/KR314 Ostryj srednij otit.pdf> (in Russian).]
24. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. С., 2007. [Prakticheskoe rukovodstvo po antiinfektsionnoi khimioterapii. Ed. L.S. Strachunskii, Yu.B. Belousov, S.N. Kozlov. S., 2007 (in Russian).]
25. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амоксиклав (порошок для приготовления суспензии для приема внутрь 600 мг+42,9 мг/5 мл). Производитель – Сандоз д.д., номер регистрационного удостоверения ЛП-006516-161020. [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniuiu lekarstvennogo preparata Amoksiklav (poroshok dlia prigotovleniia suspensii dlia priema vnutr' 600 mg 42,9 mg/5 ml). Proizvoditel – Sandoz d.d., nomer registratsionnogo udostovereniia LP-006516-161020 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Локшина Эвелина Эдуардовна – канд. мед. наук, доцент, проф. каф. педиатрии, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: elokshina@yandex.ru
Evelina E. Lokshina – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: elokshina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.02.2021

Сахарный диабет 2-го типа в молодом возрасте. Клинический случай из практики эндокринолога

Г.А. Батрак, М.В. Жабурина

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, Россия
gbatrak@mail.ru

Аннотация

В последние десятилетия сахарный диабет 2-го типа (СД 2) все чаще регистрируется у молодых людей, подростков и детей. Наиболее значимыми факторами риска СД 2 у пациентов молодого возраста являются семейный анамнез заболевания, избыточная масса тела и ожирение, наличие инсулинорезистентности. Основными диагностическими критериями СД 2 у молодых пациентов, кроме традиционных (гипергликемия и гликозилированный гемоглобин), являются высокий уровень С-пептида и инсулинорезистентность при отсутствии антител к ИСА, инсулину, глутаматдекарбоксилазе (GAD). В связи с прогнозируемым ростом заболеваемости СД 2 в молодом возрасте необходимо обратить внимание на проведение профилактических мероприятий и своевременную диспансеризацию среди групп детей и подростков с наличием абдоминального ожирения, отягощенным семейным анамнезом по ожирению и СД 2, с целью предотвратить или отсрочить раннее развитие нарушений углеводного обмена среди данной группы в более раннем возрасте. Учитывая преобладание инсулинорезистентности в патогенезе СД 2 у молодых, необходимо при назначении лечения отдавать приоритет препаратам из группы метформина. Таким образом, глобальный рост СД 2, тенденция к «омоложению» диабета, недостаточный объем информации по распространенности, факторам риска и клиническим проявлениям заболевания в молодом возрасте подчеркивают актуальность изучения данной проблемы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа у молодых лиц, инсулинорезистентность, С-пептид, аутоантитела к бета-клеткам, инсулину, глутаматдекарбоксилазе.

Для цитирования: Батрак Г.А., Жабурина М.В. Сахарный диабет 2-го типа в молодом возрасте. Клинический случай из практики эндокринолога. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 1: 18–21. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00028

Diabetes type 2 in young people. Clinical case from the practice of endocrinologist

Galina A. Batrak, Maria V. Zhaburina

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia
gbatrak@mail.ru

Abstract

In recent decades, type 2 diabetes is increasingly recorded in young people, adolescents and children. The most significant risk factors for type 2 diabetes in young patients are family history of the disease, overweight and obesity, and the presence of insulin resistance. The main diagnostic criteria for type 2 diabetes mellitus in young patients, in addition to the traditional ones (hyperglycemia and glycosylated hemoglobin), are a high level of C-peptide and insulin resistance in the absence of antibodies to ICA, insulin, GAD. In connection with the projected increase in the incidence of type 2 diabetes at a young age, it is necessary to pay attention to the implementation of preventive measures and timely clinical examination among groups of children and adolescents with the presence of abdominal obesity, burdened with a family history of obesity and type 2 diabetes, in order to prevent or delay the early development of disorders carbohydrate metabolism among this group at an earlier age. Given the predominance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes in young people, it is necessary to give priority to drugs from the metformin group when prescribing treatment. Thus, the global growth of type 2 diabetes, the tendency to "rejuvenate" diabetes, insufficient information on the prevalence, risk factors and clinical manifestations of the disease at a young age emphasize the urgency of studying this problem.

Key words: type 2 diabetes mellitus in young people, insulin resistance, C-peptide, autoantibodies to beta cells, insulin, glutamate decarboxylase.

For citation: Batrak G.A., Zhaburina M.V. Diabetes type 2 in young people. Clinical case from the practice of endocrinologist. Clinical review for general practice. 2021; 1: 18–21. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00028

Актуальность

Сахарный диабет (СД) – глобальная медико-социальная проблема XXI в. Несмотря на принятие в большинстве стран мира национальных программ по борьбе с СД, его распространенность продолжает увеличиваться. Экспертная оценка, проведенная автори-

тетными диабетологами мира, позволяет считать, что к 2030 г. в мире будет насчитываться более 438 млн больных СД (7,8%) [1]. Более 90% – пациенты с СД 2-го типа (СД 2). СД занимает 3-е место среди непосредственных причин смерти после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, поэтому решение

большинства вопросов, связанных с проблемой диабета, поставлено во многих странах на уровень государственных задач.

В последние десятилетия появилась тенденция к «омоложению» СД 2. Если раньше диабет манифестировал у лиц старше 40 лет, то в последнее время СД 2 регистрируется у молодых людей, подростков и детей. Проблема особенно заметна в этнических группах и в популяциях, меняющих «традиционный» образ жизни на «западный», в обществе с быстрыми темпами экономического развития. Рост заболеваемости СД 2 у молодых людей происходит параллельно с ростом ожирения, гиподинамии, употреблением в пищу высококалорийных продуктов питания [2]. Происходит угрожающее увеличение СД 2 среди лиц молодого возраста, что, по мнению экспертов в области СД, и будет главной проблемой в следующем десятилетии.

Цель работы – изучить основные факторы риска, клинические особенности и лабораторно-инструментальные критерии диагностики СД 2 у больных с дебютом заболевания в молодом возрасте на примере приведенного клинического случая.

Клинический случай

Пациентка Г., 17 лет, в плановом порядке поступила в эндокринологическое отделение для обследования и коррекции лечения СД.

Из анамнеза заболевания: СД больна с 14 лет, когда при плановом осмотре в поликлинике по месту жительства на фоне нормального самочувствия впервые было выявлено повышение уровня гликемии до 6,0 ммоль/л. Для уточнения диагноза была госпитализирована в эндокринологическое отделение областной клинической больницы, где был установлен диагноз – СД 2, назначено лечение метформином в дозе 1000 мг/сут. Дальнейший контроль уровня гликемии проводился амбулаторно, достигал 2,0–5,5 ммоль/л, в связи с чем прием метформина был отменен (год назад). Перед госпитализацией в эндокринологическое отделение пациентка находилась на обследовании в неврологическом центре по поводу внутричерепной гипертензии, где было выявлено повышение гликемии натощак до 11,0 ммоль/л. Гипогликемических состояний не отмечала. Диабетических ком не зарегистрировано.

Из анамнеза жизни. Избыточная масса тела с детства, вес стабильный. Имеет отягощенную наследственность: у мамы СД 2.

Сопутствующие заболевания: резидуальная энцефалопатия с повышением внутричерепного давления с 1 года, частые ОРВИ.

Акушерский анамнез у матери. Роды в срок, масса тела пациентки при рождении 4100 г. Роды физиологические, без осложнений. Во время беременности у матери проводился контроль гликемии, повышенных значений глюкозы не отмечалось.

Гинекологический анамнез пациентки. Менструальный цикл не нарушен, менархе с 13 лет.

Жалобы на периодическую головную боль, слабость, полиурию.

Данные объективного обследования. Состояние пациентки удовлетворительное. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности, стрий не отмечается. Индекс массы тела – 29,0 кг/м². Гиперстенический тип телосложения. Питание повышено. Подкожно-жировая клетчатка распределена по абдоминальному типу, объем талии – 85 см. Оволосение развито по женскому типу. Щитовидная железа при пальпации увеличена в объеме, плотная, безболезненная, узлы не пальпируются.

Пульс – 75 уд/мин. Артериальное давление – 135/85 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Дыхание везикулярное, без хрипов. Живот мягкий, печень и селезенка не пальпируются. Стул регулярный. Мочеиспускание не нарушено. Отеков нет.

Данные лабораторно-инструментального обследования: общий анализ крови: Hb – 140 г/л, эритроциты – 4,7 Т/л, лейкоциты – 9,8 Г/л, цветовой показатель – 0,89, тромбоциты – 254 тыс., эозинофилы – 2 Г/л, нейтрофилы: сегментоядерные – 62%, лимфоциты – 32, моноциты – 4, СОЭ – 16 мм/ч.

Сахарный профиль: 9,5 – 12,2 – 6,1 – 6,5 ммоль/л, 13,7 – 12,8 ммоль/л, 14,4 – 12,9 ммоль/л, 11,2 – 11,7 ммоль/л, Сахарный профиль при выписке: 6,5–7,7 ммоль/л.

Анализ мочи по Нечипоренко: лейкоциты – 1500 в поле зрения, эритроциты – 0, цилиндры – 0.

Флюорография: без патологических изменений.

Суточная протеинурия: белок – отрицательный.

Анализ мочи на микроальбуминурию – отрицательный.

Анализ мочи на сахар, ацетон: сахар – отрицательный, ацетон – отрицательный.

Скорость клубочковой фильтрации: 92,0 мл/мин.

Гормональный фон: тиреотропный гормон (ТТГ) – 5,50 мМЕ/мл (норма – 0,17–4,05 мМЕ/мл), свободный Т4 – 17,18 мМЕ/мл (норма – 11,5–23,0 мМЕ/мл), антитела к тиреоидной пероксидазе – 43,37 МЕ/мл (норма до 30,0 МЕ/мл).

Анализ крови на гликозилированный гемоглобин HbA_{1c} – 8,5% (норма – до 6,0%).

Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (инсулин натощак × глюкоза натощак/22,5) – 4,3 (норма – 0–2,7).

Анализ крови на С-пептид: 902,6 пмоль/л (норма – 180–1100 пмоль/л).

Аутоантитела на бета-клетки (ICA), инсулин, глутаматдекарбоксилазу (GAD) – отрицательные.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы. Признаки аутоиммунного тиреоидита.

УЗИ поджелудочной железы. Диффузные изменения поджелудочной железы.

Консультация окулиста. Без патологии.

Консультация невролога. Резидуальная энцефалопатия. Признаков диабетической полинейропатии не выявлено.

Клинический диагноз: сахарный диабет 2-го типа. Целевой уровень HbA_{1c} < 6,5%.

Первичный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита. Избыточная масса тела. Резидуальная энцефалопатия.

Проведено лечение. Диетотерапия (низкокалорийная диета), метформин 1000,0 мг 2 раза в сутки, L-тироксин 25 мкг в сутки.

Рекомендации:

1. Диспансерное наблюдение эндокринолога, терапевта по месту жительства.
2. Низкокалорийная диета с калорийностью 1200 ккал/сут и исключением легкоусвояемых углеводов.
3. Ежедневно контроль гликемии (с помощью портативного глюкометра), артериального давления, массы тела. Ведение дневника самоконтроля.
4. L-тироксин 25 мкг утром натощак за 30 мин до завтрака.
5. Метформин 1000 мг в 8.00 – 1 таблетка, в 21.00 – 1 таблетка.
6. Комплекс витаминов группы В курсами (по 1 таблетке 2 раза в день в течение 1 мес).
7. Контроль С-пептида 1 раз в год.
8. Контроль гликозилированного гемоглобина HbA_{1c} 1 раз в 3 мес.
9. Контроль уровня ТТГ и свободного Т₄ амбулаторно через 1,5 мес.
10. УЗИ щитовидной железы амбулаторно через 1 год.
11. Осмотр окулиста, невролога 1 раз в год.
12. УЗИ поджелудочной железы 1 раз в год.

Обсуждение

СД 2 представляет собой группу гетерогенных нарушений углеводного обмена, что объясняет отсутствие единой общепринятой теории патогенеза данного заболевания. Благодаря вкладу мировой биологической науки, уточнены многие аспекты патогенеза СД 2 и определены пути нормализации обменных процессов при этом заболевании [3].

Генетическая основа СД 2. В настоящее время генетическая основа СД 2 не вызывает сомнения. Следует отметить, что генетические детерминанты при СД 2 носят еще более важный характер, чем при СД 1-го типа [3, 4].

Риск развития СД 2 возрастает от 2 до 6 раз при наличии диабета у родителей или ближайших родственников.

Взаимосвязь СД 2 и ожирения. Риск развития СД 2 увеличивается в два раза при ожирении 1-й степени, в 5 раз – при средней степени ожирения и более чем в 10 раз – при ожирении 3-й степени. Причем абдоминальное распределение жира более тесно связано с развитием метаболических нарушений (включая гиперинсулинемию, артериальную гипертензию, гипертриглицеридемию, резистентность к инсулину и СД 2), чем периферическое распределение жира или распределение жира в типичных частях тела.

Инсулинорезистентность. В патогенезе СД 2 главную роль играет резистентность периферических тканей к действию инсулина [5]. Известно, что у части

больных СД 2 нормальные базальные уровни инсулина не оказывают влияние на содержание глюкозы в крови, а в некоторых случаях даже повышенные уровни инсулина не могут нормализовать гликемию. Этот феномен называют инсулинорезистентностью.

Увеличение распространенности СД 2 в сочетании с высокой частотой и тяжестью диабетических осложнений приводит к ранней инвалидизации и смертности при диабете, а также к увеличению экономических затрат на лечение данного заболевания.

В последнее время происходит угрожающее увеличение СД 2 среди лиц молодого возраста, что, по мнению экспертов в области СД, и будет главной проблемой в следующем десятилетии. Прогнозируется, что к 2050 г. численность детей с СД 2 вырастет в 4 раза.

СД 2 все чаще выявляют у детей в связи с признаками инсулинорезистентности, β -клеточной дисфункции и относительной недостаточностью инсулина, но отсутствием связанных с диабетом иммунных маркеров.

Научно-технические достижения, средства малой механизации вместе с экономической средой делают высококалорийную еду все более доступной и недорогой, что способствует возникновению СД 2 у детей и усложняет его лечение. Наследственность по диабету отмечается у 75% или более детей с СД 2.

Таким образом, глобальный рост СД 2, тенденция к возникновению заболевания в молодом возрасте, недостаточный объем информации по распространенности, факторам риска и клиническим проявлениям заболевания в молодом возрасте подчеркивают актуальность изучения данной проблемы.

Выводы

1. Наиболее значимыми факторами риска СД 2 у пациентов молодого возраста являются семейный анамнез, высокие значения индекса массы тела и уровня инсулинорезистентности.

2. Основными диагностическими критериями СД 2 у молодых пациентов, кроме традиционных (определения гипергликемии и гликозилированного гемоглобина), являются высокий уровень С-пептида и инсулинорезистентности при отсутствии антител к ICA, инсулину, GAD.

3. В связи с прогнозируемым ростом заболеваемости СД 2 в молодом возрасте необходимо обратить внимание на проведение профилактических мероприятий и своевременную диспансеризацию среди групп детей и подростков с наличием абдоминального ожирения, отягощенным семейным анамнезом по ожирению и СД 2, с целью предотвратить или отсрочить раннее развитие нарушений углеводного обмена среди данной группы в более раннем возрасте.

4. Раннее выявление СД 2 и назначение адекватного лечения в популяции молодых позволит планировать и своевременно проводить вторичную профилактику диабетических микро- и макрососудистых осложнений.

5. Учитывая преобладание инсулинорезистентности в патогенезе СД 2 у молодых необходимо при назначе-

нии лечения отдавать приоритет препаратам из группы метформинов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. IDF Diabetes Atlas. 4th ed. Brussels: International Diabetes Federation, 2009.
2. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
[Dedov I.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A. Sakharnyi diabet u detei i podrostkov. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).]
3. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
[Endokrinologiya. Natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izdanie. Ed. I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]
4. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). М., 2019.
[Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharным diabetom. Ed. I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Maiorov. 9-i vypusk (dopolnennyi). Moscow, 2019 (in Russian).]
5. Российские клинические рекомендации. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
[Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Ed. I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2018 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Батрак Галина Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии и эндокринологии, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: gbatrak@mail.ru

Galina A. Batrak – D. Sci. (Med.), Prof., Ivanovo State Medical Academy. E-mail: gbatrak@mail.ru

Жабурин Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. отоларингологии и офтальмологии, ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России

Maria V. Zhaburina – Cand. Sci. (Med.), Ivanovo State Medical Academy

Статья поступила в редакцию / The article received: 08.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.02.2021

Системная красная волчанка или волчаночноподобный синдром при ВИЧ-инфекции: обзор клинических случаев

М.А. Громова

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
margarita-gromov@mail.ru

Аннотация

Обоснование. Полиорганный характер поражений и разнообразие клинической симптоматики вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции) сближает ее с системными заболеваниями соединительной ткани, прежде всего с системной красной волчанкой (СКВ). Сходство иммунных нарушений при ВИЧ-инфекции и СКВ может приводить к диагностическим ошибкам и неверно выбранной тактике лечения (назначение иммуносупрессивной терапии вместо высокодозовой антиретровирусной терапии).

Цель. Отрастить трудности дифференциальной диагностики ВИЧ-инфекции и СКВ.

Результаты. К январю 2021 г. в отечественной литературе выявлены 2 случая ВИЧ-инфекции у женщин молодого возраста, у которых первоначально ошибочно подозревалась СКВ. Помимо 2 пациентов, описанных в литературе, была обследована еще одна пациентка, у которой проявления СКВ сочетались с развернутой стадией ВИЧ-инфекции.

Выводы. Дифференциальная диагностика ВИЧ-инфекции и СКВ крайне сложная задача для клинициста. При постановке диагноза СКВ врач должен проявлять особую настороженность в отношении ВИЧ-инфекции. Следует подходить к назначению терапии СКВ при ВИЧ-инфекции по строгим показаниям.

Ключевые слова: системная красная волчанка, вирус иммунодефицита человека, синдром приобретенного иммунодефицита, суставной синдром.

Для цитирования: Громова М.А. Системная красная волчанка или волчаночноподобный синдром при ВИЧ-инфекции: обзор клинических случаев. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 1: 22–27. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00029

Systemic lupus erythematosus or lupus-like syndrome in patients with HIV infection: clinical case review

Margarita A. Gromova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
margarita-gromov@mail.ru

Abstract

Background. Due to multi-organ lesions and a wide range of clinical manifestations, human immunodeficiency virus (HIV infection) resembles systemic connective tissue diseases, particularly systemic lupus erythematosus (SLE). Similarity of immune disorders in patients with HIV infection and SLE may lead to misdiagnosis resulting in wrong tactics of treatment (prescribing immunosuppressive therapy instead of high-dose antiretroviral therapy).

Aim. To report the HIV infection and SLE differential diagnosis challenges.

Results. By January 2021, the analysis of national literature revealed two cases of HIV infection in young women, initially misdiagnosed with suspected SLE. In addition to two patients described in literature, one more female patient with SLE manifestations combined with advanced stage of HIV infection was examined.

Conclusion. HIV and SLE differential diagnosis is the ultimate challenge for clinicians. Physicians should be especially apprehensive about HIV infection when making the diagnosis of SLE. SLE therapy in patients with HIV infection should be appointed according to strict indications.

Key words: systemic lupus erythematosus, human immunodeficiency virus (HIV), acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), articular syndrome.

For citation: Gromova M.A. Systemic lupus erythematosus or lupus-like syndrome in patients with HIV infection: clinical case review. Clinical review for general practice. 2021; 1: 22–27. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00029

Введение

Инфицирование вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), несмотря на тенденцию к снижению в некоторых регионах (на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии, соблюдения специфических мер пред-

осторожности, распространения доступной информации среди населения), продолжает сохранять характер пандемии. В мире в 2019 г. зарегистрировано 1,7 млн новых случаев, а от причин, связанных с ВИЧ-инфекцией, умерли 690 тыс. человек. По оценкам, на конец

Характеристика пациентов Patient characteristics		
	Пациентка 1	Пациентка 2
Возраст, лет	32	34
Жалобы	Повышенное выпадение волос, зудящие высыпания по типу крапивницы на нижних конечностях, зуд всего тела, периодический малопродуктивный сухой кашель, подъем температуры тела до 38,0 °С с ознобом, припухлость и боль в суставах кистей и стоп, похолодание и посинение пальцев верхних и нижних конечностей, инъекция и зуд склер, слезотечение, светобоязнь	Выпадение волос, ухудшение течения артериальной гипертензии (АД до 170/130 мм рт. ст. на фоне постоянной гипотензивной терапии), стойкие лабораторные изменения: на протяжении 2 лет повышение СОЭ, умеренные анемия и тромбоцитопения, постепенное нарастание протеинурии, появление гематурии
Анамнез заболевания	Считает себя больной с апреля 2005 г. Антигистаминная терапия была не эффективна. За 5 мес похудела на 10 кг, дважды рецидивировал Herpes zoster	Заболевание началось в феврале 2009 г. Наблюдалась у врача-дерматолога с диагнозом «полиморфный дермальный ангиит», получала лечение системными НПВП, антигистаминными средствами, аскорутин, местно использовались мази с глюкокортикоидами, курсом – бетаметазон внутримышечно. Наблюдалась у терапевта с диагнозом «артериальная гипертензия», принимала эналаприл; у инфекциониста – с диагнозом «хронический вирусный гепатит С», минимальная активность. Пациентка внесена в лист ожидания препаратов с прямым противовирусным действием
Клиническая картина	Температура тела 38,0 °С, эритематозные пятна на коже лица, носа (в виде «бабочки»), а также других участках тела, инъекция склер. Движения в мелких суставах кистей, стоп, лучезапястных и голеностопных суставах резко ограничены из-за припухлости и боли. Кисти холодные на ощупь, бледно-синюшные. Пальпировались шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы эластичной консистенции, болезненные на ощупь, не спаянные с окружающими тканями, диаметром более 1 см, на слизистой полости рта обнаружены афтозные изменения. Тоны сердца приглушены, пульс 120 в минуту, ритмичный, АД – 110/70 мм рт. ст. Печень выступает из под края реберной дуги на 2 см, плотно-эластической консистенции. По остальным органам – без изменений	Сетчатое ливедо на коже голени и бедер. Периферические лимфатические узлы не пальпируются. Температура тела 36,7 °С. Рост – 165 см, масса тела – 70 кг. Индекс массы тела – 25,7 кг/м ² . Пульс – 90 в 1 мин, ритм правильный. АД – 150/90 мм рт. ст. По органам и системам патологии не выявлено
Данные дополнительных методов исследования	ОАК: гемоглобин – 105 г/л, эритроциты – $3,8 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $6,2 \times 10^9$ /л, лейкоцитарная формула: палочкоядерные – 39, сегментоядерные – 50, лимфоциты – 6%, эозинофилы – 3%, моноциты – 2%, тромбоциты – 264×10^9 /л, СОЭ – 59 мм/ч. В биохимическом анализе крови существенных изменений не выявлено. Анализы крови на маркеры вирусного гепатита отрицательные, LE-клетки и антитела к ДНК не обнаружены, ревматоидный фактор – отрицательный. Анализ крови на бруцеллез и плазмодии малярии отрицательные. В ОАМ: белок до 0,25 г/л, единичные в поле зрения форменные элементы крови, гиалиновые цилиндры. Результаты посева крови на стерильность: выделена культура <i>Salmonella enteritidis</i> . На ЭКГ: синусовая тахикардия, признаки перегрузки обоих желудочков сердца, при реовазографии – положительная холоддовая проба. Офтальмолог определил наличие у больной склерита, васкулита сетчатки. Методом ПЦР определена цитомегаловирусная природа ретинита	ОАК: эр. – $4,14 \times 10^{12}$ /л, Hb – 139 г/л, лейкоциты – 9×10^9 /л, палочкоядерные – 4%, сегментоядерные – 66%, лимфоциты – 20%, моноциты – 10%. Тромбоциты – 138×10^9 /л. СОЭ – 27 мм/ч. Биохимический анализ крови: снижены альбумины до 32 г/л, повышены АСТ – 190 Ед/л, АЛТ – 107 Ед/л (норма до 40 Ед/л). СКФ по формуле CKD-EPI – 101 мл/мин. СРБ – 36 мг/л (норма до 7 мг/л). LE-клетки, волчаночный коагулянт – не обнаружены. Антитела к нативной ДНК – 35 МЕ (норма – 0–25). Уровень ЦИК – 100 Ед (норма до 70). ОАМ: удельная плотность – 1020, белок – 1,3 г/л, эритроциты – 20–25 в поле зрения, лейкоциты – 2–4 в поле зрения. Суточная протеинурия – 2,78 г. ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки: без патологии. ЭхоКГ: размеры полостей сердца, толщина стенок в норме, нарушений сократительной способности нет. Фракция выброса – 65%. Умеренная диастолическая дисфункция миокарда по релаксационному типу, легочная гипертензия 1-й степени (систолическое АД в легочной артерии 39 мм рт. ст.)
Признаки болезни, являющиеся диагностическими критериями СКВ	Фотосенсибилизация, неэрозивный артрит, язвы в полости рта, анемия, дерматит на лице по типу «бабочки». В связи с достаточным их количеством, а также принимая во внимание женский пол, молодой возраст, упорную лихорадку, значительную и быструю потерю массы тела, алопецию, васкулит, лимфоцитопению, был выставлен диагноз: СКВ, подострое течение, активность 3 ст. (по SLE DAI 19 баллов), дерматит, полиартрит, ФН 2, синдром Рейно, алопеция, анемия, афтозный стоматит, миокардит, лимфаденопатия, гепатомегалия, васкулит сетчатки, склерит	Сетчатое ливедо, алопеция, нефрит (протеинурия, гематурия, систоло-диастолическая АГ), тромбоцитопения, а также увеличение СОЭ, уровня СРБ, ЦИК. Предварительный диагноз сформулирован. Основное заболевание: СКВ, высокая степень активности; люпус-нефрит; сетчатое ливедо, алопеция; вторичная АГ; тромбоцитопения. Фоновое заболевание: хронический вирусный гепатит С, фаза репликации HCV-инфекции, минимальная степень активности

Характеристика пациентов (продолжение) Patient characteristics		
	Пациентка 1	Пациентка 2
Лечение	Преднизолон в дозе до 70 мг/сут внутрь, пульс-терапия метилпреднизолоном 1000 мг №3, мелоксикам. На фоне терапии отмечено улучшение самочувствия: уменьшение выраженности явлений васкулита сетчатки, склерита, артрита, температура тела снизилась до субфебрильной. Однако сохранялся дерматит, анемия, палочкоядерный сдвиг, увеличение СОЭ до 60 мм/ч	Преднизолон 60 мг/сут, с учетом активности нефрита проведена также пульс-терапия преднизолоном (внутривенное введение 510 мг в течение 3 дней). С целью коррекции АГ – эналаприл 20 мг/сут, амлодипин 10 мг/сут. На этом фоне высыпания поблекли, АД снизилось до нормы. Рекомендовано постепенное уменьшение дозы преднизолона до 40 мг/сут под контролем врача поликлиники
Подтверждение ВИЧ-инфекции и окончательный диагноз, лечение	Данные ИФА выявили антитела к ВИЧ-инфекции, затем подтвержденные методом иммуноблоттинга. Таким образом, был выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний – 4В (СПИД). Цитомегаловирусный ретинит. Аутоиммунный дерматит. Рецидивирующий Herpes zoster на фоне ВААРТ. Антиретровирусная терапия состояла из постоянного приема комбинированной терапии в сочетании с калетрой. Лечение ЦМВ-ретинита осуществлялось панцикловиром. Параллельно проводилась химиопрофилактика туберкулезной инфекции изониазидом и пиразинамидом в течение 3 мес, пневмоцистной пневмонии – бисептолом, грибковых инфекций – флуконазолом. За это же время был постепенно отменен преднизолон	Данные ИФА выявили антитела к ВИЧ-инфекции. Больная сообщила, что состоит на учете с ВИЧ-инфекцией с 2001 г. и была информирована о необходимости диспансеризации. Однако повторно обратилась в «Центр СПИД» лишь в 2007 г. На 31-й неделе беременности врачом-инфекционистом назначена химиопрофилактика вертикальной передачи ВИЧ. После разрешения беременности пациентка вновь прекратила посещения инфекциониста и прием препаратов. Назначена ВААРТ. Преднизолон постепенно полностью отменен
Примечание. ЭКГ – электрокардиография, ИФА – иммуноферментный анализ, ОАК – общий анализ крови, ОАМ – общий анализ мочи, ПЦР – полимеразная цепная реакция, ЭхоКГ – эхокардиография, АСТ – аспартатаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ФН – функциональная недостаточность.		

2019 г. насчитывалось 38 млн человек, живущих с ВИЧ. В нашей стране, по состоянию на 31.10.2019, кумулятивное количество зарегистрированных случаев выявления ВИЧ-инфекции в иммунном блоте составило 1 408 264 человек, исключая из них 347 711 умерших больных [1, 2].

Не менее актуальна проблема системной красной волчанки (СКВ) – хронического системного воспалительного заболевания соединительной ткани. В мире СКВ страдают более 5 млн человек, причем основная их часть – женщины в возрасте 18–35 лет. Выживаемость после постановки диагноза в течение 10 лет составляет 80%, 20 лет – 60% [3, 4].

В аспекте ревматологии установлена возможность как сочетания ВИЧ-инфекции с системным заболеванием соединительной ткани, так и ревматологических «масок», в том числе волчаночноподобной, лишь имитирующих наличие патологии данной группы при инфицировании ВИЧ. Отличительной особенностью СКВ является обнаруженное в последние годы сходство иммунных нарушений с ВИЧ-инфекцией [5–8].

СКВ развивается на основе генетически обусловленного несовершенства иммунорегуляторных процессов, приводящих к образованию множества антител, иммунокомплексного воспаления, следствием которого является повреждение органов и систем. Имеется ряд косвенных подтверждений пусковой роли РНК-содержащих и так называемых медленных вирусов (ретровирусов) в развитии патологического процесса [8].

Объединяют СКВ и ВИЧ-инфекцию такие клинические симптомы, как дерматит, имеющий сходную лока-

лизацию на щеках и крыльях носа, лимфаденопатия, полиорганная патология, присоединение различных инфекций на фоне иммунодефицита и др.

Принципиальная близость иммунологических механизмов СКВ и ВИЧ-инфекции особенно ярко проявляется в сходстве лабораторных показателей: лимфо-, тромбоцитопении, анемии, снижении количества Т-хелперов и цитотоксичности, нарушении функции лейкоцитов и активации В-лимфоцитарного синтеза, повышении уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), антител к ДНК, фосфолипидам, образовании ревматоидного фактора и др. [9].

Сходство патогенетических механизмов и клинических признаков СКВ и ВИЧ-инфекции, одинаково прогностически неблагоприятных в своих крайних проявлениях, делает проблему их разграничения и адекватного лечения чрезвычайно актуальной и сложной [5–9].

Цель – отразить трудности дифференциальной диагностики ВИЧ-инфекции и СКВ.

Результаты

К январю 2021 г. в отечественной литературе мы выявили 2 случая ВИЧ-инфекции у женщин молодого возраста, у которых первоначально ошибочно подозревалась СКВ (см. таблицу) [8, 10].

Помимо двух случаев, описанных в литературе, была обследована еще одна пациентка, у которой проявления СКВ сочетались с развернутой стадией ВИЧ-инфекции. Ниже представлено описание данного клинического случая.

Клиническое наблюдение

Больная К., 1980 года рождения, с ее собственных слов, не имевшая ранее проблем со здоровьем, обратилась к врачу-терапевту амбулаторно в марте 2017 г. в связи с появлением за 1,5 мес до обращения жалоб на повышение температуры тела до 37,5 °С, ознобы, потливость, боль в голеностопных суставах. Принимала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – без эффекта. В поликлинике по месту жительства выставлен диагноз ревматоидного артрита, направлена к ревматологу для назначения базисных лекарственных препаратов. Пациентка на прием не явилась. С января 2018 г. присоединились эпизоды лихорадки до 38 °С, снижение массы тела, неоднократно была госпитализирована в клиническую инфекционную больницу. С июля 2019 г. у пациентки появилась сыпь на лице. В августе 2019 г. появились жалобы на онемение, посинение пальцев кистей, стоп, образование язвочек на пальцах кистей – заподозрен системный васкулит. Вновь направлена на консультацию к ревматологу, который установил диагноз СКВ. Начата терапия метипредом 24 мг, плаквенилом 200 мг, нифедипином 60 мг. С октября 2019 г. – повышение температуры тела до 38,5 °С, ознобы, потливость, прогрессирующее снижение массы тела, боль в суставах, посинение пальцев кистей, стоп, образование язвочек на пальцах кистей. Направлена на госпитализацию для обследования и лечения.

Рис. 1. Гиперемированная полиморфная сыпь на лице в виде «бабочки».

Fig. 1. Hyperemic polymorphic butterfly rash across the face.

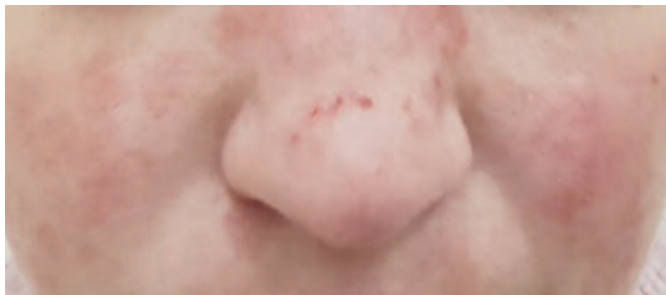


Рис. 2. Изменения пальцев кистей.

Fig. 2. Changes in fingers.



При осмотре: общее состояние больной – средней тяжести. Температура тела – 38,0 °С. Конституция: нормостеник. Кожа и видимые слизистые бледные, хейлит, афтозный стоматит, на лице – гиперемированная полиморфная сыпь (рис. 1).

Состояние питания: нормальное. Отмечается увеличение всех групп лимфатических узлов (диаметр >1 см). Грудные железы: не изменены. В остальном по органам и системам без значимых изменений. Частота дыхания – 19 в 1 мин, частота сердечных сокращений – 100 в 1 мин, артериальное давление (АД) – 110/70 мм рт. ст. Местный статус: боль при пальпации пястно-фаланговых, проксимальных межфаланговых, лучезапястных, коленных суставов. Ограничение объема движений в плечевых суставах из-за боли. Синдром Рейно. Дигитальный ангиит. Трофические изменения пальцев кистей (рис. 2).

Проведено дополнительное обследование. В клиническом анализе крови выявлена анемия (112 г/л), повышение СОЭ 38 мм/ч. В биохимическом и иммунологическом анализах обращает на себя внимание повышение С-реактивного белка (78,67 мг/л), антител к ядерным антигенам (0,51), двуспиральной ДНК (61,93 МЕ/мл), при отсутствии патологии со стороны других маркеров системного заболевания соединительной ткани, гормонов щитовидной железы, показателей гемостаза, прокальцитонина, результатов посевов крови и мочи. Рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография и ультразвуковое исследование органов брюшной полости также без особенностей.

Для исключения других причин лихорадки пациентке выполнена компьютерная томография органов грудной клетки – множественные медиастинальные и аксиллярные лимфатические узлы, размерами до 11 мм по короткой оси, участки перибронхиального уплотнения легочной ткани с тракционными бронхоэктазами в верхней доле правого легкого, нижних долях правого и левого легких, вероятно, фиброзные изменения. Магнитно-резонансная томография правой кисти – признаки минимального синовита I, II, III пястно-фаланговых суставов, регионарной венозной гипертензии.

При исследовании крови на маркеры вирусного гепатита получен отрицательный результат.

Получен положительный результат анализа крови на антитела к ВИЧ. Пациентка проинформирована о результатах, рекомендовано обращение к инфекционисту областного СПИД-центра. Тогда же выяснилось, что больная состоит на учете с ВИЧ-инфекцией с 2010 г., в настоящее время получает ралтегравир калия, ламивудин, этравирин, информирована о необходимости диспансеризации. Все эти обстоятельства пациентка скрыла от врачей поликлиники и стационара.

Учитывая выявление характерных кожных проявлений, антител к двуспиральной ДНК, состояние было расценено как СКВ, подострое течение высокой степени активности (SLEDAI 23 балла) с поражением кожи и слизистых (хейлит, афтозный стоматит,

дискоидные очаги на лице, эритема, синдром Рейно с трофическими нарушениями), суставов (артрит), периферической нервной системы (дистальная полинейропатия), иммунологическими нарушениями (антитела к двуспиральной ДНК, ядерным антигенам), как перекрестная, развившаяся у больной с ВИЧ-инфекцией, чем и объясняются особенности течения.

Проводилось лечение: общий вариант диеты; бисептол 480 мг 2 раза в сутки внутривенно капельно №10, одновременно с цефотаксимом 2 г/сут внутривенно капельно; вазапостан 60 мкг/сут внутривенно капельно №7; внутрь преднизолон 5 мг/сут (с пульс-терапией метипредом 1000 мг/сут №3); мелоксикам 15 мг/сут; омепразол 20 мг/сут; верапамил 80 мг 3 раза в сутки; парацетамол по требованию. С учетом фоновой ВИЧ-инфекции от назначения цитостатических препаратов было решено воздержаться.

На фоне терапии состояние улучшилось до удовлетворительного, отмечен регресс суставного и синдрома Рейно, высыпаний, лихорадки, активизация больной. В контрольных анализах крови отмечена нормализация острофазовых показателей. Больная выписана под наблюдение врача-инфекциониста, ревматолога и терапевта, с рекомендацией начать прием гидроксихлорохина 400 мг на ночь, продолжить терапию глюкокортикостероидами, блокаторами кальциевых каналов из группы фенилалкиламинов, ингибиторами протонной помпы в профилактической дозе и антиретровирусную терапию. Также рекомендовано направление на междико-социальную экспертизу.

Обсуждение

Приведенные наблюдения характеризуют клиническое многообразие ВИЧ-инфекции. Развитие системных («ревматологических») симптомов и синдромов при ВИЧ-инфекции связывают с иммунологическим дисбалансом Т-лимфоцитарного звена (относительное увеличение числа CD8-лимфоцитов на фоне снижения количества CD4-лимфоцитов – объекта атаки ВИЧ), активацией В-лимфоцитарного синтеза и высокой частотой образования различных антител (антиядерных, антифосфолипидных, ревматоидного фактора), повышением уровня ЦИК и др. Синтез антифосфолипидных антител у пациентов с ВИЧ/СПИДом возрастает при присоединении оппортунистических инфекций [5–8].

Приведенные клинические наблюдения требуют обсуждения нескольких диагностических и лечебно-тактических аспектов:

- Как расценивать симптомы заболевания, соответствующие диагностическим критериям СКВ?
- Как рассматривать СКВ у больной, страдающей также СПИДом, – как волчаночную «маску» ВИЧ-инфекции?
- Также интерес представляет эффективность и резистентность высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ).

У первой пациентки ставится под сомнение надежность первоначальной диагностики СКВ: при неодно-

кратном обследовании специфические волчаночные тесты (антитела к ДНК, LE-клетки) были отрицательными, ЦИК – 50 Ед (норма), С-реактивный белок (СРБ) – отрицательный, СОЭ – 30 мм/ч. СКВ не может развиваться у ВИЧ-инфицированной больной с низким содержанием CD4-клеток, поскольку в основе ее патогенеза лежит взаимодействие этих клеток с антигенами гистосовместимости II класса [11]. В связи с этим становится понятным, что развившиеся «ревматические» проявления заболевания следует расценивать как волчаночно-подобную «маску» ВИЧ-инфекции. На фоне ВААРТ отмечалось постепенное значительное улучшение клинико-лабораторных показателей. Через 1 год количество CD4-клеток увеличилось с 6 до 369 в 1 мкл, вирусные копии в крови не определялись [8].

Одним из оснований для ошибочной диагностики СКВ у пациентки 2 явилось наличие сетчатого ливедо. Скуловая, дискоидная сыпь и фотосенсибилизация в данном случае отсутствуют. Не отмечено поражения суставов, лихорадки – симптомов, ассоциированных с высокой активностью СКВ. Гломерулонефрит с протеинурией нефротического уровня, гематурией и артериальная гипертензия (АГ), гематологические нарушения (тромбоцитопения и присоединившаяся позднее легкая анемия) и обнаружение антител к ДНК в данном случае составляют 3 из 11 диагностических критериев СКВ, что требует дальнейшего дифференциально-диагностического поиска и наблюдения [10].

У пациентки 2 определялся уровень CD4 > 200 кл/мкл, что объясняет относительную сохранность противoinфекционной защиты и отсутствие явных признаков оппортунистических инфекций, а ВААРТ не назначалась. Таким образом, мы имеем дело именно с волчаночной «маской» ВИЧ-инфекции, а не с сочетанием заболеваний. ВААРТ была начата поздно из-за низкой комплаентности пациентки, сознательного отказа от диспансеризации при установлении диагноза, сокрытия от медицинского персонала факта длительного инфицирования ВИЧ, даже на фоне явных клинических симптомов, в том числе тяжелой нефропатии. В терапии ВИЧ-ассоциированной нефропатии ведущая роль принадлежит ВААРТ в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, тогда как эффективность глюкокортикостероидов не является доказанной. Это отчетливо проявилось в данном случае: на фоне ВААРТ и полной отмены глюкокортикостероидов достигнуты стабилизация и регресс нефропатии [10, 12–15].

Приведенный клинический пример (пациентка 3) иллюстрирует возможность сочетания СКВ с ВИЧ-инфекцией и ставит вопрос о роли последней в развитии первой. Также продемонстрированы особенности течения СКВ и подходов к терапии в данной ситуации [14]. С одной стороны, изменения иммунной системы, связанные с ВИЧ, способствуют более высокой активности данного заболевания, но, с другой стороны, ограничивают врача в назначении базисной терапии, однако, при этом терапия глюкокортикостероидами, в том

числе пульс-терапия, дает заметный положительный эффект. К сожалению, сокрытие пациентами информации о наличии у них ВИЧ-инфекции нередко во врачебной практике, что существенно затрудняет лечебно-диагностический процесс, при этом пациентов не останавливают возможные ошибки диагностики и лечения с самыми серьезными последствиями.

Выводы

Сходство патогенетических механизмов и клинических признаков при ВИЧ-инфекции и СКВ делают дифференциальную диагностику между этими заболеваниями крайне сложной задачей. Во избежание диагно-

стических ошибок с тяжелыми последствиями при постановке диагноза СКВ врач должен проявлять особую настороженность в отношении ВИЧ-инфекции (интерпретировать клинические признаки с учетом тщательного сбора анамнеза, использования современных диагностических тестов). Следует подходить к назначению терапии СКВ при ВИЧ-инфекции по строгим показаниям.

Конфликт интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

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

Литература / References

1. World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31 октября 2019 г. [Электронный ресурс]. URL: http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv_in_russia/hiv_in_rf_31.10.2019.pdf.pdf [VICH-infektsiia v Rossiiskoi Federatsii na 31 oktiabria 2019 g. [Elektronnyi resurs]. URL: http://aids-centr.perm.ru/images/4/hiv_in_russia/hiv_in_rf_31.10.2019.pdf.pdf (in Russian).]
3. Bakshi J, Ismajli M, Rahman A. New therapeutic avenues in SLE. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29 (6): 794–809. DOI: 10.1016/j.berh.2016.02.007
4. Алексеева Е.И., Дворяковская Т.М., Никитина И.П. и др. Системная красная волчанка: клинические рекомендации. Часть 1. Вопросы современной педиатрии. 2018; 17 (1): 19–37. DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1853 [Alekseeva E.I., Dvoriakovskaya T.M., Nikishina I.P. et al. Sistemnaia krasnaia volchanka: klinicheskie rekomendatsii. Chast' 1. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2018; 17 (1): 19–37. DOI: 10.15690/vsp.v17i1.1853 (in Russian).]
5. Viot E, Duclos A, Adelaide L et al. Autoimmune diseases and HIV infection: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96 (4): e5769. DOI: 10.1097/MD.0000000000005769
6. Пузанова О.Г. Ревматические маски ВИЧ-инфекции. Внутренняя медицина. 2007; 4 (4). <http://www.mif-ua.com/archive/article/2838> [Puzanova O.G. Revmaticheskie maski VICH-infektsii. Vnutrenniaia meditsina. 2007; 4 (4). <http://www.mif-ua.com/archive/article/2838> (in Russian).]
7. Буханова Д.В., Белов Б.С. Поражение суставов при ВИЧ-инфекции. Медицинский совет. 2018; (9): 82–7. DOI:10.21518/2079-701X-2018-9-82-87 [Bukhanova D.V., Belov B.S. Porazhenie sustavov pri VICH-infektsii. Meditsinskii sovet. 2018; (9): 82–7. DOI:10.21518/2079-701X-2018-9-82-87 (in Russian).]
8. Скрыбина Е.Н., Магдеева Н.А., Нам И.Ф. Системная красная волчанка или волчаночноподобная «маска» ВИЧ-инфекции? Саратовский научно-медицинский журнал 2009; 5 (3): 444–6. [Skriabina E.N., Magdeeva N.A., Nam I.F. Sistemnaia krasnaia volchanka ili volchanochopodobnaia "maska" VICH-infektsii? Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal 2009; 5 (3): 444–6. (in Russian).]
9. Сигидин Я.А., Гусева Н.Г., Иванова М.М. Диффузные болезни соединительной ткани (Системные ревматические заболевания): руководство для врачей. М.: Медицина, 2004. [Sigidin Ya.A., Guseva N.G., Ivanova M.M. Diffuznye bolezni soedinitel'noi tkani (Sistemnye revmaticheskie zabolevaniia): rukovodstvo dlia vrachei. Moscow: Meditsina, 2004 (in Russian).]
10. Пономарева Е.Ю., Пульдяков А.А., Анащенко А.В., Ребров А.П. Клиническая манифестация ВИЧ-инфекции, имитирующая ревматические заболевания. Научно-практическая ревматология. 2018; 56 (4): 525–530. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-525-530 [Ponomareva E.Yu., Shul'diakov A.A., Anashchenko A.V., Rebrov A.P. Klinicheskaiia manifestatsiia VICH-infektsii, imitiruiushchaia revmaticheskie zabolevaniia. Nauchno-prakticheskaiia revmatologiya. 2018; 56 (4): 525–530. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-525-530 (in Russian).]
11. Kamnerer R, Burgisser P, Frei PC. Anti-human immunodeficiency virus type I antibodies of noninfected subjects are not related to antibodies occurring in systemic diseases. *Clin Dign Lab Immunol* 1995; 2(4): 458–61. DOI: 10.1128/cdli.2.4.458-461.1995
12. Evans-Jones JG, Cottle LE, Back DJ et al. Recognition of risk for clinically significant drug interactions among HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (10): 1419–21. DOI: 10.1086/652149
13. Fox C, Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29 (2): 244–58. DOI: 10.1016/j.berh.2015.04.019
14. Diana NE, Naicker S. Update on current management of chronic kidney disease in patients with HIV infection. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016; 9: 223–34. DOI: 10.2147/IJNRD.S93887
15. Соловьев С.К., Асеева Е.А., Попкова Т.В. и др. Системная красная волчанка: новые горизонты диагностики и терапии. Научно-практическая ревматология. 2020; 58 (1): 5–14. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-5-14 [Solov'ev S.K., Aseeva E.A., Popkova T.V. et al. Sistemnaia krasnaia volchanka: novye gorizonty diagnostiki i terapii. Nauchno-prakticheskaiia revmatologiya. 2020; 58 (1): 5–14. DOI: 10.14412/1995-4484-2020-5-14 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Маргарита Александровна Громова – канд. мед. наук, ассистент каф. факультетской терапии лечебного факультета, ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: margarita-gromov@mail.ru
Margarita A. Gromova – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: margarita-gromov@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.02.2021
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.02.2021

Астения и когнитивные нарушения на фоне перенесенного COVID-19. Возможности препарата Актовегин в их коррекции

Т.М. Остроумова¹, О.Д. Остроумова^{1,2}, Е.Ю. Эбзеева², Н.А. Араблинский³

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

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

t.ostroumova3@gmail.com

Аннотация

На настоящий момент нет определенного устоявшегося термина, который бы описывал весь спектр симптомов, на которые предъявляют жалобы пациенты, перенесшие COVID-19. Предложены термины «постковидный синдром» (англ. – post-COVID-19 syndrome), «длительный COVID-19» (англ. – long-COVID-19), «подострый COVID-19» (англ. – post-acute COVID-19) и «отдаленные эффекты COVID-19» (англ. – long-term effects of COVID-19). В условиях отсутствия четких критериев диагноза потенциальными последствиями перенесенного COVID-19 могут считаться симптомы, сохраняющиеся в течение 2–3 нед и более после развития первых симптомов COVID-19. Одними из наиболее частых синдромов у пациентов с перенесенным COVID-19 являются астения и когнитивные нарушения (КН). Астения является одним из самых частых симптомов среди пациентов, перенесших COVID-19, который может персистировать в течение более 100 дней после начала респираторных симптомов. Факторы риска астении и КН у пациентов, перенесших COVID-19, окончательно не установлены и продолжают изучаться. Патогенез развития астении и КН на данный момент также продолжает изучаться, но очевидно, что он имеет многозвеньевой характер. На настоящий момент способность SARS-CoV-2 повреждать нервные клетки требует уточнения. При этом очевидно, что важную роль в развитии астении и КН при COVID-19 играют эндотелиальная дисфункция и нарушения микроциркуляции, которые, в свою очередь, развиваются вследствие имеющихся при данной инфекции системного воспаления и коагулопатии. Подходы к профилактике и коррекции астении и КН после COVID-19 также находятся на начальных этапах изучения. Имеются единичные работы об эффективности противовирусных препаратов, также не вызывает сомнения необходимость коррекции имеющихся у больных коморбидных сосудистых факторов риска астении и КН. Имеются также данные об улучшении состояния пациентов, перенесших COVID-19, на фоне терапии Актовегином. Описана серия клинических случаев пациентов, обратившихся к неврологу, которым, в связи с сохраняющимися жалобами на астению и КН, был назначен Актовегин в дозе 600 мг/сут в течение 1–3 мес, все пациенты отмечают уменьшение выраженности когнитивных и астенических симптомов.

Ключевые слова: постковидный синдром, длительный COVID-19, подострый COVID-19, отдаленные эффекты COVID-19, астения, когнитивные функции, когнитивные нарушения, Актовегин.

Для цитирования: Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Эбзеева Е.Ю., Араблинский Н.А. Астения и когнитивные нарушения на фоне перенесенного COVID-19. Возможности препарата Актовегин в их коррекции. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 1: 28–34.

DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00035

Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 patients. Actovegin potential in their management

Tatiana M. Ostroumova¹, Olga D. Ostroumova^{1,2}, Elizaveta Yu. Ebzeeva², Nikita A. Arablinskiy³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

t.ostroumova3@gmail.com

Abstract

A definite well-established term that would describe the full range of symptoms that patients who have had COVID-19 complain about does not exist. The terms “Post-COVID-19 syndrome”, “Long-COVID-19”, “Post-acute COVID-19” and “long-term effects of COVID-19” have been proposed. In the absence of clear diagnostic criteria, the potential consequences of the COVID-19 can be considered as symptoms that persist for 2–3 weeks or longer after the development of the first symptoms of COVID-19. Fatigue and cognitive impairment (CI) are one of the most common symptoms in patients with COVID-19. Fatigue is one of the most common symptoms among COVID-19 patients, which can persist for more than 100 days after the onset of respiratory symptoms. The risk factors for fatigue and CI in patients with COVID-19 have not been definitively established and continue to be studied. The pathogenesis of the development of asthenia and CI at the moment are currently in research, however, it is obvious that the pathophysiology is multifactorial. The ability of SARS-CoV-2 to damage nerve cells requires clarification. At the same time, it is obvious that an important role in the development of post-COVID-19 fatigue and CI is played by the endothelial dysfunction and microcirculation disorders, which, in turn, develop as a result of systemic inflammation and coagulopathy present in this infection. Approaches to the pre-

vention and treatment of post-COVID-19 fatigue and CI are also currently in research. There are single papers that present the effectiveness of antiviral drugs; there is also no doubt about the need to correct the comorbid vascular risk factors of fatigue and CI. There is also evidence of an improvement in the condition of post-COVID-19 patients who received Actovegin therapy. A case series of patients who consulted a neurologist, who, due to persisting complaints of fatigue and CI, were prescribed Actovegin 600 mg/day was published. Within 1–3 months, all patients noted a decrease in the severity of cognitive and fatigue symptoms.

Key words: Post COVID-19, Long-COVID-19, Post-acute COVID-19, Long-term effects of COVID-19, fatigue, cognitive functions, cognitive impairment, Actovegin.

For citation: Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Ebzeeva E.Yu., Arablinskiy N.A. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 patients. Actovegin potential in their management. Clinical review for general practice. 2021; 1: 28–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00035

Введение

С момента выявления нового вирус SARS-CoV-2 (COVID-19) в декабре 2019 г. в городе Ухань пандемия затронула более 108 млн человек в мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, на 15 февраля 2021 г. в Российской Федерации выявлено более 4 млн подтвержденных случаев заболевания [1]. Несмотря на беспрецедентные усилия всего медицинского сообщества в выявлении, профилактике и лечении COVID-19, последствия перенесенного COVID-19 еще только предстоит выявить и изучить. На настоящий момент нет определенного устоявшегося термина, который бы описывал весь спектр симптомов, на которые предъявляют жалобы пациенты, перенесшие COVID-19. Авторы описывают это состояние как «постковидный синдром» (англ. – post-COVID-19 syndrome) [2], «длительный COVID-19» (англ. – long-COVID-19) [3], «подострый COVID-19» (англ. – post-acute COVID-19) [4] и «отдаленные эффекты COVID-19» (англ. – long-term effects of COVID-19) [5]. В условиях отсутствия четких критериев диагноза потенциальными последствиями перенесенного COVID-19 могут считаться симптомы, сохраняющиеся в течение 2–3 нед и более после развития первых симптомов COVID-19 [4, 5]. При этом жалобы пациентов не связаны с тяжестью имевшихся у них респираторных симптомов и могут возникать как у больных COVID-19, которым потребовалась госпитализация, так и у пациентов, находившихся на лечении дома [6, 7]. Лидирующими симптомами у пациентов, перенесших COVID, являются проявления астении (утомляемость или слабость), а также когнитивные нарушения (КН) [5]. В метаанализе S. Lopez-Leon и соавт. [5] (15 исследований с выборкой 100 человек и больше, всего включены данные 47 970 пациентов, перенесших COVID-19) астения являлась ведущей жалобой, и ее частота составляла 58%, 27% пациентов предъявляли жалобы на снижение концентрации внимания, а 16% – на нарушения памяти. В связи с этим целью настоящего обзора был анализ литературных данных о таких неврологических последствиях COVID-19, как астения и КН.

Астения и когнитивные нарушения на фоне перенесенного COVID-19

Под поствирусной астенией подразумевается целый спектр симптомов. Основным проявлением астении является усталость и утомляемость, которые сохраняются после перенесенной острой вирусной инфекции и сопровождаются болями в мышцах и суставах, голов-

ными болями, расстройствами пищеварения, нарушением концентрации внимания и памяти и др. [8]. Если подобные симптомы сохраняются в течение 6 мес и более, требуется проведение дифференциального диагноза с синдромом хронической усталости [8]. Астения и синдром хронической усталости ассоциированы как с вирусными (например, вирус Эпштейна–Барр), так и с бактериальными инфекциями (например, боррелиями) [9]. Кроме того, более 2/3 пациентов, перенесших острый респираторный дистресс синдром, предъявляют данные жалобы в течение первого года [10], а КН могут сохраняться в течение последующих 5 лет [11]. Астения является одним из самых частых симптомов и среди пациентов, перенесших COVID-19 [5, 7], который может персистировать в течение более 100 дней после начала респираторных симптомов [6, 7].

Факторы риска развития астении и КН на фоне перенесенного COVID-19 находятся на стадии изучения. Так, в работе D.L. Sykes и соавт. [12] (134 пациента, перенесших пневмонию при COVID-19, 65,7% – мужчины, медиана периода наблюдения 113 дней) астения и нарушения памяти статистически значимо чаще встречались у женщин ($p=0,005$ и $p=0,001$ соответственно). При более детальном анализе жалоб авторы выявили, что женщины статистически значимо чаще предъявляли жалобы на астению и миалгии ($p<0,001$), в то время как частота жалоб на нарушения памяти, снижение концентрации внимания и КН у пациентов разного пола не различалась. С другой стороны, в немецком проспективном онлайн исследовании Life&Covid [13] ($n=127$) не было выявлено статистически значимых различий по частоте жалоб на утомляемость между мужчинами и женщинами, а также при сравнении пациентов разных возрастных групп.

Состояние когнитивных функций после перенесенного COVID-19 на настоящий момент практически не изучено. Имеются лишь единичные публикации, в которых проводилось нейропсихологическое тестирование, а не только оценка жалоб пациентов. Так, в небольшом исследовании [14] (18 пациентов, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести и 10 здоровых добровольцев, медиана периода наблюдения – 85 дней) пациенты после перенесенного COVID-19, по сравнению с группой контроля, имели меньший средний балл ($p=0,0002$) по результатам модифицированного телефонного интервью для оценки когнитивного статуса (англ. – Modified Telephone Interview for Cognitive Status, TICS-M). Кроме того, пациенты, перенесшие COVID-19, статистически значимо хуже выполняли

разделы данного интервью, в которых оценивались концентрация внимания ($p=0,029$), беглость речи ($p=0,009$) и рабочая память ($p=0,004$). Авторами не было выявлено взаимосвязи между средним баллом по TICS-M и возрастом, полом, уровнем тревоги и депрессии, а также утомляемостью. С другой стороны, в исследовании М. Almeria и соавт. [15] (35 пациентов, перенесших COVID-19, без КН в анамнезе) у участников, которые предъявляли жалобы когнитивного характера, отмечались статистически значимо более высокие уровни тревоги и депрессии ($p=0,047$ и $p=0,008$ соответственно). Более подробная оценка когнитивных функций была проведена в работе Н. Zhou и соавт. [16] (29 пациентов, перенесших COVID-19, и 29 здоровых добровольцев). Нейropsychологическое обследование проводилось онлайн с использованием тестов символично-числового кодирования, построения маршрута, повторения чисел в прямом порядке и непрерывной производительности (англ. – Continuous Performance Test, CPT). По сравнению с группой контроля пациенты, перенесшие COVID-19, хуже справлялись со 2 и 3-й частями CPT ($p<0,05$).

Представляется важным тот факт, что, согласно предварительным данным, наличие и тяжесть КН и астении у пациентов, перенесших COVID-19, не связаны с тяжестью перенесенного заболевания [6, 7, 12], что может свидетельствовать в пользу их развития именно как неврологического осложнения COVID-19.

Патогенез астении и когнитивных нарушений на фоне перенесенного COVID-19

На настоящий момент продолжается изучение вопроса о способности SARS-CoV-2 повреждать нервные клетки. Предыдущие коронавирусы были обнаружены в гиппокампах, а также в белом веществе лобной теменной и затылочной долей при аутопсийном исследовании умерших пациентов [17, 18]. Однако появляется все больше данных, что характер поражения головного мозга у пациентов с COVID носит чаще неспецифический характер с признаками гипоксии и эндотелиальной дисфункции, нежели с проявлениями прямого вирусного поражения. Вирус SARS-CoV-2 тропен к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), которые широко распространены в клетках эндотелия сосудов [19]. Инфицирование эндотелиальных клеток SARS-CoV-2 может потенциально нарушать регуляцию сосудистого тонуса. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 также может развиваться вследствие системного воспаления и коагулопатии [20]. С. Delorme и соавт. [21] с помощью позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтордезоксиглюкозы выявили снижение метаболизма глюкозы в лобных долях у пациентов с астенией на фоне перенесенного COVID-19. Кроме того, по данным систематического обзора [22], у 34% пациентов с COVID-19 выявлено диффузное повреждение белого вещества головного мозга, в основном в подкорковых зонах и глубинных отделах белого вещества. При этом М.Н. Lee и соавт. [23] не выявили

SARS-CoV-2 в головном мозге в серии из 18 аутопсий. Кроме того, гиперинтенсивные изменения в белом веществе головного мозга соответствовали зонам мультифокального поражения сосудов малого калибра с явлениями транссудата. При гистологическом исследовании авторами также выявлено уменьшение толщины базальной мембраны клеток эндотелия.

За счет развития системного воспалительного ответа и цитокинового шторма эндотелиальные клетки являются прямой мишенью воспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют адгезию хемокинов и развитие эндотелиита [20]. Эти патологические процессы приводят к повреждению эндотелиальных клеток и увеличению проницаемости сосудистой стенки [20], что также может объяснить развитие и длительное персистирование астении и КН на фоне COVID-19. Так, в цитируемой выше работе Н. Zhou и соавт. [16] выявлена статистически значимая корреляция между уровнем С-реактивного белка и скоростью реакции в частях 1 и 2 CPT ($r=0,557$, $p=0,002$ и $r=0,410$, $p=0,03$).

При эндотелиальной дисфункции также снижается продукция простациклина, обладающего антиагрегационным эффектом, и повышается синтез тромбоксана, который увеличивает агрегационные свойства тромбоцитов [20]. Эти процессы, в свою очередь, могут привести к вторичному рекрутированию циркулирующих лейкоцитов, либо за счет взаимодействий лейкоцитов с тромбоцитами, находящимися на эндотелиальных клетках, либо за счет переноса компонентов тромбоцитарного комплекса (например, гликопротеина Ib) тромбоцитарными микровезикулами на мембрану лейкоцитов [20]. Соответственно, можно предположить, что подобное взаимодействие между эндотелиальными клетками, тромбоцитами и лейкоцитами в стенках малых церебральных сосудов может приводить к нарушению микроциркуляции и снижению церебральной перфузии, что также вносит свой вклад в патогенез астении и КН.

Тактика ведения пациентов, перенесших COVID-19

Подход к ведению пациентов с астенией и КН после COVID-19 должен быть индивидуальным и мультидисциплинарным, поскольку данные пациенты часто имеют множество сопутствующих заболеваний, которые также могут вносить свой вклад в развитие КН и астении. В клинических рекомендациях Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [24] подчеркивается, что крайне важно как можно тщательнее собирать анамнез и выявлять жалобы на астению и КН у пациентов, перенесших COVID-19. На настоящий момент нет единых рекомендаций касательно скрининговых шкал для оценки выраженности симптомов астении и КН. Для диагностики выраженности астении представляется возможным использование, например, шкалы оценки астении

MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) или FAS-10 (Fatigue Assessment Scale), а у пожилых пациентов опросника «Возраст не помеха» [25]. Для выявления КН возможно использование скрининговых тестов, таких как тест Mini-Cog или Монреальская шкала оценки когнитивных функций. При этом важно оценить состояние памяти и концентрации внимания, поскольку именно эти домены, согласно данным предварительных исследований, чаще всего страдают у пациентов, перенесших COVID-19.

Кроме того, крайне важно оценить наличие у пациента тревожных и депрессивных расстройств, поскольку они могут усиливать имеющиеся симптомы или проявляться в виде жалоб на КН и повышенную утомляемость. По данным систематического обзора J. Xiong и соавт. [26], до 50,9% лиц в общей популяции во время текущей пандемии имеют тревожное расстройство, а депрессией страдают до 48,3%. Кроме того, 7% пациентов, перенесших COVID-19, могут иметь посттравматическое стрессовое расстройство [27]. Соответственно крайне важно выявлять эмоциональные нарушения и при необходимости корректировать их или направлять пациентов к психиатру для назначения лечения.

Также необходимо выявление и коррекция имеющихся у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета, заболеваний сердца и т.д.), поскольку они увеличивают риск развития и прогрессирования как КН, так и астении.

Для коррекции симптомов, согласно рекомендациям NICE [24], необходимо объяснить пациенту стратегии селф-менеджмента (self-managment), которые включают в себя нормализацию режима сна и бодрствования, правильное питание, отказ от вредных привычек, рациональные физические нагрузки с постепенным увеличением интенсивности.

Клинических рекомендаций по медикаментозной коррекции симптомов астении и КН после COVID-19 на настоящий момент не существует, и этот вопрос находится на стадии изучения. Имеются данные Иранского пилотного рандомизированного в параллельных группах исследования [28] (27 человек получали софосбувир/даклатасвир и гидроксихлорохин, а 28 пациентов – только гидроксихлорохин в течение 7 дней), в котором изучалось влияние терапии софосбувиром и даклатасвиром на выраженность симптомов у пациентов с COVID-19 легкой степени тяжести. Через 1 мес после включения в исследование в группе лечения софосбувир/даклатасвир статистически значимо меньшее число пациентов предъявляли жалобы на утомляемость, по сравнению с группой контроля (2 и 16 человек соответственно, $p < 0,001$). Другим потенциально эффективным препаратом, который может предотвратить развитие КН и астении у пациентов с COVID-19 является флувоксамин. По результатам небольшого когортного исследования [29] (65 пациентов с COVID-19 получали флувоксамин в дозе 50 мг 2 раза в день, 48 – не получали) па-

циенты, которым проводилась терапия флувоксамином, на 14-й день не предъявляли никаких жалоб, в то время как у 60% участников, не получавших флувоксамин, отмечались остаточные симптомы (в том числе астения и КН).

У пациентов с персистирующими симптомами астении и жалобами на нарушения памяти или снижение концентрации внимания после перенесенного COVID-19 потенциально могут быть использованы различные нейрометаболические препараты. При выборе определенного лекарственного средства крайне важно, чтобы этот препарат обладал мультимодальным механизмом действия, был эффективен и не вызывал нежелательных межлекарственных взаимодействий. Одним из таких лекарственных средств является препарат Актовегин. Актовегин представляет собой депротеинизированный ультрафильтрат, получаемый из крови телят, не содержащий эндотоксинов и антигенов [30]. Актовегин обладает множеством механизмов действия, включающих снижение скорости апоптоза, уменьшение оксидативного стресса, улучшение метаболизма глюкозы и кислорода [30], что крайне важно в условиях гипоксических и ишемических поражений центральной нервной системы у пациентов, перенесших COVID-19. Кроме того, учитывая данные о развитии у пациентов с COVID-19 эндотелиальной дисфункции с поражением микроциркуляторного русла, крайне важным представляются данные о возможности Актовегина увеличивать количество функционирующих капилляров, а также уменьшать шунтирования кровотока и перикапиллярных пространств. Так, в исследовании А.А. Федорович [31] (28 здоровых добровольцев) после инфузии Актовегина отмечалось статистически значимое увеличение кровотока в капиллярах ($p < 0,04$) и уменьшение размера перикапиллярной зоны ($p < 0,0001$), что может косвенно свидетельствовать об улучшении тканевого метаболизма. Автор предположил, что данный эффект связан со способностью Актовегина активировать выработку оксида азота в эндотелиальных клетках или же его прямым миотропным действием на прекапиллярные сфинктеры. В другой работе [32] оценивалось влияние Актовегина на состояние микроциркуляции и когнитивных функций у 60 пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с легкими и умеренными КН. Участники исследования были рандомизированы на две группы. В 1-ю группу вошли 30 пациентов, которые получали Актовегин парентерально 250,0 мл (8 мг/мл) в течение 10 дней, с последующим переходом на таблетированную форму в дозе 1200 мг/сут (400 мг 3 раза в день) на протяжении 4 нед. Вторая группа являлась группой сравнения, в которой участники получали только антигипертензивную терапию ($n=30$). Результаты оценки плотности капиллярной сети показали, что в группе Актовегина статистически значимо увеличилось количество функционирующих капилляров по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов в группе Актовегина отмечалось статистически значимое улучшение кон-

центрации внимания, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,005$), что крайне важно в терапии КН после COVID-19, поскольку снижение концентрации внимания является одной из самых частых жалоб этих пациентов.

Кроме того, Актовегин оказывает влияние на агрегацию и деформируемость эритроцитов, что способствует улучшению кровообращения на уровне микро- и макроциркуляторного русла. Так, в исследование М.М. Танашиян и соавт. [33] были включены 47 пациентов (средний возраст $63,8 \pm 5,4$ года) с хронической ишемией мозга и 28 человек, сопоставимых по полу и возрасту, без сопутствующей сосудистой патологии головного мозга, составивших группу контроля. Пациенты с хронической ишемией головного мозга были разделены на 2 подгруппы: в подгруппе 1 ($n=23$) Актовегин назначался в дозе 1000 мг/сут в виде внутривенных капельных инфузий, в подгруппе 2 ($n=24$) – в дозе 160 мг/сут в течение 14 дней. Оценку когнитивных функций проводили с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций. У пациентов в подгруппе 1 (доза 1000 мг/сут), несмотря на изначально худшие показатели, на фоне применения Актовегина отмечено более выраженное и значимое улучшение состояния КФ. Было установлено стойкое положительное влияние Актовегина на концентрацию внимания как в звене усвоения информации, так и в звене перераспределения внимания между отдельными пунктами выполняемого задания и на ассоциативную память. При анализе действия Актовегина на реологию крови было выявлено, что на фоне введения Актовегина образуются менее крупные и менее прочные эритроцитарные агрегаты ($p=0,0034$) как в основной группе пациентов, так и в контрольной группе. Подобное улучшение деформируемости эритроцитов статистически значимо ассоциировалось с улучшением когнитивных функций. Также на базовом визите и в конце периода наблюдения всем участникам была проведена функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга, на которой было выявлено увеличение зон функциональной активности головного мозга у подавляющего большинства обследованных пациентов.

Наконец, имеются данные об улучшении состояния пациентов, перенесших COVID-19, на фоне терапии Актовегином. Описана серия клинических случаев пациентов, обратившихся к неврологу, которым, в связи с сохраняющимися жалобами на астению и КН, был назначен Актовегин в дозе 600 мг/сут. Авторы продолжают наблюдать 23 пациента, которые получают препарат в течение 1–3 мес. Все пациенты отмечают уменьшение выраженности когнитивных и астенических симптомов [34]. Кроме того, опубликованы данные открытого контролируемого исследования [35] (440 па-

циентов, перенесших COVID-19, с хронической ишемией головного мозга, возраст 54–85 лет), в котором оценивалось влияние Актовегина на астению и когнитивные функции, а также другие частые жалобы. Участники исследования были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы ($n=220$) получали Актовегин по схеме: 800 мг внутривенно капельно в течение 2 дней, затем 400 мг внутривенно капельно в течение 10 дней, после чего пациенты переходили на таблетированную форму препарата в дозе 400 мг (2 таблетки) 3 раза в день в течение 2,5 мес. Пациенты во 2-й группе не получали Актовегин и составили группу контроля. Было выявлено, что в группе пациентов, получавших Актовегин, в конце периода наблюдения отмечалась статистически значимо меньшая частота субъективных жалоб на КН, нарушения сна, головокружение, астению, нарушения эмоционального состояния и головную боль, по сравнению с группой контроля (38,5% и 62,1% соответственно, $p < 0,01$). Кроме того, на 30-й день терапии Актовегином в 2 раза снизился средний балл по шкале астении MFI-20, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Помимо этого, в группе пациентов, получавших Актовегин, отмечено статистически значимо большее улучшение всех исследуемых когнитивных функций, которые оценивались по краткой шкале оценки психического статуса и Монреальской шкале оценки когнитивных функций, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом Актовегин оказал наибольшее влияние на нормализацию и улучшение зрительно-пространственных навыков, ориентации, памяти и управляющих функций, которые по имеющимся данным нарушены у пациентов, перенесших COVID-19.

Заключение

Появляется все больше данных о развитии астении и КН у пациентов, перенесших COVID-19. Требуется больше наблюдений и тщательно спланированных исследований, которые позволили бы выявить факторы риска, механизмы развития и тактику ведения подобных пациентов. Наиболее вероятно, что патогенез их развития включает в себя не прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 на головной мозг, а эндотелиальную дисфункцию. Необходимы тщательное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, и коррекция имеющихся у них эмоциональных нарушений. В терапии астении и КН у пациентов, перенесших COVID-19, потенциально могут быть использованы нейропротекторы с мультимодальным действием, такие как препарат Актовегин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>
- Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol* 2021; 93 (2): 673–4. DOI: 10.1002/jmv.26465
- Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med* 2021; 268: 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint]* 2021; 2021.01.27.21250617. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617
- Townsend L, Dowds J, O'Brien K et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
- Townsend L, Dyer AH, Jones K et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* 2020; 15 (11): e0240784. DOI: 10.1371/journal.pone.0240784
- Воробьева Ю.Д., Дюкова Г.М. Астенический синдром в контексте пандемии COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020; 33: 26–34. [Vorobyeva Yu.D., Diukova G.M. Asthenic syndrome in context of COVID-19 pandemic. *Medical alphabet*. 2020; 33: 26–34 (in Russian).]
- Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun* 2012; 26 (1): 24–31. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.06.016
- Neufeld KJ, Leoutsakos JMS, Yan H et al. Fatigue symptoms during the first year following ARDS. *Chest* 2020; 158 (3): 999–1007. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.059
- Sasannejad C, Ely EW, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care* 2019; 23 (1): 352. DOI: 10.1186/s13054-019-2626-z
- Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N et al. Post-COVID-19 symptom burden: what is Long-COVID and how should we manage it? *Lung* 2021; 1–7. DOI: 10.1007/s00408-021-00423-z
- Rauch B, Kern-Matschilles S, Haschka SJ et al. COVID-19-related symptoms 6 months after the infection – Update on a prospective cohort study in Germany. *MedRxiv [Preprint]* 2021; 10.1101/2021.02.12.21251619. DOI: 10.1101/2021.02.12.21251619
- Woo MS, Malsy J, Pöttgen J et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun* 2020; 2 (2): fcaa205. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa205
- Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health* 2020; 9: 100163. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100163
- Zhou H, Lu S, Chen J et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res* 2020; 129: 98–102. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022
- Jacomy H, Fragoso G, Almazan G et al. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology* 2006; 349 (2): 335–46. DOI: 10.1016/j.virol.2006.01.049
- Arbi YM, Harthi A, Hussein J. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection* 2015; 43 (4): 495–501. DOI: 10.1007/s15010-015-0720-y
- Nascimento Conde J, Schutt WR, Gorbunova EE, Mackow ER. Recombinant ACE2 expression is required for SARS-CoV-2 to infect primary human endothelial cells and induce inflammatory and procoagulative responses. *MBio* 2020; 11 (6): e03185-20. DOI: 10.1128/mBio.03185-20
- Evans PC, Rainger GE, Mason JC et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res* 2020; 116 (14): 2177–84. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230
- Delorme C, Paccoud O, Kas A et al. Covid-19 related encephalopathy: A case series with brain FDG-PET/CT findings. *Eur J Neurol* 2020; 27 (12): 2651–7. DOI: 10.1111/ene.14478
- Egbert AR, Cankurtaran S, Karpiak S. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: A rapid systematic review. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 543–54. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.014
- Lee MH, Perl DP, Nair G et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384 (5): 481–3. DOI: 10.1056/NEJMc2033369
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. Published date: 18 December 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng188
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «старческая астения». *Российский журнал геронтологической медицины*. 2020; 1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; (1): 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 (in Russian).]
- Xiong J, Lipsitz O, Nasri F et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord* 2020; 277: 55–64. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.001
- Liu N, Zhang F, Wei C et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Res* 2020; 287: 112921. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112921
- Roosbeh F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R et al. Sofosbuvir and dactasvir for the treatment of COVID-19 outpatients: a double-blind, randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76 (3): 753–7. DOI: 10.1093/jac/dkaa501
- Seftel D, Boulware DR. Prospective Cohort of fluvoxamine for early treatment of Coronavirus Disease 19. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8 (2): ofabo50. DOI: 10.1093/ofid/ofabo50
- Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci* 2012; 322 (1–2): 222–7. DOI: 10.1016/j.jns.2012.07.069
- Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res* 2012; 84 (1): 86–93. DOI: 10.1016/j.mvr.2012.03.011
- Федорович А.А., Соболева Г.Н. Коррекция когнитивных нарушений препаратом Актовегин® у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Эффективная фармакотерапия* 2015; 23: 42–51. [Fedorovich A.A., Soboleva G.N. Correction of cognitive impairments by ActoveginR in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Effective Pharmacotherapy* 2015; 23: 42–51 (in Russian).]
- Танашян М.М., Шабалина А.А., Лагода О.В. и др. Мультимодальный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (12): 61–7. [Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Lagoda O.V. et al. Multimodal approach to treatment of neurological complications of chronic brain ischemia. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018; 90 (12): 61–7 (in Russian).]
- Коняева В.В. Энцефалопатия, ассоциированная с COVID-19: опыт клинических наблюдений в практической работе невролога. *Лечебное дело*. 2020; 3: 43–6. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12255 [Konayeva V.V. Encephalopathy associated with COVID-19: experience of clinical observations in practical work of neurologist. *Lechebnoe delo*. 2020; 3: 43–6 DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12255 (in Russian).]
- Ковальчук В.В. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. *Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специали-*

ста из «красной зоны». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13 (1): 57–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 [Kovalchuk V.V. The role of the new coronavirus infection (COVID-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases.

A competent choice of pathogenic treatment is the key to success in treatment and prevention. An expert's view from the 'red zone'. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021; 13 (1): 57–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Татьяна Максимовна – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: t.ostroumova3@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Tatiana M. Ostroumova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: t.ostroumova3@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1499-247X

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Эбзеева Елизавета Юрьевна – канд. мед. наук, зав. учебной частью, доцент каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: veta-veta67@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6573-4169

Elizaveta Yu. Ebzeeva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: veta-veta67@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6573-4169

Араблинский Никита Александрович – студент 6-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: nekit1868@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7294-7274

Nikita A. Arablinskiy – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nekit1868@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7294-7274

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.02.2021

Изменения иммунитета и микроциркуляции в почках на фоне лечения гнойного пиелонефрита

Ю.Г. Чернова¹, А.И. Неймарк², И.Н. Тарасова¹, Г.А. Нитиевская¹

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия;

²КГБУЗ «Городская больница №11», Барнаул, Россия

yulya.samchuk14@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Изучить изменения иммунного статуса и микроциркуляции на фоне развития гнойного пиелонефрита и его лечения.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2019 г. на базе кафедры урологии и андрологии в КГБУЗ «Городская больница №11» (г. Барнаул) проведено проспективное когортное контролируемое рандомизированное исследование. За этот период были пролечены 94 пациента в возрасте от 20 до 60 лет с диагнозом «Острый гнойный пиелонефрит». Работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №14 от 18.11.2016), все участники подписали информированное согласие. В рамках исследования были сформированы две группы, в состав которых вошли пациенты с уже диагностированным гнойным пиелонефритом или подозрением на гнойный процесс на основании клинических, лабораторных и данных функциональных методов диагностики. Пациенты были рандомизированы и разделены на две группы в зависимости от использованных методов лечения. В 1-й группе, на фоне клинической и лабораторной неэффективности терапии, проводилось оперативное лечение ($n=47$), во 2-й группе помимо стандартной консервативной терапии гнойного пиелонефрита применялся криопреципитат ($n=47$). Все введенные когорты были сопоставимы по возрасту, полу и этнической принадлежности. Пациентам проводился анализ иммунного статуса: IgM, IgG и IgA ИФА-методом с помощью набора реактивов «Иммуноскрин-М, А, G – ИФА-Бест» ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), также определялось содержание интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактора некроза опухоли (ФНО)- α в сыворотке крови и ИЛ-8 в моче при помощи тест-системы иммуноферментного анализа «Интерлейкин-8-ИФА»; «Интерлейкин-1 β -ИФА»; «Альфа-ФНО-ИФА»; «Интерлейкин-6-ИФА» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, 2011). Дополнительно к комплексу инструментальных исследований выполнялась оценка уровня микроциркуляции в области воспаления на аппарате Лакк-2 в зонах проекции почек. Исследование маркеров иммунного статуса осуществлялось у пациентов при поступлении и на 6–7-е сутки пребывания в стационаре. Лечение всех без исключения больных предусматривало проведение комплексной консервативной терапии. Антибактериальную терапию продолжали в среднем в течение 3–4 дней после нормализации температуры тела.

Результаты. При анализе состояния иммунной системы больных 1-й группы определено разнонаправленное нарушение уровня иммуноглобулинов: статистически достоверное повышение IgG, и IgM и снижение концентрации IgA в сыворотке крови говорит о нарушении гуморального звена иммунного ответа. На 9-е сутки проводимого лечения у больных 1-й группы сохранялся сниженный уровень IgA, еще более повышался IgG, в то же время IgM имел тенденцию к снижению. При поступлении содержание провоспалительных цитокинов у пациентов 1-й группы в сыворотке крови более чем в 2 раза превышало уровень контрольных значений, что являлось естественным следствием наблюдаемого инфекционного процесса в мочевыделительной системе. На 9-е сутки проводимого лечения уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче достоверно уменьшился: содержание ИЛ-8 в моче понизилось до $10,01 \pm 0,86$ пг/мл, в крови ИЛ-6 снизился до $12,04 \pm 0,81$ пг/мл, ИЛ-1 – до $10,67 \pm 1,07$ пг/мл, ФНО- α – до $4,75 \pm 0,40$ пг/мл, но так и не достиг показателей физиологической нормы, что указывает на неполное купирование воспалительного процесса в мочевыделительной системе при использованных подходах к лечению. Во время проведения исследования показателей микроциркуляции ЛДФ-методом, до назначения терапии в 1-й группе больных, выявлялись уровни базального кровотока в понижении показателя шунтирования, снижении среднего потока крови, индекса эффективности микроциркуляции, миогенного тонуса и колебания скорости эритроцитов, повышении коэффициента вариации и нейрогенного тонуса в отличие от групп контроля и сравнения. Вследствие проведенной комплексной терапии, дополненной оперативным лечением, отмечалось статистически значимое повышение индекса эффективности микроциркуляции, повышение уровня среднего потока крови, усиление нейрогенного тонуса, снижение показателя шунтирования и миогенного тонуса. Данные показатели имели положительную динамику, но не достигли уровня значений здоровых людей. Несмотря на проведенное оперативное и антибактериальное лечение воспалительный процесс в почках сохранялся. 2-я группа. Анализ данных во второй группе до назначения медикаментозной терапии выявлял выраженные изменения концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. IgG и IgM в сыворотке крови повышались в сравнении с контрольной группой, а уровень IgA снижался, что указывало на повреждение гуморального звена иммунитета. При анализе концентрации иммуноглобулинов после проведенной терапии отмечалась нормализация их уровня, что указывало на полное восстановление гуморального звена иммунитета. У пациентов 2-й группы проводился анализ цитокинового профиля до назначения медикаментозной терапии, дополненной криопреципитатом, и на 9-е сутки лечения. Таким образом, до начала комплексной терапии обнаруживалось повышенное содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче больных более чем в 2 раза в сравнении с контрольными значениями, что являлось следствием развивающегося воспалительного процесса, и повышение ИЛ-8 в моче в 2 раза выше контрольных значений. Вследствие проведенной медикаментозной терапии с применением криопреципитата восстановился уровень ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и ИЛ-8 до показателей физиологической нормы, полученных при обследовании группы здоровых людей, это указывает на полное купирование воспалительного процесса в мочевыделительной системе при использованных подходах к лечению. Анализ общего уровня микроциркуляции в точках проекции почек на коже ЛДФ-методом выявил изменение базального кровотока схожее с данными в 1-й группе больных. Существенно снизился уровень среднего потока крови, показатель шунтирования, нейрогенного тонуса, эффективности микроциркуляции, а миогенный тонус напротив усилился. На 9-е сутки терапии отмечалось статистически достоверное повышение уровня среднего потока крови, индекса эффективности микроциркуляции, нейрогенного тонуса и показателя шунтирования. Миогенный тонус понизился до значений физиологической нормы. На основании этих изменений можно говорить об улучшении кровообращения в зоне ишемии и уменьшении гипоксии в пораженной области почек.

Ключевые слова: гнойный пиелонефрит, ишемия, иммунитет.

Для цитирования: Чернова Ю.Г., Неймарк А.И., Тарасова И.Н., Нитиевская Г.А. Изменения иммунитета и микроциркуляции в почках на фоне лечения гнойного пиелонефрита. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 1: 36–43. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00030

Kidney immune status and blood microcirculation alterations under treatment of purulent pyelonephritis

Yuliia G. Chernova, Aleksandr I. Neimark, Irina N. Tarasova, Galina A. Nitievskaja

¹City Clinical Hospital №11, Barnaul, Russia;

²Altai State Medical University, Barnaul, Russia

yulya.samchuk14@mail.ru

Abstract

Aim. To assess alterations of immune status and blood microcirculation in patients with purulent pyelonephritis during treatment.

Methods. The prospective cohort multiple randomized controlled trial was carried out at the Department of Urology and Andrology at the Municipal Hospital No. 11 (Barnaul) in 2016–2019. A total of 94 patients aged 20–60 diagnosed with purulent pyelonephritis were treated during this period. The study was approved by the Ethics Committee of the Altai State Medical University (protocol No. 14 dated November 18, 2016). The informed consent was submitted by all participants. During the study, two groups were formed, which included patients already diagnosed with purulent pyelonephritis and patients with a suspicion on purulent process based on clinical, laboratory and functional tests data. The patients were randomized and divided into two groups in accordance with the methods used. The first group, showing no clinical and laboratory response to therapy, underwent surgery (n=47), the second group received cryoprecipitate together with standard conservative treatment for purulent pyelonephritis (n=47). All the cohorts were similar in age, gender and ethnicity. The patients' immune status was estimated: IgM, IgG and IgA-based enzyme immunoassay tests were performed using the Immunoscreen-G, M, A-EIA-BEST kit by Vector-Best (Novosibirsk); serum interleukin-1 β , interleukin-6, TNF- α and urine interleukin-8 levels were assayed using the Interleukin-8-EIA-BEST, Interleukin-1 β -EIA-BEST, Alpha-TNF-EIA-BEST and Interleukin-6-EIA-BEST kits (Vector-Best, Russia, 2011). In addition to a number of instrumental tests, blood microcirculation in the zone of inflammation was assessed using the LAKK-2 analyzer in the projections of kidneys. The immune status markers were assessed upon admission and on day 6–7 of hospital stay. Each and every patient received complex conservative treatment. The patients received antibacterial therapy during an average of 3–4 days after their body temperature was back to normal.

Results. Immune status assessment in group 1 patients revealed multidirectional alterations in immunoglobulin levels: significantly increased level serum Ig G and Ig M and decreased level of Ig A indicated the impaired humoral immunity. On day 9 of treatment the patients of group 1 still showed decreased level of Ig A. Their Ig G became even higher, and the level Ig M showed a decreasing trend. Upon admission, the serum levels of proinflammatory cytokines in patients of group 1 were more than twice as high as the control level, which could be considered the natural consequence of the observed infectious process in the urinary tract. On day 9 of treatment serum levels of proinflammatory cytokines became significantly lower: urine IL-8 level declined to 10.01 ± 0.86 pg/mL, blood IL-6 level declined to 12.04 ± 0.81 pg/mL, IL-1 level declined to 10.67 ± 1.07 pg/mL, and TNF- α level declined to 4.75 ± 0.40 pg/mL. However, the latter failed to reach the physiologically normal level, which indicated the incomplete reversal of inflammation in the urinary tract against the background of using the selected treatment approach. Blood microcirculation assessment using Laser Doppler flowmetry (LDF) prior to prescribing therapy to patients of group 1 revealed the following basal blood flow indicators: decreased shunt blood flow, reduced average blood flow, index of microcirculation efficiency, myogenic tone and fluctuations in erythrocyte flow, as well as elevated coefficient of variation and neurogenic tone compared to control and comparison groups. After surgery used as an adjunct to the complex treatment the significantly increased index of microcirculation efficiency, elevated average blood flow, increased neurogenic tone, reduced shunt blood flow and myogenic tone were observed. The listed indicators showed a positive trend, but failed to reach the physiologically normal level. Kidney inflammation persisted despite surgical and antibacterial treatment. Group 2. Assessment of group 2 patients prior to prescribing drug therapy revealed the pronounced serum immunoglobulin level alterations. Serum Ig G and Ig M levels were increased compared to control group, and the Ig A level was decreased, which indicated the humoral immunity impairment. Assessment of immunoglobulin levels after treatment showed they were back to normal, which indicated complete restoration of humoral immune response. In patients of group 2, cytokine profile analysis was performed prior to prescribing drug therapy supplemented by cryoprecipitate, and on day 9 of treatment. Thus, prior to complex treatment, the patients' serum and urine levels of proinflammatory cytokines were more than twice as high as the control level, which was due to ongoing inflammatory process, and the urine IL-8 level was twice as high as the control level. Drug therapy with the use of cryoprecipitate resulted in recovery of IL-1 β , TNF- α , IL-6 and IL-8 levels to physiologically normal levels obtained by examination of healthy individuals. This indicates complete reversal of inflammation in the urinary tract against the background of using the selected treatment approach. Assessment of microcirculation in the surface projections of kidneys by LDF revealed alterations in basal blood flow similar to those observed in patients of group 1. The average blood flow, shunt blood flow, neurogenic tone and index of microcirculation efficiency decreased significantly, and the myogenic tone increased. On day 9 of treatment the significantly increased average blood flow, index of microcirculation efficiency, neurogenic tone and shunt blood flow were observed. Myogenic tone dropped to physiologically normal level. Based on the alterations observed, the improved blood circulation in the ischemic zone and reduced hypoxia in the affected area of the kidneys can be reported.

Key words: purulent pyelonephritis, ischemia, immunity.

For citation: Chernova Yu.G., Neimark A.I., Tarasova I.N., Nitievskaja G.A. Kidney immune status and blood microcirculation alterations under treatment of purulent pyelonephritis. Clinical review for general practice. 2021; 1: 36–43. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00030

Введение

В течение последних лет неуклонно продолжает увеличиваться число больных гнойными формами острого пиелонефрита, преимущественно за счет карбункулов почки. Наиболее значимыми факторами, провоцирующими рост заболеваемости, являются: увеличение числа резистентных бактериальных штаммов бактерий к наиболее применяемым антибактериальным препаратам, биологическая трансформация микробов [1], анатомические и функциональные особенности почек, снижение активности гуморальных факторов иммунитета [2].

При проникновении и распространении инфекционного агента, макроорганизм немедленно включает множество механизмов защиты, мобилизации органов и систем. Наиболее важными являются система мононуклеарных фагоцитов, иммунная система и система гемостаза. J. Fine (1964 г.) выдвинул гипотезу о влиянии септицемии – если она длится достаточно долго, то наряду с другими функциями организма нарушает дезинтоксикационную функцию ретикулоэндотелиальной системы (систему мононуклеарных фагоцитов) [3].

Иммуноглобулины имеют множество функций, основными из которых являются:

1. Нейтрализация токсинов вырабатываемых бактериями (IgG).
2. Активация комплемента (терминальные компоненты комплемента пробивают дыры на поверхности клеточной стенки и приводят к «осмотической» смерти, IgM и IgG), защита слизистых оболочек (подавление адгезии патогенов к поверхности слизистой оболочки, IgA).
3. Изменение формы бактерий и другого поглощаемого материала (IgM).
4. Иммобилизация бактерий (нарушение подвижности).
5. Опсонизация бактерий (напрямую или опосредованно путем активации комплемента, IgG).
6. Антителозависимая клеточная опосредованная цитотоксичность, вызванная разрушением микроорганизмов за счет высвобождения токсических субстанций – порфиринов [4].

Дефицит иммуноглобулинов может быть связан с гипоглобулинемией и подавлением выработки В-клеток в костном мозге [5].

Исследование уровня и баланса цитокинов является важным моментом для раскрытия механизмов активации иммунного реагирования в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний.

Увеличение продукции таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли (ФНО)- α , у больных пиелонефритом выступает критерием активности воспалительного процесса [6].

J.F. Bermejo-Martin, M.C. Garcia-Arevalo, R.O. de Lejarazu (2007 г.) [7] выразили свое мнение о необходимости оценки уровня цитокинов в крови у больных с воспалительными заболеваниями, тем более что продук-

ция некоторых, к примеру ФНО- α , возрастает лишь при остром воспалительном процессе. Показано, что уровень ИЛ-8 в моче прямо пропорционально зависит от активности воспалительного процесса в мочевыделительной системе [8].

Достаточно большую роль в развитии и поддержании воспаления в почках играет расстройство кровообращения. При уменьшении скорости кровотока происходит задержка и внедрение бактерий в ткань почки, поражая, в первую очередь, интерстиций мозгового вещества почек, формируя благоприятный фон (высокая концентрация аммония и осмолярность) для инвазии бактериальной флоры [9]. При гистологическом анализе тканей с нарушенной микроциркуляцией определяются тромбы в венозных сосудах, стаз в капиллярах, нарушение проницаемости стенок сосудов, что приводит к усиленному проникновению и размножению бактерий в интерстициальной ткани почек [10].

Нарушение микроциркуляции приводит также к формированию гипоксии и метаболическому ацидозу в тканях почки с последующим угнетением обменных процессов, накоплением и циркуляцией в крови протеолитических ферментов и биологически активных веществ, образованных при гибели бактерий, разрушении лейкоцитов и тучных клеток [11].

Цель исследования: изучить изменения иммунного статуса и микроциркуляции на фоне развития гнойного пиелонефрита и его лечения.

Материалы и методы

За этот период были обследованы и пролечены 94 пациента в возрасте от 20 до 60 лет (13 мужчин, 81 женщина) с диагнозом «Острый гнойный пиелонефрит». Работа одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол №14 от 18.11.2016), все участники подписали информированное согласие.

Все исследуемые пациенты поступали в приемный покой дежурного урологического стационара по службе скорой медицинской помощи или в экстренном порядке при направлении из поликлиники по месту жительства.

После обследования пациенты случайно были разделены на группы в соответствии с тактикой терапии. В 1-ю группу вошли 47 пациентов (7 мужчин, 40 женщин) с тяжелым течением пиелонефрита. Пациенты этой группы получали традиционную консервативную терапию, но на фоне ее неэффективности были прооперированы. Во 2-ю группу вошли 47 больных (6 мужчин, 41 женщина) с тяжелым течением пиелонефрита, в комплекс терапии которых был добавлен криопреципитат. Пациенты 1 и 2-й групп не отличались друг от друга по тяжести течения заболевания, проведенной антибактериальной и дезинтоксикационной терапии.

Помимо стандартного комплекса лабораторного обследования, пациентам проводилось исследование системы иммунитета.

Анализ показателей иммунного статуса проводился в лаборатории КГБУЗ «Городская больница №11», г. Барнаула. Определялось содержание основных иммуноглобулинов, таких как IgM, IgG и IgA, ИФА-методом с помощью набора реактивов «Иммуоскрин-М, А, G – ИФА-Бест» ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск).

Анализ содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α в сыворотке крови и ИЛ-8 в моче происходил при помощи тест-системы иммуноферментного анализа «Интерлейкин-8-ИФА»; «Интерлейкин-1 β -ИФА»; «Альфа-ФНО-ИФА»; «Интерлейкин-6-ИФА» (ЗАО «Вектор-Бест», Россия, 2011). Основой метода анализа является твердофазная иммуноферментная реакция в «сэндвич»-варианте с использованием моно- и поликлональных антител к ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α .

В дополнение к инструментальным методам диагностики выполнялась лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), которая является непрямым (косвенным) методом определения уровня микроциркуляции крови в органах. Она неинвазивна и абсолютно безопасна, но при этом обладает высокой чувствительностью к гемодинамическим отклонениям в сосудистом русле [12].

Для оценки уровня микроциркуляции в тканях почек применялся аппарат ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия) с программным обеспечением ЛДФ. Анализ производился с биологически активных точек проекции почек на коже в поясничной области, имеющих точную локализацию и интенсивное кровоснабжение [13].

Результаты

1-я группа. При анализе состояния иммунной системы больных 1-й группы определено разнонаправленное нарушение уровня иммуноглобулинов (рис. 1): статистически достоверное повышение IgG, IgM и снижение концентрации IgA в сыворотке крови говорит о нарушении гуморального звена иммунного ответа.

На 9-е сутки проводимого лечения у больных 1-й группы сохранялся сниженный уровень IgA, еще более повышался IgG, в то же время IgM имел тенденцию к снижению.

При поступлении содержание провоспалительных цитокинов у пациентов 1-й группы в сыворотке крови более чем в 2 раза превышало уровень контрольных значений, что являлось естественным следствием наблюдаемого инфекционного процесса в мочевыделительной системе (рис. 2).

На 9-е сутки проводимого лечения уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче достоверно уменьшился: содержание ИЛ-8 в моче понизилось до $10,01 \pm 0,86$ пг/мл, в крови ИЛ-6 снизился до $12,04 \pm 0,81$ пг/мл, ИЛ-1 – до $10,67 \pm 1,07$ пг/мл, ФНО- α – до $4,75 \pm 0,40$ пг/мл, но так и не достиг показателей физиологической нормы, что указывает на неполное купирование воспалительного процесса в мочевыделительной системе при использованных подходах к лечению.

Во время проведения исследования показателей микроциркуляции методом ЛДФ до назначения терапии в

Рис. 1. Динамика концентрации иммуноглобулинов у больных 1-й группы.

Fig. 1. Dynamics of immunoglobulins in patients of group 1.

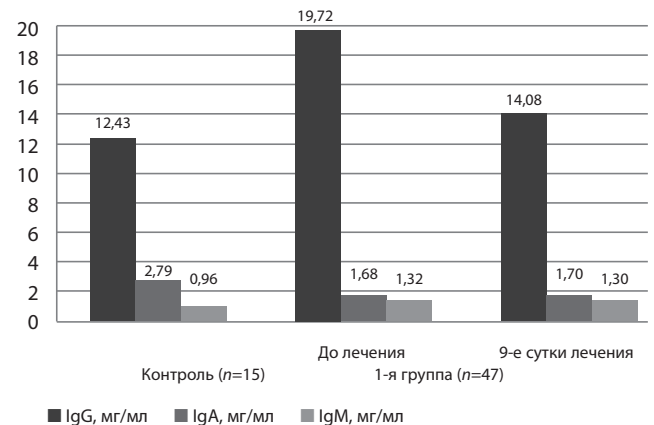
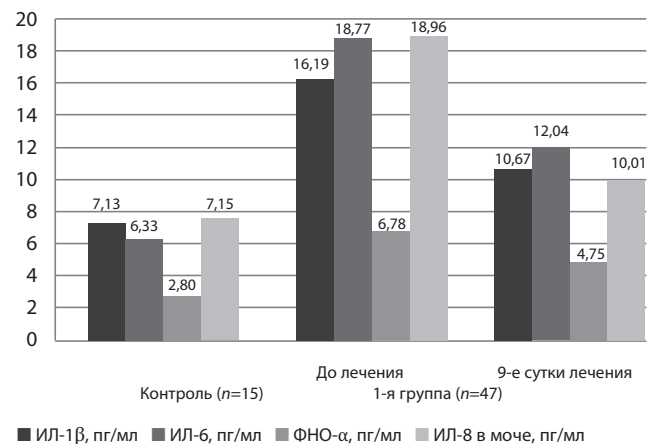


Рис. 2. Динамика концентрации цитокинов у больных 1-й группы.

Fig. 2. Dynamics of cytokines in patients of group 1.



1-й группе больных по точкам проекции почек на коже (табл. 1) выявлялись уровни базального кровотока в понижении показателя шунтирования, снижении среднего потока крови, индекса эффективности микроциркуляции, миогенного тонуса и колебания скорости эритроцитов, повышении коэффициента вариации и нейрогенного тонуса в отличие от групп контроля и сравнения.

Вследствие проведенной комплексной терапии, дополненной оперативным лечением, отмечалось статистически значимое повышение индекса эффективности микроциркуляции, повышение уровня среднего потока крови, усиление нейрогенного тонуса, снижение показателя шунтирования и миогенного тонуса. Данные показатели имели положительную динамику, но не достигли уровня значений здоровых людей. Несмотря на проведенное оперативное и антибактериальное лечение, воспалительный процесс в почках сохранялся.

2-я группа. Анализ данных во 2-й группе до назначения медикаментозной терапии выявлял выраженные изменения концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови. IgG и IgM в сыворотке крови

Рис. 3. Динамика концентрации иммуноглобулинов у больных 2-й группы.

Fig. 3. Dynamics of immunoglobulins in patients of group 2.

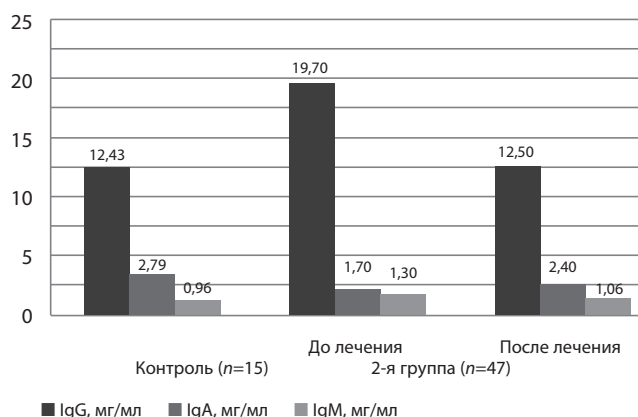
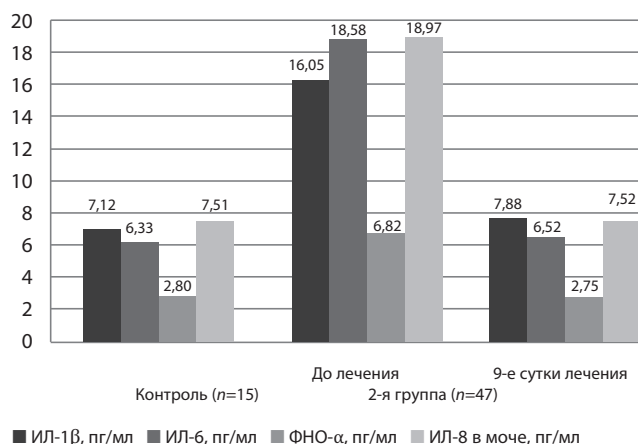


Рис. 4. Динамика концентрации цитокинов у больных 2-й группы.

Fig. 4. Dynamics of cytokines in patients of group 2.



повышались в сравнении с контрольной группой, а уровень IgA снижался (рис. 3), что указывало на повреждение гуморального звена иммунитета.

При анализе концентрации иммуноглобулинов после проведенной терапии отмечалась нормализация их уровня, что указывало на полное восстановление гуморального звена иммунитета.

У пациентов 2-й группы проводился анализ цитокинового профиля до назначения медикаментозной терапии, дополненной криопреципитатом, и на 9-е сутки лечения. Таким образом, до начала комплексной терапии обнаруживалось повышенное содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и моче больных более чем в 2 раза в сравнении с контрольными значениями, что являлось следствием развивающегося воспалительного процесса, и повышение ИЛ-8 в моче в 2 раза выше контрольных значений (рис. 4).

Вследствие проведенной медикаментозной терапии с применением криопреципитата восстановился уровень ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6 и ИЛ-8 до показателей физиологической нормы, полученных при обследовании группы здоровых людей, это указывает на полное купирование воспалительного процесса в мочевыделительной системе при использованных подходах к лечению.

Анализ общего уровня микроциркуляции в точках проекции почек на коже методом ЛДФ выявил изменение базального кровотока схожее с данными в 1-й группе больных. Существенно снизился уровень среднего потока крови, показатель шунтирования, нейрогенного тонуса, эффективности микроциркуляции (табл. 2), а миогенный тонус напротив усилился.

На 9-е сутки терапии отмечалось статистически достоверное повышение уровня среднего потока крови, индекса эффективности микроциркуляции, нейроген-

Таблица 1. Динамика значений базального кровотока в 1-й группе больных ($\bar{X} \pm m$)

Table 1. Dynamics of basal blood flow in patients of group 1 ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Зона проекции почек V 21 (23)			Зона проекции почек VB 25		
	контроль (n=15) рк	до лечения (n=47) р ₁	после лечения (n=47) р ₂	контроль (n=15) рк	до лечения (n=47) р ₁	после лечения (n=47) р ₂
М, пф. ед.	20,6±1,3	9,82±0,36 р _{к-1} =0,006	17,42±1,02 р ₁₋₂ =0,022	9,20±0,66	3,44±0,67 р _{к-1} =0,022	6,09±0,89 р ₁₋₂ =0,041
σ, пф. ед.	2,36±0,21	0,39±0,28 р _{к-1} =0,020	1,03±0,09 р ₁₋₂ =0,019	2,83±0,40	0,49±0,09 р _{к-1} =0,015	0,83±0,04
Kv, %	11,3±0,72	11,4±1,87 р _{к-1} =0,020	9,29±1,44	30,6±1,3	26,6±2,1	24,46±1,8 р ₁₋₂ =0,040
ИЭМ, %	0,93±0,13	0,27±0,07 р ₂ =0,040	0,59±0,05 р ₁₋₂ =0,006	1,17±0,10	0,52±0,06 р _{к-1} =0,003	0,64±0,02 р ₁₋₂ =0,042
МТ, отн. ед.	1,23±0,06	0,87±0,03 р _{к-1} =0,014	0,92±0,03 р ₁₋₂ =0,043	1,22±0,07	0,92±0,05 р _{к-1} =0,044	1,01±0,05 р ₁₋₂ =0,021
НТ, отн. ед.	0,65±0,04	0,86±0,07 р _{к-1} =0,000	0,74±0,02 р ₁ =0,007 р ₂ =0,047	0,55±0,04	0,86±0,03 р _{к-1} =0,004	0,61±0,04 р ₁ =0,015
ПШ, отн. ед.	1,87±0,04	0,89±0,05 р _{к-1} =0,007	1,21±0,06 р ₁₋₂ =0,025 р _{к-2} =0,002	2,27±0,07	1,36±0,04 р _{к-1} =0,000	1,63±0,07 р ₁₋₂ =0,029 р _{к-2} =0,041
Примечание. ИЭМ – индекс эффективности микроциркуляции; НТ – нейрогенный тонус; МТ – миогенный тонус; ПШ – показатель шунтирования.						

Таблица 2. Динамика значений базального кровотока во 2-й группе больных ($\bar{X} \pm m$)
 Table 2. Dynamics of basal blood flow in patients of group 2 ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Зона проекции почек V 21(23)			Зона проекции почек VB 25		
	контроль (n=15) рк	до лечения (n=47) p ₁	после лечения (n=47) p ₂	контроль (n=15) рк	до лечения (n=47) p ₁	после лечения (n=47) p ₂
М, пф. ед.	20,6±1,3	10,13±0,36 p _{к-1} =0,015	20,48±0,56 p ₁₋₂ =0,015	9,20±0,66	3,43±0,58 p _{к-1} =0,027	9,21±0,7 p ₁₋₂ =0,014
σ, пф. ед.	2,36±0,21	0,81±0,29 p _{к-1} =0,003	2,31±0,07 p ₁₋₂ =0,026	2,83±0,40	0,92±0,13 p _{к-1} =0,000	2,71±0,25 p ₁₋₂ =0,021
Kv, %	11,3±0,72	14,32±1,53	11,46±1,2	30,6±1,3	25,39±3,01	30,23±1,1
ИЭМ, %	0,93±0,13	0,18±0,06 p _{к-1} =0,006	0,98±0,04 p ₁₋₂ =0,026	1,17±0,10	0,29±0,09 p _{к-1} =0,021	1,11±0,02 p ₁₋₂ =0,040
МТ, отн. ед.	1,23±0,06	0,53±0,09 p _{к-1} =0,022	1,18±0,3 p ₁₋₂ =0,015	1,22±0,07	0,56±0,06 p _{к-1} =0,002	1,19±0,04 p ₁₋₂ =0,003
НТ, отн. ед.	0,65±0,04	1,04±0,06 p _{к-1} =0,009	0,69±0,05 p ₁₋₂ =0,002 p ₂ =0,008	0,55±0,04	0,91±0,08 p _{к-1} =0,016	0,58±0,05 p ₁₋₂ =0,011
ПШ, отн. ед.	1,87±0,04	0,75±0,05 p _{к-1} =0,044	1,81±0,06 p ₁₋₂ =0,047	2,27±0,07	0,67±0,07 p _{к-1} =0,024	2,21±0,08 p ₁ =0,002 p _{к-2} =0,018

ного тонуса и показателя шунтирования. Миогенный тонус понизился до значений физиологической нормы. На основании этих изменений можно говорить об улучшении кровообращения в зоне ишемии и уменьшении гипоксии в пораженной области почек.

Обсуждение

Пациентка К., 37 лет, поступила в урологическое отделение КГБУЗ «Городская больница №11» 18.10.2019 по скорой помощи с жалобами на интенсивные боли в поясничной области справа, повышение температуры тела до 40,4 °С, учащенное мочеиспускание с резью. Из анамнеза: больна в течение 4 сут, когда появилась болезненность в поясничной области справа, частое мочеиспускание с резью, повышение температуры тела до 39,8 °С. Обратилась в поликлинику, направлена в дежурный урологический стационар. Хронические заболевания: отрицает. При поступлении состояние тяжелое. Сознание ясное. Поведение адекватное. Питание нормальное. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Живот не вздут, мягкий, участвует в акте дыхания, отмечается резкая болезненность в проекции правой почки. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Селезенка, печень не увеличены. Пальпация правой почки болезненна. Симптом поколачивания положительный справа. Общий анализ крови: эритроциты – $4,5 \times 10^{12}/л$, Hb – 116 г/л, лейкоциты – 23,2 г/л, эозинофилы – 1%, палочкоядерные – 18%, сегментоядерные – 87%, лимфоциты – 7%, моноциты – 4%, СОЭ – 54 мм/ч. Биохимический анализ крови без отклонений. Общий анализ мочи: белок – 0,220, лейкоциты сплошь покрывают все поля зрения. Бактериальный посев мочи от 18.10.2019: *Escherichia coli* – 10×7 , *Enterococcus faecalis* – 10×6 . Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек от 18.10.2019: увеличение размеров правой почки с отеком паранефральной клетчатки. Нарушение кортико-медуллярной дифференцировки с неоднородным

снижением эхогенности. В проекции нижнего полюса правой почки лоцируется гипозоногенный участок с неровными, размытыми контурами диаметром 36 мм (септический очаг?). При доплерографии отмечается резкое снижение кровотока в области очага. Данные мультиспиральной компьютерной томографии от 19.10.2019: формирующийся карбункул правой почки. При поступлении назначено лечение: ципрофлоксацин (500 мг) 2 раза в день внутривенно капельно, цефотаксим (2 г) 2 раза в день внутривенно, эуфиллин (24 мг/мл) 10 мл на 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида, ревалгин 5 мл внутривенно при болях, анальгин 50% 2 мл + димедрол 1% 1 мл внутримышечно при повышении температуры тела более 38 °С. При повторном повышении температуры до 39,5 °С вечером того же дня в состав терапии был добавлен криопреципитат 5 доз внутривенно капельно. На следующий день температура тела снизилась и не превышала 38 °С. Было назначено еще 4 дозы криопреципитата. Вечером 20.10.2019 температура тела нормализовалась. В данном случае инфузия криопреципитата проводилась 4 дня. Контроль УЗИ от 22.10.2019: размер почки в норме, отек паранефральной клетчатки не определяется, очаговое изменение не визуализируется. Кортико-медуллярная дифференцировка не изменена. В области ранее лоцируемого гипозоногенного участка определяется умеренное утолщение коркового слоя до 15 мм, скорость кровотока практически не отличается от нормы. Из этого следует, что добавление криопреципитата к комплексу терапии способствовало улучшению общего состояния, нормализации кровотока и толщины коркового слоя почки. Следовательно, по данным клинико-лабораторного обследования, у больных острым гнойным пиелонефритом, получавших комплексную терапию с применением криопреципитата, удалось ликвидировать признаки гнойного воспаления в почках, что подтверждалось положительной динамикой снижения температуры тела, уменьшением боле-

вых ощущений, нормализацией показателей крови, а именно уровня иммуноглобулинов и цитокинов. Также стоит отметить, что на фоне терапии полностью восстановился сниженный до начала терапии уровень базального кровотока.

Анализ данных, полученных при изучении иммунного статуса с острым пиелонефритом, путем оценки уровня иммуноглобулинов сыворотки крови свидетельствовал о дисбалансе гуморального звена иммунной системы и, как следствие, об ухудшении противоинфекционной резистентности и повышении степени воспаления в мочевыделительной системе.

На фоне проводимой терапии наилучшие результаты проведенного исследования показали, что терапия, дополненная оперативным лечением, не способствует значительным изменениям в иммунной системе. В то время как терапия, дополненная использованием криопреципитата, способна стимулировать иммунную систему и способствовать быстрому выздоровлению больных.

При оценке цитокинового профиля больных с острым гнойным пиелонефритом эти показатели повышались значительно. Вследствие проведенной терапии в 1-й группе отмечалась тенденция к нормализации измененных показателей, но не до контрольных значений, что указывало на сохраняющийся воспалительный процесс в мочевыводящей системе. Полная нормализация показателей цитокинов происходила только в группе с использованием криопреципитата, что свидетельствовало о купировании воспалительного процесса.

В 1 и 2-й группах пациентов при поступлении изменения базального кровотока были более значительными. На фоне терапии эти показатели улучшились, но в 1-й группе они были далеки от контрольных значений, а во 2-й группе происходила их нормализация.

Таким образом, применение криопреципитата в комплексном лечении острого пиелонефрита более эффективно, на фоне его применения купировались ишемия, гипоксия, улучшилась микроциркуляция в области почек. Методика лечения с применением криопреципитата восстанавливала кровоток в системе микроциркуляции, устраняла ишемизацию почечной паренхимы, что значительно улучшало результаты терапии острого гнойного пиелонефрита.

Выводы

У пациентов с острым гнойным пиелонефритом наблюдались выраженные нарушения иммунитета, по данным уровня иммуноглобулинов и цитокинов. Вследствие проводимой терапии у больных 1-й группы происходила частичная нормализация данных показателей, в то время как во 2-й группе на фоне применения криопреципитата происходило полное восстановление уровня иммуноглобулинов и цитокинов, что указывало на купирование воспалительного процесса. При оценке микроциркуляции до начала терапии определялось снижение уровня базального кровотока, ишемизация пораженной области. После проводимой терапии в 1-й группе микроциркуляция частично восстанавливалась, а во 2-й группе происходило полное восстановление микроциркуляции, что также подтверждало купирование воспалительного процесса и ишемии в пораженной области. Применение криопреципитата в составе консервативной терапии гнойного пиелонефрита оказывает иммунопротективное действие и улучшает микроциркуляцию в зоне ишемии, вызванной воспалительным процессом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Неймарк А.И., Гаткин М.Я., Самчук Ю.Г. Комплексная консервативная терапия больных с использованием криопреципитата у больных острым гнойным пиелонефритом. *Урология*. 2017; 2: 42–8. [Neimark A.I., Gatkin M.Ya., Samchuk Yu.G. Kompleksnaya konservativnaya terapiya bol'nykh s ispol'zovaniem kriopretsipitata u bol'nykh ostrym gnoynym pielonefritom. *Urologiya*. 2017; 2: 42–8 (in Russian).]
2. Лоран О.Б., Синякова Л.А. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы. Пособие для врачей. М.: МИА, 2015. С. 67–74. [Loran O.B., Siniakova L.A. Vospalitel'nye zaboлевaniia organov mochevoi sistemy. Aktual'nye voprosy. Posobie dlia vrachei. Moscow: MIA, 2015. S. 67–74 (in Russian).]
3. Zetterstrom BE, Palmerio C, Fine J. Protection of Functional and Vascular Integrity of the Spleen in Traumatic Shock by Denervation. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964; 117: 373–6.
4. Raúl V, Romána G, Murray JC et al. Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity (ADCC). Chapter 1. Linking Adaptive and Innate Immunity 2014; p. 1–27.
5. Hunter ZR, Manning RJ, Hanzis C et al. IgA And Ig GHypogammaglobulinemia In Waldenström's Macro globulinemia. *Haematologica* 2010; 95: 470–5.
6. Sinjuhin VN, Kovalchuk LV, Chirun NV. Immunologicheskie aspekty ostrogo pielonefrita. *Urologiya* 2002; 1.
7. Bermejo-Martin JF, Garcia-Arevalo MC, de Lejarazu RO et al. Predominance of Th2 cytokines, CXC chemokines and innate immunity mediators at the mucosal level during severe respiratory syncytial virus infection in children. *Eur Cytokine Netw* 2007; 18 (3): 162–7.
8. Попков В.М., Долгов А.Б., Захарова Н.Б. и др. Мочевые биомаркеры при остром пиелонефрите. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013; 9 (1): 110–15. [Popkov V.M., Dolgov A.B., Zakharova N.B. et al. Mochevye biomarkery pri ostrom pielonefrite. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2013; 9 (1): 110–15 (in Russian).]
9. Сульдина А.П. Комплексное лечение больных хроническим пиелонефритом с использованием пеллоидотерапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2016. [Sul'dina A.P. Kompleksnoe lechenie bol'nykh khronicheskim pielonefritom s ispol'zovaniem pelloidoterapii: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saratov, 2016 (in Russian).]
10. Лопаткин Н.А., Даренков А.Ф., Горюнов В.Г. и др. *Урология. Под ред. Н.А. Лопаткина. 4-е изд., стереотипное. М.: Медицина, 1995.* [Lopatkin N.A., Darenkov A.F., Goriunov V.G. et al. *Urologiya. Pod red. N.A. Lopatkina. 4-e izd., stereotipnoe. Moscow: Meditsina, 1995 (in Russian).*]

11. Полунин А.А., Воронина Л.П., Полунин А.И., Мирошников В.М. Дыхательная проба в оценке реакции микрососудов у больных хроническим простатитом на фоне ишемической болезни сердца. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2012; 12: 101–2.
[Polunin A.A., Voronina L.P., Polunin A.I., Miroshnikov V.M. Dykhatel'naia proba v otsenke reaktsii mikrososudov u bol'nykh khronicheskim prostatitom na fone ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2012; 12: 101–2 (in Russian).]
12. Minkley N, Schröder TP, Wolf OT, Kirchner WH. The socially evaluated cold-pressor test (SECT) for groups: Effects of repeated administration of a combined physiological and psychological stressor. *Psychoneuroendocrinology* 2014; 45: 119–27.
13. Пишель Я.В. *Анатомо-клинический атлас рефлексотерапии*. М.: Медицина, 1991.
[Pishel' Ya.V. *Anatomo-klinicheskii atlas refleksoterapii*. Moscow: Meditsina, 1991 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Чернова Юлия Геннадьевна – врач-уролог, КГБУЗ «Городская больница №11», ООО «ПКДЦ Здоровье». E-mail: yulya.samchuk14@mail.ru, SPIN-код: 9335-5220, Author ID: 1074897

Yuliia G. Chernova – Urologist, City Clinical Hospital №11. E-mail: yulya.samchuk14@mail.ru, SPIN-код: 9335-5220, Author ID: 1074897

Неймарк Александр Израилевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ. ORCID: 0000-0002-5741-6408, Scopus Author ID: 7102411541

Aleksandr I. Neimark – D. Sci. (Med.), Prof., Altai State Medical University. ORCID: 0000-0002-5741-6408, Scopus Author ID: 7102411541

Тарасова Ирина Николаевна – зав. иммунологической лабораторией, КГБУЗ «Городская больница №11»

Irina N. Tarasova – Head of the Immunological Laboratory, City Clinical Hospital №11

Нитиевская Галина Александровна – врач-лаборант иммунологической лаборатории, КГБУЗ «Городская больница №11»

Galina A. Nitievskaia – doctor-laboratory assistant of the immunological laboratory, City Clinical Hospital №11

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.01.2021

Щитовидная железа у женщин в пери- и постменопаузе: физиология и заболевания

С.О. Дубровина¹, Л.В. Киревнина²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия;

²ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
s.dubrovina@gmail.com

Аннотация

Частота большинства заболеваний щитовидной железы – гипотиреоза, узлового зоба и рака – наиболее высока среди женщин в пери- и постменопаузе. Диагностика дисфункции щитовидной железы у этой группы пациентов затруднена, поскольку симптомы могут быть неспецифическими, с жалобами, характерными для климактерического периода. При интерпретации тестов функции щитовидной железы необходимо учитывать физиологические изменения секреции и метаболизма тиреотропина и тиреоидных гормонов, а также влияние сопутствующих заболеваний. Нераспознанная дисфункция щитовидной железы приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний, переломов костей, когнитивных нарушений, депрессии и смертности. Терапия дисфункции щитовидной железы отличается у женщин в пери- и постменопаузе от репродуктивного возраста; гипотиреоз следует лечить с осторожностью, потому что высокие дозы L-тироксина могут привести к сердечным аритмиям и увеличению риска развития остеопороза костной ткани, а гипертиреоз следует предпочтительно лечить радиоактивным йодом. Рак щитовидной железы часто поражает женщин старше 50 лет, диагностический и терапевтический подход такой же, как и в общей популяции, но прогноз рака хуже, чем у молодых пациентов. В статье представлены данные, касающиеся дифференциальной диагностики менопаузальных симптомов и патологии щитовидной железы у женщин в перименопаузе, а также особенности терапии выявленных нарушений щитовидной железы в этой возрастной группе.

Ключевые слова: менопауза, физиологические изменения щитовидной железы, заболевания щитовидной железы.

Для цитирования: Дубровина С.О., Киревнина Л.В. Щитовидная железа у женщин в пери- и постменопаузе: физиология и заболевания. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 1: 44–49. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00031

Thyroid in women during peri- and postmenopause: physiology and diseases

Svetlana O. Dubrovina¹, Lilia V. Kirevnina²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia;

²Eramishantsev City Clinical Hospital, Moscow, Russia
s.dubrovina@gmail.com

Abstract

The incidence of most thyroid diseases – hypothyroidism, nodular goiter, and cancer – is highest among peri- and postmenopausal women. Diagnosis of thyroid dysfunction in this group of patients is difficult, since the symptoms may be nonspecific, with complaints typical for the climacteric period. Interpreting thyroid function tests, physiological changes in the secretion and metabolism of thyrotropin and thyroid hormones, as well as the effect of concomitant diseases, must be considered. Unrecognized thyroid dysfunction leads to an increased risk of cardiovascular disease, bone fractures, cognitive impairment, depression, and mortality. Thyroid dysfunction therapy differs in peri- and postmenopausal women of reproductive age; hypothyroidism should be treated with caution because high doses of L-thyroxine can lead to cardiac arrhythmias and an increased risk of bone osteoporosis, and hyperthyroidism should preferably be treated with radioactive iodine. Thyroid cancer often affects women over the age of 50, the diagnostic and therapeutic approach is the same as in the general population, but the prognosis of cancer is worse than in younger patients. The article presents data concerning the differential diagnosis of menopausal symptoms and thyroid gland pathology in perimenopausal women, as well as the peculiarities of therapy for revealed thyroid disorders in this age group.

Key words: menopause, thyroid physiological changes, thyroid diseases.

For citation: Dubrovina S.O., Kirevnina L.V. Thyroid in women during peri- and postmenopause: physiology and diseases. Clinical review for general practice. 2021; 1: 44–49. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00031

На протяжении всей жизни женщины переживают множество физиологических и анатомических изменений, контролируемых половыми гормонами. Гормоны, вырабатываемые щитовидной железой, влияют на развитие и функционирование репродуктивной системы, а также на общий обмен веществ в организме.

Во всем мире заболевания щитовидной железы являются одной из самых распространенных эндокринных проблем, уступая только диабету [1]. Патология щитовидной железы чаще встречается у женщин среднего и старшего возраста, причем заболеваемость у женщин в 20 раз выше, чем у мужчин.

Аутоиммунный тиреодит, гипотиреоз, узловой зоб и злокачественные поражения щитовидной железы встречаются чаще всего у женщин в пери- и постменопаузе. Диагностика заболеваний щитовидной железы в этой группе пациентов затруднена, так как такие симптомы, как лабильность настроения, учащенное сердцебиение, потливость, увеличение массы тела и бессонница, являются общими как для дисфункции щитовидной железы, так и для гипофункции яичников. Дополнительные проблемы возникают при интерпретации результатов функциональных тестов щитовидной железы. По результатам многих наблюдений концентрация тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т₄) и трийодтиронина (Т₃) в сыворотке крови зависит от возраста, сопутствующих заболеваний и медикаментозного лечения – все вместе это осложняет диагностику патологии щитовидной железы у пожилых людей. Хотя тиреоидный статус оказывает хорошо известное влияние на риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, когнитивные дисфункции и продолжительность жизни, среди медицинских ассоциаций всего мира нет единого мнения относительно универсального скрининга дисфункции щитовидной железы у женщин в пери- и постменопаузе [2].

Физиологические изменения щитовидной железы

Согласно морфологическим исследованиям, с возрастом эпителий щитовидной железы подвергается дегенеративным процессам, приводящим к его уплотнению, размеры фолликулов щитовидной железы уменьшаются, а соединительная и лимфоидная ткани пролиферируют. Со временем размер щитовидной железы может уменьшаться, а способность поглощать йод снижается. Так, у людей старше 80 лет она становится на 40% ниже, чем у тридцатилетних. Суточная выработка основного гормона щитовидной железы тироксина уменьшается на 20 мкг, в то же время его метаболизм замедляется из-за снижения активности 5'-дейодиназы-I. В результате период полураспада Т₄ удлиняется с 8 до 9,3 дня, а концентрация Т₄ в сыворотке крови не меняется с течением времени. У пожилых людей суточная выработка Т₃ уменьшается на 20 мкг у мужчин и 10 мкг у женщин, а концентрация Т₃ в сыворотке крови значительно снижается [3].

Есть мнение, что концентрация ТТГ в сыворотке крови, вероятно, зависит от возраста. Наблюдения, проведенные в районах, где достаточно йода, показали, что концентрация ТТГ в сыворотке крови повышается с возрастом как у мужчин, так и у женщин. По данным NHANES III Survey (National Health and Nutrition and Examination Survey III), в американской референтной популяции, не страдающей заболеваниями щитовидной железы, не имеющей антител к щитовидной железе и не принимающей лекарства, влияющие на функцию щитовидной железы, выявлено увеличение концентрации ТТГ с возрастом. Анализ показал, что 97,5 перцентиль составляет 3,6 мМЕ/л у людей в возрасте

20–29 лет, 4,03 и 5,9 мМЕ/л у тех, кому 50–59 и 70–79 лет соответственно [3].

Аналогичные результаты получены в исследовании Басселтона из Западной Австралии: верхний предел ТТГ составлял 3,5 мМЕ/л у людей моложе 30 лет, 4,09 мМЕ/л – у тех, кому 50–60 лет, и 5,28 мМЕ/л – в возрасте более 70 лет [4]. Эти данные могут свидетельствовать о снижении чувствительности гипофиза к Т₄ у стареющей популяции.

Противоположные по результатам наблюдения, сделанные в областях с недостаточным и сниженным потреблением йода, указывают на снижение ТТГ с возрастом. Согласно проведенному европейскому исследованию, в популяции без заболеваний щитовидной железы и отсутствием аномалий по данным ультразвуковой диагностики средняя концентрация ТТГ в сыворотке крови составляет 1,47 мМЕ/л у людей в возрасте 18–24 лет и 1,02 мМЕ/л у участников исследования старше 80 лет [5]. Другое наблюдение, проведенное среди поморского населения, продемонстрировало референтный диапазон для ТТГ – 0,25–2,1 мМЕ/л. Вероятным объяснением этих находок является развитие автономии щитовидной железы после продолжительного дефицита йода. Длительное наблюдение показало, что у польского населения, родившегося до реализации программы йодной профилактики в 1997 г., концентрация ТТГ снижалась с возрастом. При этом доказано, что у людей, родившихся после 1997 г., ТТГ увеличивалась с возрастом, аналогично американской популяции. Этот краткий обзор показывает, что интерпретация функциональных тестов щитовидной железы может быть сложной в стареющей популяции, а диагностика субклинического гипотиреоза должна проводиться с особенной осторожностью. Дополнительную проблему могут представлять различные лекарства, используемые пожилыми людьми, способные влиять на ТТГ. Так, например, метформин и глюкокортикостероиды снижают концентрацию ТТГ в сыворотке крови, а амиодарон оказывает разнонаправленное влияние на уровень ТТГ в сыворотке крови и тиреоидных гормонов [6].

Гипотиреоз

На сегодняшний день почти каждая 3-я женщина находится в перименопаузе и менопаузе. С увеличением продолжительности жизни женщина, переживающая естественную менопаузу, проведет не менее 30 лет или более 1/3 своей жизни в гипоестрогенном состоянии с соответствующими менопаузе симптомами и метаболическими осложнениями. В эти годы разнообразные клинические проявления, связанные исключительно с низким уровнем эстрогенов, встречаются у 90% женщин. Гипотиреоз – заболевание, которое способно имитировать симптомы менопаузы. Хроническая усталость, снижение физической активности и умственной деятельности, забывчивость, трудности с концентрацией внимания и резкие перепады настроения характерны для обоих состояний. В связи с этим очень часто гипофункция щитовидной железы может остаться

незамеченной, так как ее проявления ошибочно приписывают менопаузе. Эта патология, по-видимому, поражает женщин в менопаузе чаще, чем любую другую группу пациентов. Важно, что даже легкая недостаточность щитовидной железы может иметь ряд таких серьезных клинических последствий, как депрессия, потеря памяти, когнитивные нарушения и различные нервно-мышечные расстройства. Поэтому рекомендуется рутинный скрининг функции щитовидной железы в менопаузальном периоде для выявления субклинических проблем. Для субклинического гипотиреоза характерно незначительное повышение уровня ТТГ (приблизительно 4–10 мЕд/л), при этом уровни сывороточного тироксина и трийодтиронина находятся в пределах их референтных диапазонов. Повышенный ТТГ у пожилых людей, особенно у женщин, может быть как физиологическим, так и патологическим. Оценка характера питания, сопутствующих заболеваний и уровня ТТГ помогают дифференцировать климактерическую фазу и гипотиреоз у пожилых женщин. Американская ассоциация щитовидной железы (АТА), эндокринное общество и Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) настаивают на активном патронаже случаев заболевания щитовидной железы у пожилых женщин, для чего рекомендуется проводить гормональный скрининг у женщин в постменопаузе [7].

Гипотиреоз стал ведущим заболеванием во всем мире, поразив более 200 млн человек (2016 г.). Статистические данные показывают, что у 1 из 50 женщин и 1 из 1 тыс. мужчин развиваются симптомы гипотиреоза. Субклинический гипотиреоз выявляется у 5–10% женщин в перименопаузе, при этом явная дисфункция щитовидной железы редко встречается у женщин в возрасте до 40 лет. Прогрессирование до клинически выраженного гипотиреоза, сердечно-сосудистые проблемы, гиперлипидемия, а также неврологические и нервно-психические эффекты могут быть потенциальными рисками субклинического гипотиреоза у пожилых людей. С другой стороны, гипертиреоз связан с остеопорозом, который является серьезной проблемой у женщин этого возраста [3].

Гормоны щитовидной железы опосредованно и напрямую влияют на репродуктивную функцию. Исследования взаимосвязи менопаузы и функции щитовидной железы немногочисленны. С возрастом основными изменениями, касающимися физиологии и функции щитовидной железы, являются снижение поглощения йода щитовидной железой, уменьшение количества свободного тироксина, снижение свободного синтеза трийодтиронина и катаболизма свободного тироксина. В то время как обратный трийодтиронин увеличивается, уровень ТТГ остается нормальным или с тенденцией к более высоким пределам [2].

Многие симптомы менопаузы сходны с гипотиреозом. Было замечено, что климактерические проявления более интенсивны у женщин с гипотиреозом [1]. Симптомы менопаузы обусловлены изменениями уровней эстрогена и прогестерона. Если содержание

эстрогенов в сыворотке становится низким, функция щитовидной железы также снижается. Это одна из основных причин, почему так много женщин в период менопаузы и перименопаузы в итоге страдают заболеванием щитовидной железы. По данным исследования, проведенного Shaikh и соавт., среди женщин в возрасте 45–50 лет 12,2% страдали гипотиреозом, в возрастном диапазоне 51–55 лет гипотиреоз был выявлен у 11,1%, а в 56–60 лет – у 33,3% пациенток [5].

В настоящее время нет четких рекомендаций по скринингу заболеваний щитовидной железы у женщин в менопаузе [7]. Целевая группа по превентивным службам США не рекомендует проводить подобный скрининг [8]. Однако по этому поводу нет единого мнения, и существует множество противоположных рекомендаций. Например, АТА рекомендует проверять функцию щитовидной железы у женщин и мужчин в возрасте 35 лет и старше [9]. ААСЕ также рекомендует проводить скрининг среди пожилых женщин [10]. Американский колледж патологии (АСР) рекомендует обследовать женщин старше 50 лет, обращающихся за медицинской помощью, и всех гериатрических пациентов, поступающих в больницу [11]. Американская академия семейных врачей рекомендует проводить скрининг пациентов старше 60 лет независимо от пола [12], а Американский колледж врачей рекомендует проводить скрининг для женщин старше 50 лет с неспецифическими жалобами [12, 13]. Американский колледж акушерства и гинекологии рекомендует проводить обследование среди групп высокого риска, таких как женщины с семейным анамнезом тироидных или аутоиммунных заболеваний, начиная с 20-летнего возраста, чтобы предотвратить нарушения у плода в период беременности [14, 15].

Лечение гипотиреоза у женщин в постменопаузе зависит от наличия симптомов, выраженности гиподисфункции щитовидной железы, а также от сопутствующих заболеваний и возраста. При явном гипотиреозе всегда рекомендуется лечение L-тироксинами. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями начальная доза должна быть низкой: 25 мкг ежедневно, и медленно увеличиваться каждые 2–4 недели на дополнительные 12,5–25 мкг L-тироксина. Женщины, принимающие заместительную гормональную терапию, нуждаются в более высоких дозах L-тироксина из-за большей емкости основного транспортера тироксинавого белка крови – ТБГ (тироксинсвязывающего глобулина). Терапия же субклинического гипотиреоза является спорным вопросом. Согласно рекомендациям Европейской тироидной ассоциации, у пациентов с субклиническим гипотиреозом и возрастом менее 65–70 лет терапию L-тироксинами следует назначать только при наличии симптомов или уровне ТТГ ≥ 10 мМЕ/л. В популяции старше 70 лет и ТТГ ≥ 10 мМЕ/л терапия может быть начата при наличии симптомов гипотиреоза или сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов старше 70 лет и ТТГ < 10 мМЕ/л следует проводить наблюдение и обследование каждые 6 мес [15].

По мнению других авторов, L-тироксин следует применять даже при незначительно повышенном сыворо-

точном ТТГ (5–10 мМЕ/л) при наличии риска сердечно-сосудистой катастрофы (сердечная диастолическая недостаточность, диастолическая гипертензия, сахарный диабет, неблагоприятный липидный профиль, курение), зоба, выявлении антипероксидазных антител (а-ТПО) и данных ультразвукового исследования (УЗИ) щитовидной железы, соответствующих хроническому лимфоцитарному воспалению [16]. При назначении терапии L-тироксина целевой уровень ТТГ зависит от возраста пациента и рекомендуется в пределах 0,5–2,0 мМЕ/л у молодых людей, 1,0–3,0 мМЕ/л – у пациентов в возрасте около 50 лет, 2–5 мМЕ/л – у пациентов в возрасте 70–80 лет [17].

В недавнем двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с участием 737 пациентов в возрасте старше 65 лет (в среднем 74,4 года) с персистирующим субклиническим гипотиреозом (уровень ТТГ от 4,60 до 19,99 мМЕ/л; уровень свободного тироксина в пределах референтного диапазона) не было получено никаких явных преимуществ влияния терапии L-тироксина в облегчении симптомов в течение одного года наблюдения. Незначительный положительный эффект наблюдался в популяции в возрасте 40–70 лет, а у лиц старше 80 лет был даже отрицательным [18, 19].

Следует иметь в виду, что необоснованное лечение L-тироксина, приводящее к подавлению ТТГ, связано с повышенным риском развития фибрилляции предсердий, ишемической болезни сердца и значительной потери костной массы у женщин в постменопаузе [2].

Гипертиреоз

Гипертиреоз встречается у 2% общей популяции с 10–20-кратным преобладанием женщин над мужчинами. Частота и этиология гипертиреоза зависят от потребления йода. В районах с достаточным запасом йода основной причиной гипертиреоза является болезнь Грейвса. В эпидемиологическом исследовании Whickham гипертиреоз наблюдался у 3,9% взрослых женщин и 0,2% мужчин [7, 8]. Заболеваемость была самой высокой среди женщин в возрасте 18–24 лет 2,2 на 1000 в год, а у остальной части женского населения до 80 лет она составляла менее 1/1000 в год. До 45 лет были отмечены 40% случаев гипертиреоза и 38% – среди женщин в возрасте 45–64 лет. В районах йододефицита основной причиной гипертиреоза является токсический узловой зоб, который поражает преимущественно пожилое население. В итальянском исследовании, проведенном в йододефицитной зоне, токсический узловой зоб был отмечен у 6,4% населения в целом и у 15% людей старше 75 лет [20]. В Польше в последнее время доминирующей причиной гипертиреоза является токсический узловой зоб. Начиная с 1997 г., когда была введена программа йодной профилактики, частота токсического узлового зоба постепенно снизилась, в то время как поражение болезнью Грейвса увеличилось [2].

Следует иметь в виду, что в пожилом возрасте более высокая частота лекарственно-индуцированного ги-

пертиреоза наблюдается в случае применения постамиодарон, йодсодержащих контрастных веществ и избыточного количества L-тироксина [2].

Проявления гипертиреоза также могут быть ошибочно приняты за симптомы менопаузы: беспокойство, повышенное потоотделение, учащенное сердцебиение и бессонница являются общими для этих двух патологий. В дифференциальной диагностике важными признаками гипертиреоза являются: потеря массы тела, нарушения сердечного ритма, особенно мерцательная аритмия, эндокринная орбитопатия и периорбитальная отечность, вызванные болезнью Грейвса. Явный гипертиреоз (подавленный уровень ТТГ в сыворотке крови, увеличенный уровень Т3 и/или Т4) связан с повышенным риском фибрилляции предсердий, сердечной дисфункции, высокой смертностью от ишемической болезни сердца. Это заболевание является хорошо известной причиной остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе и слабоумия у пожилых людей. Последствия субклинического гипертиреоза – СГ (подавление ТТГ, Т3 и Т4 в пределах нормы) для здоровья человека зависят от его тяжести и возраста пациента. Когда концентрация ТТГ в сыворотке крови составляет менее 0,1 мМЕ/л (СГ 2-й степени), последствия аналогичны последствиям явного гипертиреоза. В случаях с ТТГ 0,1–0,3 мМЕ/л (СГ 1-й степени) был подтвержден повышенный риск развития фибрилляции предсердий и деменции [21]. Исследование, проведенное в Великобритании среди жителей общин старше 60 лет, показало, что у женщин с ТТГ < 0,5 мМЕ/мл смертность от сердечно-сосудистых заболеваний была выше на 10%, чем у пациенток с эутиреозом в течение 5 лет наблюдения [22].

Помимо долгосрочных последствий для здоровья, СГ может прогрессировать до явного гипертиреоза. При СГ 2-й степени риск составляет 2–5% в год, а при СГ 1-й степени скорость прогрессирования очень низкая. Люди с болезнью Грейвса имеют больше шансов страдать в итоге гипертиреозом, чем люди с узловым зобом [2].

Напротив, с течением времени СГ может спонтанно регрессировать. Исследование Parker и соавт. показало, что ТТГ нормализовался в течение 1 года наблюдения у 76% людей в возрасте 60 лет с низким уровнем ТТГ [23].

Всегда рекомендуется терапия явного гипертиреоза независимо от того, имеются ли симптомы у пациента или нет. Предпочтительной формой лечения является радиоiod, хотя могут быть рассмотрены антигипертиреоидные препараты при болезни Грейвса и хирургические вмешательства при токсическом узловом зобе. При 2-й степени СГ рекомендуется аналогичный подход, особенно у женщин в постменопаузе, которые подвержены риску остеопороза. Кроме того, следует лечить пациентов с ишемической болезнью сердца и риском развития остеопороза в возрасте старше 65 лет, имеющих симптомы заболевания или факторы риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы. Во всех группах пациентов β-блокирующие препараты помогут купировать сердечные осложнения [24].

Состояние щитовидной железы и долголетие

Исследование Leiden «85+», проведенное в течение 5 лет среди 599 участников в возрасте 85–89 лет, показало, что более высокий уровень ТТГ и более низкие уровни свободного Т4 коррелировали с более длительной продолжительностью жизни. Пациенты с низким уровнем ТТГ имели самый высокий уровень смертности [13]. Американское исследование пожилых евреев-ашкеназов со средним возрастом 98 лет показало, что долгожители имели значительно более высокий уровень ТТГ, чем контрольная группа ашкеназов в возрасте 72 лет. Авторы выявили наследуемый фенотип, связанный с повышенным уровнем ТТГ и долголетием: однонуклеотидный полиморфизм в генах рецепторов ТТГ rs12050077 и rs10149689 [25]. Следовательно, наблюдалась более низкая экспрессия рецепторов ТТГ и сниженная чувствительность щитовидной железы к ТТГ. В конечном результате это приводило к снижению скорости метаболизма и ограничению калорий. Наблюдения Ван ден Белда и соавт. в группе пожилых мужчин показали, что низкий уровень Т4 (в пределах нормы) связан с более длительной выживаемостью, а низкая концентрация Т3 определяет лучшую физическую работоспособность [26]. На животной модели была подтверждена взаимосвязь между низкой активностью щитовидной железы и продолжительностью жизни.

Доброкачественное узловое заболевание щитовидной железы

Существует тесная связь между частотой доброкачественных узловых заболеваний щитовидной железы, возрастом и полом. При аутопсии выявляемость узловых образований щитовидной железы составляет 50–90% у женщин и 50–60% у мужчин. По данным УЗИ, узелки щитовидной железы обнаруживаются у 10% людей в возрасте около 20 лет, а после 60 лет – в 50% наблюдений. В итальянском поселении, страдающем от дефицита йода, частота диагностирования доброкачественных узловых заболеваний щитовидной железы была еще выше: 30% – у молодых людей и 75% – у лиц в возрасте 55–66 лет. Размер зоба увеличивается с возрастом в исследуемой популяции. Обычно наблюдается крайне медленное прогрессирование от нетоксичного до токсического узлового зоба, однако оно может ускориться после приема внутрь большого количества йода [28].

Симптомы заболевания варьируют от случайно обнаруженных при УЗИ небольших узелков щитовидной железы до очень больших деформирующих зобов, осложняющихся непроходимостью трахеи. В случаях субстернального расположения зоба может развиваться синдром верхней кавальной вены. Приступ мерцательной аритмии может быть первым синдромом развивающейся тиреоидной патологии. Лечение должно быть адекватным существующей проблеме: наблюдение с помощью ТТГ и УЗИ щитовидной железы каждые 1–3 года при мелком зобе или хирургическая и радио-йодтерапия при крупном обструктивном зобе. Тонко-

игольная биопсия является очень важным диагностическим инструментом, оценивающим онкологический риск заболевания [27].

Рак щитовидной железы

Хотя рак щитовидной железы является относительно редким заболеванием, в последние десятилетия частота диагностики злокачественных изменений постоянно увеличивается, и с начала 1990-х годов данный показатель вырос более чем в 2 раза [1]. В настоящее время это 5-й по распространенности рак у женщин. Частично подобное увеличение может быть объяснено улучшением диагностики очень маленьких папиллярных опухолей, однако изменения в факторах риска окружающей среды, вероятно, играют важную роль [2]. Помимо нескольких установленных факторов риска (воздействие ионизирующего излучения, наличие в анамнезе доброкачественных заболеваний щитовидной железы) об этиологии рака щитовидной железы известно мало [3]. Недавний метаанализ 21 наблюдательного исследования показал, что ожирение может быть связано с повышенным риском развития рака щитовидной железы. При этом курение и употребление алкоголя могут снижать риск развития рака щитовидной железы. Рак щитовидной железы примерно в 3 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин. Экспериментальные данные поддерживают роль эстрадиола в стимулировании клеточной пролиферации и канцерогенеза в клетках рака щитовидной железы. Однако эпидемиологические исследования, изучающие связь гормональных факторов с риском развития рака щитовидной железы, не выявили сильных или последовательных ассоциаций [2].

Гистерэктомия, овариэктомия и риск развития рака щитовидной железы

Гистерэктомия является одной из наиболее часто выполняемых хирургических манипуляций у женщин. Почти 90% операций в объеме гистерэктомии проводятся при доброкачественных гинекологических заболеваниях, включая симптоматическую миому матки или аномальные маточные кровотечения [10]. Подсчитано, что около 45% женщин подвергаются двусторонней сальпингоофорэктомии во время гистерэктомии с целью предотвращения последующего развития рака яичников [11, 12]. Существуют надежные доказательства в поддержку сальпингоофорэктомии как операции по снижению вероятности развития рака яичников и рака молочной железы у женщин, находящихся в группе риска, но относительно мало доказательств о положительной роли вышеуказанного объема операции в других обстоятельствах. Сальпингоофорэктомия в пременопаузальном периоде резко снижает выработку как эстрогенов, так и андрогенов [2]. Учитывая возможную стимулирующую роль эстрогенов в патологии как щитовидной железы, так и матки, вполне возможно, что подобная операция может приводить к снижению риска развития рака щитовидной железы.

Но в отличие от ожидаемой картины, основанной на экспериментальных данных, несколько проспективных исследований показали, что гистерэктомия или пангистерэктомия увеличивают вероятность развития рака щитовидной железы [15, 16], хотя не все исследования это подтвердили [17, 18]. В большинстве работ либо отсутствовала информация об овариоэктомии, либо не было выявлено статистически достоверных отличий между овариоэктомией и только гистерэктомией [15, 17, 18]. Некоторые исследователи предполагают, что повышенный риск развития рака щитовидной железы после гистерэктомии может быть обусловлен более ранним выявлением или предвзятостью наблюдения [19, 20]. В одной из работ выявлено, что снижение тиреотропного ответа на ТТГ после сальпингоофорэктомии может усилить рост опухолей щитовидной железы [21].

Заключение

Заболевания щитовидной железы, такие как гипотиреоз, узловой зоб и рак, особенно часто встречаются у женщин в пери- и постменопаузе. Диагностика дисфункции щитовидной железы у этой группы больных может быть затруднена из-за неспецифических симптомов и различной интерпретации тестов функции щитовидной железы. Дисфункция щитовидной железы повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и общую смертность, а гипертиреоз приводит к повышенному риску остеопоротических переломов у женщин в постменопаузе. Рак щитовидной железы и его лечение связаны с худшим исходом у женщин в постменопаузе, чем у молодого населения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: consponsored by American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid* 2012; 22: 1200–35.
- The thyroid gland in postmenopausal women: physiology and diseases. *Menopause Rev* 2017; 16 (2): 33–7.
- Mariotti S, Franceschi C, Cosarizza A et al. The ageing thyroid. *Endocr Rev* 1995; 16: 686–715.
- Surks MI, Hollowell JG. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4575–82.
- Bremner AP, Feddema P, Leedman PJ et al. Age-related changes in thyroid function: a longitudinal study of a community-based cohort. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1554–62.
- Hoogendoorn EH, Hermus AR, de Vegt F et al. Thyroid function and prevalence of anti-thyroperoxidase antibodies in a population with borderline sufficient iodine intake: influences of age and sex. *Clinical Chemistry* 2006; 52: 104–11.
- Völzke H, Alte D, Kohlmann T et al. Reference intervals of serum thyroid function tests in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2005; 15: 279–85.
- Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol* 1977; 7: 481–93.
- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55–68.
- Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G et al. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 526–34.
- Razvi S, Shakoor A, Vanderpump MPJ et al. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2998–3007.
- Ochs N, Auer R, Bauer DC et al. Meta-analysis: subclinical thyroid dysfunction and the risk for coronary heart disease and mortality. *Ann Intern Med* 2008; 148: 832–45.
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304: 1365–74.
- Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292: 2591–9.
- Somwaru LL, Rariy CM, Arnold AM et al. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: the cardiovascular health study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 1962–9.
- Pearce S, Brabant G, Duntas LH et al. 2013 ETA Guideline: Management of subclinical hypothyroidism. *Eur Thyroid J* 2013; 2: 215–28.
- Biondi B, Cooper DS. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr Rev* 2008; 29: 76–131.
- Burch HB, Burman KD, Cooper DS et al. A 2013 survey of clinical practice patterns in the management of primary hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 2077–85.
- Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med* 2017; 376: 2534–44. DOI: 10.1056/NEJMoA1603825
- Razvi S, Weaver JU, Butler TJ et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events and mortality. *Arch Intern Med* 2012; 172: 811–7.
- Aghini-Lombardi F, Antonangeli L, Martino L et al. The spectrum of thyroid disorders in an iodine-deficient community: the Pescopagano survey. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 561–6.
- Mitchell AL, Pearce SHS. How should we treat patients with low serum thyrotropin concentrations? *Clin Endocrinol* 2010; 72: 292–6.
- Parle J, Maisonneuve P, Sheppard M et al. A single low thyrotropin (TSH) concentration predicts increased all-cause and cardiovascular mortality in older persons in the community. A 10 year cohort study. *Lancet* 2001; 358: 861–5.
- Parle J, Franklyn JA, Cross K et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotropin concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 77–83.
- Biondi B, Bartalena L, Cooper DS et al. The 2015 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015; 4: 149–63.
- Atzmon G, Barzilai N, Surks M et al. Genetic Predisposition to elevated serum thyrotropin is associated with exceptional longevity. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4768–75.
- van den Beld AW, Visser TJ, Feelders RA et al. Thyroid hormone concentrations, disease, physical function, and mortality in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6403–9.
- Bryan R, Haugen BR, Alexander EK et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дубровина Светлана Олеговна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: s.dubrovina@gmail.com
Svetlana O. Dubrovina – D. Sci. (Med.), Prof., Rostov State Medical University. E-mail: s.dubrovina@gmail.com

Киревникова Лилия Викторовна – канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, ГБУЗ «ГКБ им. А.К. Ерамишанцева»
Lilia V. Kirevnina – Cand. Sci. (Med.), Eramishantsev City clinical hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.02.2021

Изменение показателей заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Московской области в 2015–2018 гг.

Е.В. Маркарова¹, Л.М. Когония¹, В.Л. Асташов²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха, Россия

katemarkarova@mail.ru

Аннотация

Цель. Анализ показателей заболеваемости раком молочной железы (РМЖ) в Московской Области (МО) за период времени с 2015 по 2018 г.

Материалы и методы. Использованы некоторые данные территориального канцер-регистра МО.

Результаты. За период наблюдения (4 года) на территории МО диагностированы 14 024 новых случая РМЖ. Анализ данных по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований имеет большое значение для определения потребности населения в специализированной медицинской помощи.

Ключевые слова: рак молочной железы, заболеваемость, эпидемиология, диагностика, одногодичная выживаемость, 5-летняя выживаемость, хирургическое лечение, комплексное лечение.

Для цитирования: Маркарова Е.В., Когония Л.М., Асташов В.Л. Изменение показателей заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Московской области в 2015–2018 гг. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 1: 50–56. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00032

The dynamics of the incidence of breast cancer in the Moscow region (2011–2018)

Ekaterina V. Markarova¹, Lali M. Kogoniya¹, Vladimir L. Astashov²

¹Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russia;

²Moscow Regional Oncological Dispensary, Balashiha, Russia

katemarkarova@mail.ru

Abstract

Aim. The purpose of the study was to analyze the incidence of breast cancer (breast cancer) in the Moscow Region (MO) for a period of time from 2015 to 2018.

Materials and methods. The data of the territorial Cancer Register of the MO are used.

Results. During the observation period of 4 years, 14 024 new cases of breast cancer were diagnosed on the territory of the Moscow Region. Analysis of data on morbidity and mortality from malignant neoplasms is of great importance for determining the needs of the population in specialized medical care.

Key words: breast cancer, incidence, epidemiology, diagnosis, one-year survival, five-year survival, comprehensive treatment.

For citation: Markarova E.V., Kogoniya L.M., Astashov V.L. The dynamics of the incidence of breast cancer in the Moscow region (2011–2018). Clinical review for general practice. 2021; 1: 50–56. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00032

Рак молочной железы (РМЖ) остается лидирующей опухолью среди женского населения планеты. И этот же вид злокачественных новообразований занимает 2-е место в структуре всех опухолей. В 2018 г. в мире выявлено более 2 млн новых случаев заболевших РМЖ [1, 2].

Учитывая актуальность проблемы, высокий уровень заболеваемости РМЖ в мире, экспертная панель IARC (International Agency for Research on Cancer) на основе доказательной медицины рекомендует не только диагностические и лечебные подходы к решению этой проблемы, но и определяет факторы, которые могут спо-

собствовать возникновению недуга. Исследования и анализ эпидемиологических данных о заболеваемости различными формами злокачественных новообразований лежат в основе разработки региональных [3, 4] противораковых программ [5] по борьбе с этим тяжелым заболеванием.

Актуальность

В 2018 г. IARC представила данные [1] по 22 странам мира с высоким уровнем заболеваемости (табл. 1 – представлены age-стандартизованные данные на 100 тыс. населения).

Таблица 1. Заболеваемость РМЖ в 2018 г. по 22 странам мира
Table 1. Breast cancer incidence in 2018 across 22 countries

Номер	Страна	Данные на 100 тыс.
1	Бельгия	113,2
2	Люксембург	109,3
3	Голландия	105,9
4	Франция	99,1
5	Ливан	97,6
6	Австралия	94,5
7	Англия	93,6
8	Италия	92,8
9	Н. Зеландия	92,6
10	Ирландия	90,3
11	Швеция	89,8
12	Дания	88,8
13	Швейцария	88,1
14	Монтенегро	87,8
15	Мальта	87,6
16	Норвегия	87,5
17	Венгрия	85,5
18	Германия	85,4
19	США	84,9
20	Канада	83,8
21	Кипр	81,7
22	Самоа	80,1

На территории Российской Федерации уровень заболеваемости РМЖ на различных территориях неодинаков [3, 4, 6, 7].

Поскольку исследования и анализ эпидемиологических данных о заболеваемости различными формами злокачественных новообразований лежат в основе разработки региональных [3, 4] противораковых программ [5] по борьбе с этим тяжелым заболеванием, то исследование особенностей этого показателя в пределах одной территориальной единицы представляется актуальным.

В настоящей работе представлены данные по анализу заболеваемости РМЖ на территории Московской области (население более 7,5 млн) за период времени с 2015 по 2018 г.

Анализ некоторых аспектов онкологической ситуации в настоящей работе осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям, рассчитанным прямым (мировой стандарт) методом, определялась их динамика. Использовались методы онкологической статистики (применение программы Statistica V10, MedCalc для расчетов количественных данных).

Таблица 2. Число пациентов МО, принятых на учет с впервые выявленным РМЖ
Table 2. Number of patients registered as new breast cancer cases in Moscow Region

	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Взято на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом, абс.	3397	3627	3499	3501
Группа – материал 2015–2018 гг.				

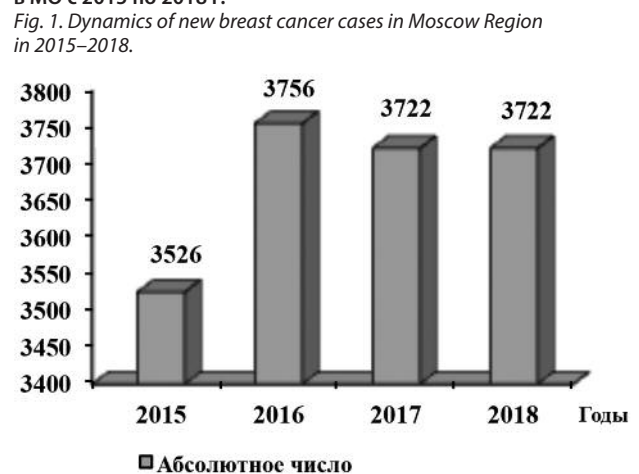
Таблица 2А. Число пациентов МО с впервые выявленным РМЖ в период с 2015 по 2018 г.
Table 2A. Number of patients with first diagnosed breast cancer in Moscow Region in 2015–2018.

	Группа 2015–2018 гг.	
Взято на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом, абс.	3506,0	$p < 0,0001$
Контингент больных, абс.	40595,0	$p < 0,0001$

Таблица 3. Заболеваемость РМЖ в МО в 2015–2018 гг.
Table 3. Breast cancer incidence in Moscow Region in 2015–2018.

	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Абсолютное число	3526	3756	3722	3722

Рис. 1. Динамика выявленных случаев заболеваемости РМЖ в МО с 2015 по 2018 г.
Fig. 1. Dynamics of new breast cancer cases in Moscow Region in 2015–2018.



Результаты и обсуждение

В регионе Московской области за период времени с 2015 по 2018 г. взяты на учет 14 024 пациента с впервые выявленным РМЖ (табл. 2). В настоящем сообщении представлены доступные данные о заболеваемости, диагностике, использовании хирургического и комбинированных методов лечения (кроме химиолучевой терапии) при РМЖ.

В 2015 г. в МО диагностировано 3397 случаев впервые выявленного РМЖ (9,3 человека в день или 65,3 человека в неделю), 2016 г. – 3627 (10 человек в день или 69,75 человека в неделю), в 2017 г. – 3499 (9,6 человека в день или 67,3 человека в неделю), в 2018 г. – 3501 (9,6 человека в день или 67,3 человека в неделю).

Группа пациентов с РМЖ (2015–2018 гг.) – выявлена статистически значимая разница между ними. Так, за

Таблица 3А. Стратификация по стандартизованному и «грубому показателю»
Table 3A. Stratification based on standardized and rough indicators

Заболеваемость РМЖ	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Абсолютное число	3526	3756	3722	3722
Грубый показатель	48,47	50,96	49,87	49,87
Стандартизованный показатель (мировой стандарт)	29,56	31,2	30,43	31,0

Рис. 2. Заболеваемость РМЖ по грубому и стандартизованному показателям.

Fig. 2. Breast cancer incidence based on rough and standardized indicators.



Рис. 3. Четырехлетняя прослеженность больных РМЖ в МО.

Fig. 3. Four-year follow-up of breast cancer patients in Moscow Region.

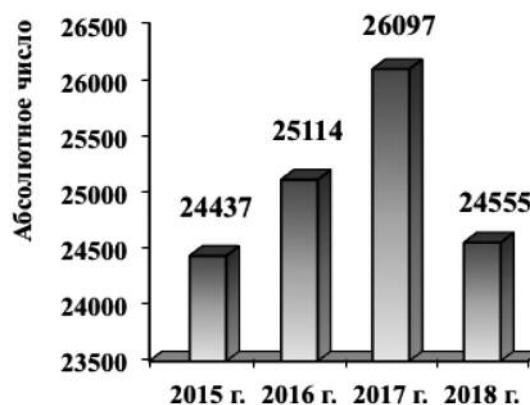


Рис. 4. Динамика числа пациентов с РМЖ, состоящих в МО под наблюдением 4 года, %.

Fig. 4. Dynamics of the number of breast cancer patients followed-up in Moscow Region for 4 years, %.

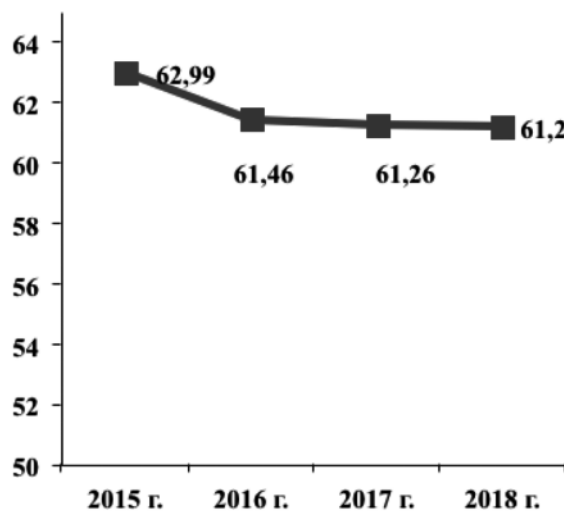


Таблица 4. Число пациенток, состоящих на диспансерном наблюдении 5 лет и более
Table 4. Number of patients subject to regular medical check-up for 5 years or more

	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Под наблюдением 5 лет и более, абс.	24437	25114	26097	24555
%	62,99	61,46	61,26	61,2

Таблица 4А. Подгруппы пациенток с 2015 по 2018 г., состоящие на диспансерном наблюдении 5 лет и более
Table 4A. Subgroups of patients subject to regular medical check-up for 5 years or more, 2015-2018

	2015–2018 гг.	
Под наблюдением 5 лет и более, абс.	25050,8	$p < 0,001$
Под наблюдением 5 лет и более, %	61,7	

4 года наблюдений взято на учет с впервые выявленным диагнозом 3506 человек (табл. 2А); $p < 0,0001$.

Абсолютное число заболевших РМЖ в МО за период времени с 2015 по 2018 г. представлено в табл. 3.

В течение рассматриваемого периода времени с точки зрения впервые выявленных случаев заболеваемости число заболевших увеличилось на 550 (17,3%) больных: с 3526 (2015 г.) до 3722 (2018 г.). В 2015 г. абсолютное число случаев заболеваемости составило 3526 больных, в 2016 г. – 3756, в 2017 г. – 3722, в 2018 г. – также 3722. Представленные данные свидетельствуют о неуклонном росте показателей заболеваемости в течение 4 лет (рис. 1).

В табл. 3А представлена стратификация случаев заболеваемости РМЖ в МО по годам с 2015 по 2018 г. по стандартизованному показателю (мировой стандарт), а также представлены данные по «грубому показателю».

На первый взгляд кривая заболеваемости по грубому и стандартизованному показателям (рис. 2) не вызывает выразительной визуальной разницы от года к году, но когда мы проанализировали показатели, то получили статистически достоверную разницу. Грубый показатель в 2015–2018 гг. увеличился на 4,2.

В последние годы, учитывая внедрение новых диагностических приемов, эффективных лечебных тактик, панель экспертов отмечает улучшение прогноза при РМЖ.

Таблица 5. Индекс накопления
Table 5. Uptake ratio

	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.
Взято на учет больных с впервые в жизни установленным диагнозом, абс.	3397	3627	3499	3501
Контингент больных, абс.	38793	40862	42600	40125
Индекс накопления	11,42	11,27	12,17	11,46

Рис. 5. Заболеваемость РМЖ по стадиям, %.
Fig. 5. Breast cancer incidence by stage, %.

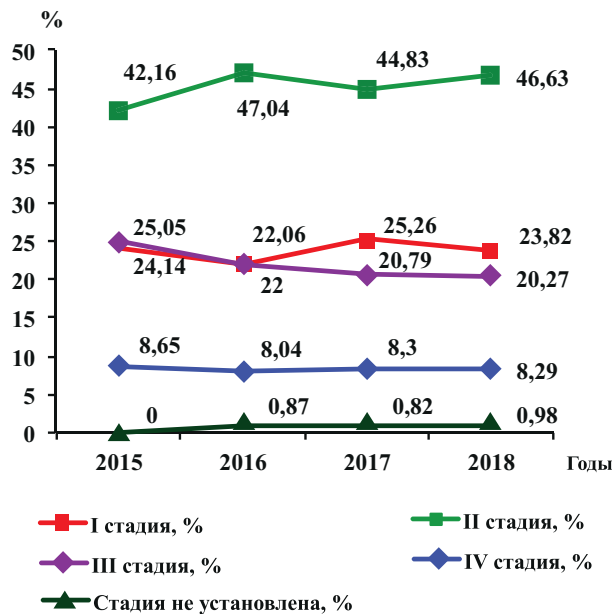


Рис. 6. Распределение больных РМЖ по стадиям.
Fig. 6. Distribution of breast cancer patients by stage.

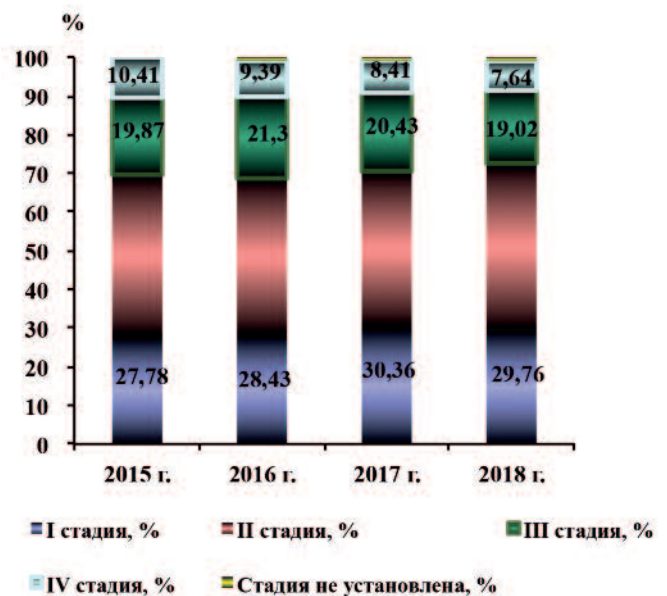


Таблица 6. Распределение больных в зависимости от стадии заболевания
Table 6. Distribution of patients by cancer stage

Стадия РМЖ	2015–2018 гг.	
I, абс.	864,8	$p < 0,001$
I, %	23,8	
II, абс.	1642,5	$p < 0,001$
II, %	45,2	
I–II, абс.	2507,3	$p < 0,0001$
I–II, %	69,0	
III, абс.	799,8	
III, %	22,0	
IV, абс.	302,3	
IV, %	8,3	$p < 0,05$

В целом в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения, 5-летняя выживаемость равна 50–60%. Наилучшие показатели 5-летней выживаемости отмечены в США (84%), Австралии (73%), Японии (74%); в Европе этот показатель составляет 63–67% [1–4].

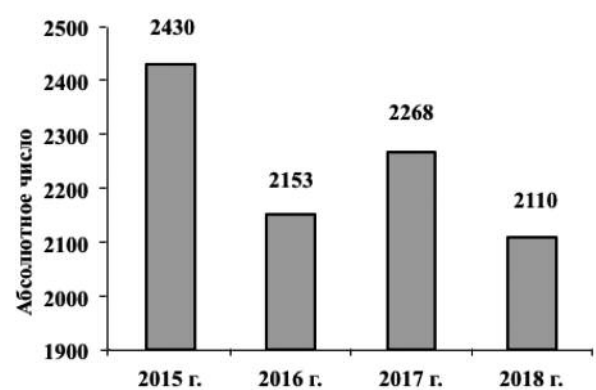
В МО под диспансерным наблюдением в 2015 г. находились 24 437 пациенток, в 2016 г. – 25 114, в 2017 г. – 26 097, в 2018 г. – 24 555 пациенток (табл. 4).

Анализ данных по подгруппам также показал достоверную разницу – $p < 0,001$ (табл. 4А).

Стратификация 2015–2018 гг. ($p < 0,0001$); см. табл. 4 и 4А, рис. 3.

Рис. 7. Закончено радикальное лечение в отчетном году (больные РМЖ).

Fig. 7. Completion of radical treatment in the reporting year (breast cancer patients).



На рис. 4 представлено графическое отображение динамики контингента больных РМЖ в МО с 2015 по 2018 г., стоящих на диспансерном учете 4 года.

Индекс накопления незначительно изменился в 2015 г. – 11,42, 2016 г. – 11,27, 2017 г. – 12,17, 2018 г. – 11,46 (табл. 5).

Индекс накопления – это отношение контингента больных к впервые взятым на учет больным.

Таким образом, за период времени с 2015 по 2018 г. (4 года) отмечается увеличение числа пациенток с РМЖ, находящихся в МО под диспансерным наблюдением в течение 4 лет, а индекс накопления вырос незначительно.

Таблица 7. Завершение радикального лечения по подгруппам
Table 7. Completion of radical treatment by subgroup

	2015–2018 гг.	
Закончено радикальное лечение в отчетном году, абс.	2240,3	
Закончено радикальное лечение в отчетном году, %	61,7	$p < 0,001$

Рис. 8. Закончено радикальное лечение (больные РМЖ) в 2015–2018 гг.

Fig. 8. Completion of radical treatment (breast cancer patients) in 2015–2018.

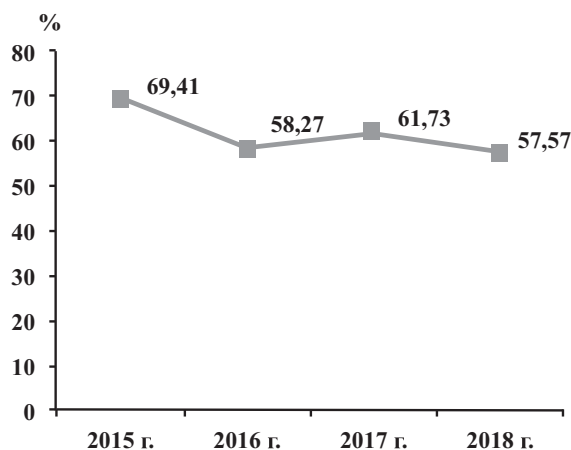


Рис. 9. Вид выполняемого лечения при РМЖ (2011–2018 гг.).
Fig. 9. Type of treatment for breast cancer (2011–2018).



Поскольку диагностика РМЖ играет большую роль в построении адекватной лечебной тактики для пациенток, то анализ и использование данных окончательного морфологического заключения имеет важное значение. Показатели морфологической верификации диагноза РМЖ в МО претерпели определенную динамику за 4-летний период наблюдения: так, с 2015 по 2018 г. морфологическое подтверждение диагноза было получено у 100% больных: в 2015 г. – 97,23%, в 2016 г. – 97,7%, в 2017 г. – 97,36%, в 2018 г. – 94,49%. Эти данные свидетельствуют об актуальности развития новых диаг-

Рис. 10. Вид выполняемого лечения с 2015 по 2018 г.
Fig. 10. Type of treatment in 2015–2018.

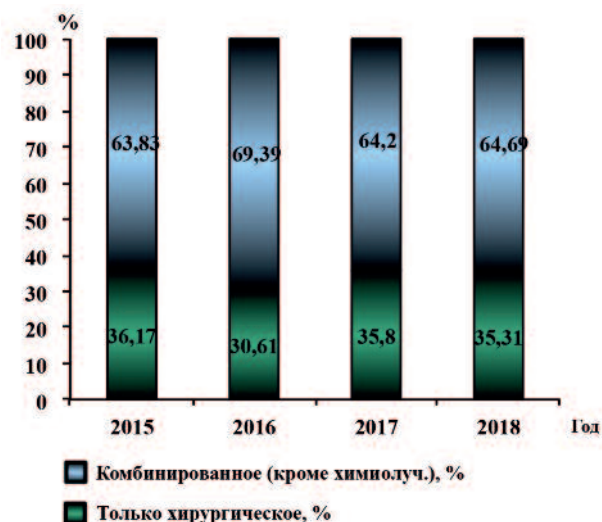


Таблица 8. Показатели одногодичной летальности у больных РМЖ в МО за период времени с 2015 по 2018 г.
Table 8. One-year relative survival rate indicators for breast cancer patients in Moscow Region in 2015–2018.

Одногодичная летальность, абс.	197	192	141	186
Одногодичная летальность, %	6,12	5,65	3,89	5,32

ностических подходов и эффективного их использования с целью улучшения морфологической верификации диагноза.

Данные по стратификации пациенток по стадиям заболевания представлены на рис. 5 и 6, в табл. 6.

I стадия РМЖ диагностирована в 2015 г. у 24,14% больных, в 2016 г. – у 22%, в 2017 г. – у 25,26%, в 2018 г. – у 23,82%.

II стадия заболевания имела место в 2015 г. у 42,16% больных, в 2016 г. – у 47,04%, в 2017 г. – у 44,83%, в 2018 г. – у 46,63%.

III стадия РМЖ диагностирована в 2015 г. у 25,05%, в 2016 г. – у 22,06%, в 2017 г. – у 20,79% и в 2018 г. – у 20,27% пациенток.

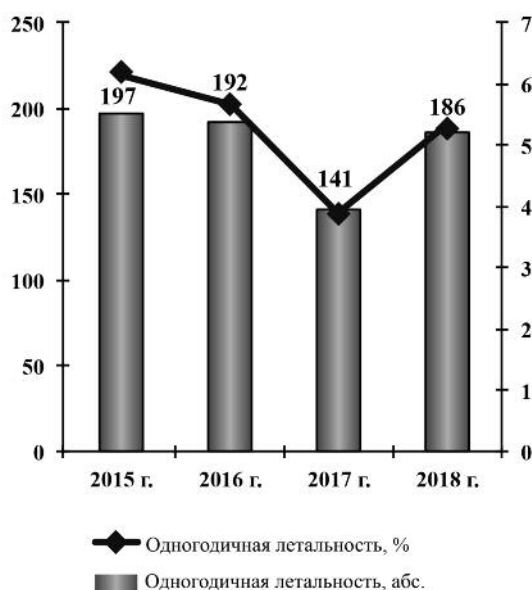
IV стадия заболевания зарегистрирована в 2015 г. у 8,65%, в 2016 г. – у 8,04%, в 2017 г. – у 8,3% больных и в 2018 г. – у 8,29% больных.

Отдельное внимание обращает на себя группа пациенток, которым не удалось определить стадию заболевания. В 2015 г. – 0%, в 2016 г. – 0,87%, в 2017 г. – 0,82%, в 2018 г. – 0,98% (см. рис. 5).

Как следует из рис. 5 показатели выявления I и III стадий у пациенток с РМЖ остаются стабильными за весь период наблюдения. Для II стадии заболевания характерна высокая степень выявления и тенденция некоторого увеличения числа больных, что может свидетельствовать о более высокой обращаемости пациенток и о более тщательном обследовании в онкологических учреждениях МО. В группе пациенток с IV стадией

Рис. 11. Одногодичная летальность больных РМЖ в МО с 2015 по 2018 г.

Fig. 11. One-year relative survival rate for breast cancer patients in Moscow Region in 2015–2018.



РМЖ выявлено снижение показателей заболеваемости в 2018 г. (см. рис. 6).

Широкое внедрение в МО скрининговых программ по наблюдению за женским населением старше 45 лет также привело к увеличению выявления больных с ранними стадиями заболевания (табл. 6).

Распределение пациенток по степени завершенности проводимой специальной терапии в каждом отчетном году с 2015 по 2018 г. представлено на рис. 7.

В лечении больных РМЖ в течение 4 лет произошли значительные изменения в плане более широкого использования неoadъювантных, адъювантных режимов химиотерапии, гормональной и лучевой терапии, что увеличивает сроки пребывания пациентов в стационарах или под контролем районных онкологов. Подобный подход, в свою очередь, увеличивает число больных, которые длительно продолжают лечиться и не могут быть включены в графу «завершившие радикальное лечение в отчетном году» (табл. 7, рис. 8). Анализ данных по подгруппам (см. табл. 7) также подтверждает вышеописанное предположение.

Поскольку в материалах канцер-регистра по МО отражаются данные, касающиеся только хирургического и комбинированных (кроме химиолучевого) методов

Таблица 9. Одногодичная летальность от РМЖ в МО (2015–2018 гг.)

Table 9. One-year relative survival rate for breast cancer patients in Moscow Region (2015–2018)

Одногодичная летальность, абс.	179
Одногодичная летальность, %	5,2

лечения РМЖ (рис. 9, 10), то в настоящей работе представлены проанализированные данные только этих позиций.

Только хирургическое лечение в 2015 г. получили 1551 пациентка, в 2016 г. – 1494, в 2017 г. – 1456, в 2018 г. – 1365 больных (см. рис. 9, 10). Эти данные свидетельствуют о наметившейся тенденции более осторожного подхода к хирургическому методу в виде монотерапии больных РМЖ.

В плане оценки применения комбинированного лечения в МО прослеживается более широкое использование этих методов за 8-летний период наблюдения. Так, в 2015 г. комбинированную терапию в МО получили 879 пациентов, в 2016 г. – 659, в 2017 г. – 812, в 2018 г. – 745 больных. Как представлено на рис. 10, имеет место тенденция к более широкому использованию комбинированных методов лечения РМЖ. Ранее мы упоминали, что под грифом «комбинированное лечение» в данном материале представлены данные только о хирургическом и комбинированных методах лечения (кроме химиолучевой терапии).

И в заключение нами проанализированы показатели одногодичной летальности от РМЖ в МО за период с 2015 по 2018 г. (табл. 8, 9, рис. 11). Представленные данные свидетельствуют о некотором снижении уровня одногодичной летальности за 4 года: с 6,12% – в 2015 г. до 5,32% – в 2018 г. (см. табл. 8).

Заключение

Полученные нами результаты, касающиеся показателей первичной выявляемости, заболеваемости, диагностики, одногодичной летальности, представляют интерес для сравнительной оценки данных распространенности злокачественных новообразований в отдельной административной территории МО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68 (6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
- World Health Organization. Global Health Observatory, 2018. www.who.int/gho/database/en
- Когония Л.М. Анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями в CAO г. Москвы. Социальные аспекты здоровья населения. 2012; 3 (25): 10. <http://vestnik.mednet.ru> [Kogonia L.M. Analysis of the incidence of malignant neoplasms in the CAO of Moscow. Social Aspects of Population Health. 2012; 3 (25): 10. <http://vestnik.mednet.ru> (in Russian).]

4. Когония Л.М. Анализ смертности злокачественными новообразованиями в САО и СЗАО г. Москвы. Социальные аспекты здоровья населения. 2012; 4 (26).
[Kogonia L.M. Analysis of the incidence of mortality malignant neoplasms in the SAO of Moscow. Social Aspects of Population Health. 2012; 4 (26) (in Russian).]
5. Жуйкова Л.Д., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Одинцова И.Н. Онкологическая заболеваемость в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (6): 5–11. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11.
[Zhuikova L.D., Choinzonov E.L., Ananina O.A., Odintsova I.N. Oncological morbidity in the Siberian and Far Eastern federal districts. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18 (6): 5–11. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-5-11 (in Russian).]
6. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д. и др. Заболеваемость злокачественными новообразованиями органов дыхания в Томской области (2005–2016 гг.). Вопросы онкологии. 2018; (64) 6: 732–8.
[Choinzonov E.L., Pisareva L.F., Zhuikova L.D. et al. Incidence of respiratory system cancer in the Tomsk region (2005–2016). Problems in Oncology. 2018; (64) 6: 732–8 (in Russian).]
7. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П. Злокачественные новообразования у населения Сибири и Дальнего Востока. Сибирский онкологический журнал. 2015; 1 (1): 68–75.
[Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Boyarkina A.P. Cancer incidence among population of siberia and Russian far east. Siberian Journal of Oncology. 2015; 1 (1): 68–75 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Маркарова Екатерина Васильевна – канд. мед. наук, врач-онколог КДЦ ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: katemarkarova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-566X
Ekaterina V. Markarova – Cand. Sci. (Med.), Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: katemarkarova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2028-566X

Когония Лали Михайловна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии и торакальной хирургии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского». E-mail: lali51@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3326-4961
Lali M. Kogoniya – D. Sci. (Med.), Prof., Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: lali51@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-3326-4961

Асташов Владимир Леонидович – д-р мед. наук, главный врач ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер»
Vladimir L. Astashov – D. Sci. (med.), Chief doctor, Moscow Regional Oncological Dispensary

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.01.2021

Роль микроэлементов в здоровье и благополучии человека

Е.В. Кульчавеня

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России, Новосибирск, Россия;
ФГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия
urotub@yandex.ru

Аннотация

Микробиом кишечника жизненно важен для нормального функционирования человека. Этиологическое и патогенетическое значение повышенной проницаемости кишечника для патогенов в развитии заболеваний различных органов и систем можно считать установленным фактом. Сформировано понятие «ось микробиом–кишечник–мозг»; доказана важная роль этой оси в неврологических расстройствах. Микробиом кишечника не только влияет на пищеварительные, метаболические и иммунные функции хозяина, но также регулирует сон и психическое состояние хозяина по оси «микробиота–кишечник–мозг». Для поддержания микробного равновесия в кишечнике необходимы, в частности, микроэлементы: цинк и селен. Цинк необходим для здорового гомеостаза кишечника и для функции клеток Панета. Цинк оказывает прямое влияние на состав микробиоты кишечника (например, несколько видов *Staphylococcus*), модулирует микробиоту кишечника, вызывая меньшее фатальное проникновение кишечных бактерий в кровоток и лимфатические сосуды. Таким образом, цинк изменяет микробиом за счет прямого цитотоксического/цитостатического воздействия на определенные бактерии, такие как стафилококки. Цинк оказывает терапевтическое действие при кишечных инфекциях и диарее. Бактериальная транслокация может быть уменьшена также ребамипидом, который является цитопротектором и антиоксидантом. Селен в форме селенопротеинов выполняет различные функции в нормальном состоянии здоровья и обмена веществ. Селен играет роль в функционировании иммунной системы и прогрессировании ВИЧ до СПИДа. Дефицит селена вызывает сердечно-сосудистые заболевания, бесплодие, миодегенеративные заболевания и снижение когнитивных функций.

Ключевые слова: микробиом, кишечник, качество жизни, селен, цинк, Селцинк Плюс, Ребагит, бактериальная транслокация.

Для цитирования: Кульчавеня Е.В. Роль микроэлементов в здоровье и благополучии человека. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 1: 58–64. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00033

Minerals contributing to human health and well-being

Ekaterina V. Kulchavenia

Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk, Russia;
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia
urotub@yandex.ru

Abstract

The gut microbiome is vital for normal human body functioning. The etiological and pathogenetic significance of increased intestinal permeability in disorders of various organs and systems seems to be certain. The term “microbiota-gut-brain axis” has been defined; the crucial role of the microbiota-gut-brain axis in neurological disorders has been confirmed. Gut microbiome not only contributes to digestion, metabolism and immunity, but also mediates sleep and mental health of the host via microbiota-gut-brain axis. Such elements as zinc and selenium are essential to maintain the microbial balance in the gut. Zinc contributes to gut homeostasis and Paneth cell function. Zinc has a direct impact on gut microbiota composition (for example, on some species of *Staphylococcus*), modulates gut microbiota reducing the fatal entry of bacteria into the bloodstream and lymphatic vessels. Thus, zinc alters microbiome due to direct cytotoxic / cytostatic effect on certain bacteria, such as staphylococci. Zinc possesses therapeutic effect in gastrointestinal infections and diarrhea. Bacterial translocation may be also reduced with Rebamipide possessing cytoprotective and antioxidant activity. Selenium in the form of selenoproteins has a number of functions in normal health and metabolism. Selenium contributes to immune system functioning and to progression of HIV to AIDS. Selenium deficiency results in cardiovascular diseases, infertility, myodegenerative disorders, and cognitive decline.

Key words: microbiome, gut, quality of life, selenium, zinc, Selzinc Plus, Rebagit, bacterial translocation.

For citation: Kulchavenia E.V. Minerals contributing to human health and well-being. Clinical review for general practice. 2021; 1: 58–64. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00033

После завершения проекта по микробиому человека в 2014 г. стала ясна поистине великая роль взаимодействия микроорганизмов с хозяином – макроорганизмом. Мириады микроорганизмов, колонизирующих человека-хозяина (микробиом), влияют практически на все аспекты его физиологии в отношении здоровья и болезней [1]. Сформировано понятие «ось мик-

робиота–кишечник–мозг»; доказана важная роль этой оси в неврологических расстройствах. Сложные сообщества микроорганизмов, включая бактерии, археи, микроэукариоты и вирусы, населяют человеческое тело, при этом кишечник представляет собой крупнейший резервуар микробной биомассы. Гомеостаз кишечной микробиоты и связанное с этим здоровье ки-

щечника хозяина влияют не только на среду желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и на отдаленные органы, включая мозг. Отсутствие микробиома приводит к нарушению гематоэнцефалического барьера, изменению пластичности синапсов и дефициту социального поведения. Микробиота кишечника может влиять на центральную нервную систему через блуждающий нерв, передавая сигналы микробиома кишечника в мозг и наоборот. На исход инсульта существенно влияет состав кишечной микробиоты, ее изменение приводит к усилению воспалительных реакций при инсульте. Во время острой фазы инсульта обнаружены сдвиги в микробной популяции и бактериальная транслокация [2].

Клинические исследования у пациентов с инсультом указывают на увеличение многообразия пейзажа кишечной микрофлоры. При болезни Альцгеймера, напротив, пейзаж более скудный. Состав микробиома у пациентов с болезнью Паркинсона существенно меняется [2].

ЖКТ постоянно подвергается воздействию миллионов молекул микробиома. Благодаря постоянному контакту с микробными молекулами, эпителиальные и иммунные клетки в кишечнике развили способность поддерживать гомеостатическое состояние, защищая целостность хозяина, одновременно способствуя толерантным ответам на комменсальные микробы. Следовательно, важно учитывать возникающие функциональные свойства микробиома кишечника в отношении модуляции иммунных ответов по отношению к оси кишечник–мозг [2].

В физиологических условиях микробиом кишечника активно взаимодействует с периферической иммунной системой. Микробиом и гормоны оси кишечник–мозг являются потенциальными биомаркерами когнитивных функций при серьезных психических заболеваниях [3]. Сдвиг микробиома кишечника у пациентов с болезнью Альцгеймера может иметь существенное влияние на амилоидогенез и прогрессирование заболевания не только за счет воздействия на церебральный иммунитет, но и за счет модуляции системного иммунного ответа. Роль воспаления при болезни Паркинсона подтверждается наблюдением, что пациенты, принимающие антиФНО- α -терапию, и лица, получающие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), имеют пониженный риск развития болезни Паркинсона [2].

Умеренное воспаление является признаком нарушения обмена веществ, таких как ожирение, диабет 2-го типа и неалкогольная жировая болезнь печени. Новые данные указывают на то, что эти нарушения характеризуются изменениями в составе кишечной микробиоты и ее метаболитов, которые перемещаются из кишечника через нарушенный кишечный барьер, чтобы воздействовать на различные органы обмена веществ, такие как печень и жировая ткань, тем самым способствуя метаболическому воспалению [4]. Микробиота кишечника влияет на метаболизм хозяина и ожирение,

сохраняя/нарушая целостность кишечного барьера, увеличивая выработку метаболитов, влияющих на чувствительность к инсулину [5]. Микробиом кишечника не только влияет на пищеварительные, метаболические и иммунные функции хозяина, но также регулирует сон и психическое состояние хозяина по оси микробиота–кишечник–мозг [6]. Появляется все больше свидетельств того, что триллионы микробов, населяющих наш кишечник, являются существенным фактором, способствующим психическому здоровью и, в равной мере, прогрессированию психоневрологических расстройств. Экосистема кишечника влияет на настроение и поведение [7, 8].

Качество и режим питания, которые также влияют на микробиоту ЖКТ, были связаны с депрессией, тревогой и стрессом – отсюда выражение «заесть стресс»: многих после каких-либо переживаний тянет на сладкое. Съел торт – и успокоился. Высококачественные диеты, пребиотики и пробиотики могут положительно влиять на настроение [7].

Появляется все больше данных о том, что кишечные бактерии также могут играть роль в хронической боли и, в частности, в фибромиалгии. Предполагаемые механизмы, которые могут позволить этим видам бактерий влиять на боль, усталость, настроение и другие симптомы, включают попадание короткоцепочечных жирных кислот, желчных кислот, нейротрансмиттеров и бактериальных антигенов в кровоток хозяина [9].

Для поддержания микробного равновесия в кишечнике необходимы, в частности, микроэлементы: цинк и селен. Источниками цинка являются продукты: говядина, баранина, печень, ракообразные, рыба, зерновые, корнеплоды, орехи и бобовые. Он содержится в продуктах растительного происхождения (крупы, бразильские орехи, брокколи, лук, чеснок, чечевица, морковь, картофель) и продуктах животного происхождения (говядина, баранина, свинина, птица, рыба – тунец) [10].

В организме цинк выполняет множество важных функций. Благодаря своему участию в метаболизме нуклеиновых кислот и в процессе биосинтеза белка, он обеспечивает правильный ход роста, деления и функционирования клеток [11]. Это компонент многих ферментов, в которых он выполняет каталитическую и/или структурную функцию. Он катализирует химические реакции примерно в 100 различных ферментах, включая лиазы, лигазы, изомеразы, оксидоредуктазы, трансферазы и гидролазы. Цинк может быть постоянно связан с ферментом (металлоферменты) или легко высвободиться из ферментного комплекса Zn_2^+ , действуя как активатор ферментативной реакции (например, эндолаза, дегидропептидаза) [12, 13]. На клеточном уровне цинк выполняет регулируемую функцию: ионы этого металла стабилизируют белковые домены, называемые цинковыми пальцами, и, таким образом, регулируют экспрессию генов. Кроме того, цинк участвует в передаче сигналов в клетке посредством высвобождения гормонов или передачи нервных импульсов [14].

Цинк оказывает прямое влияние на состав микробиоты кишечника (например, несколько видов *Staphylococcus*), модулирует микробиоту кишечника, вызывая меньшее фатальное проникновение кишечных бактерий в кровотоки и лимфатические сосуды [15]. Этиологическое и патогенетическое значение повышенной проницаемости кишечника для патогенов в развитии заболеваний различных органов и систем можно считать установленным фактом. Бактериальная транслокация может быть уменьшена также ребамипидом, который является цитопротектором и антиоксидантом. В России препарат представлен под названием Ребагит (ПРО. МЕД. ЦС Прага а. о., Чехия). Ребамипид ускоряет заживление язв и эрозий слизистой кишечника, предотвращает образования грубого фиброза. Показано ингибирующее действие ребамипида на рост рака желудка. Ребамипид защищает слизистую тонкой кишки от повреждения НПВП путем регулирования микробиоты кишечника [16]. Цинк также оказывает сильное влияние на состав микробиоты кишечника [2]. Этот микроэлемент модулирует состав микробных сообществ кишечника, оказывая бактерицидный эффект по отношению к ряду патогенов, или уменьшая их вирулентность [16]. Таким образом, цинк изменяет микробиом за счет прямого цитотоксического/цитостатического воздействия на определенные бактерии, такие как стафилококки.

Цинк оказывает терапевтическое действие при кишечных инфекциях и диарее. Механизм этого эффекта цинка до конца не ясен. Предполагают, что цитокин ФНО, играющий центральную роль в воспалительных заболеваниях и инфекциях, приводит к транслокации бактерий из кишечника и колонизации дренирующих брыжеечных лимфатических узлов и селезенки, а цинк блокирует этот феномен.

Присутствие цинка в организме определяет правильное течение процессов роста тканей и минерализации костей [17]. Он влияет на процесс регенерации кожи и заживление ран, вызывая самоочищение и увеличивая миграцию кератиноцитов. Он участвует в метаболизме коллагена, поддерживает рост волос и ногтей. Цинк влияет на функционирование иммунной системы, поскольку обуславливает дифференцировку Т-клеток, подавляет их апоптоз и увеличивает пролиферацию лимфоцитов. Кроме того, он регулирует функции моноцитов и макрофагов. Он подавляет активацию ядерного фактора – каппа-би (NF-κB), тем самым снижая выработку цитокинов, запускающих воспалительные реакции [18]. Интересно, что слишком высокая концентрация цинка в плазме может иметь противоположный эффект и приводить к ослаблению иммунной системы, подавляя функцию лимфоцитов и вызывая аномальную экспрессию провоспалительных цитокинов [19].

Ионы этого металла также важны для поджелудочной железы. Они участвуют в биосинтезе инсулина и регулируют его секрецию, тем самым влияя на поддержание нормального уровня глюкозы в крови [14]. Цинк играет особую роль в центральной нервной системе –

он модулирует синаптическую передачу [20]. Он активирует кору головного мозга и структуры лимбической системы, которые отвечают за регуляцию эмоционального поведения, процесс обучения и запоминания, а также за восприятие и обработку ощущений [21].

В связи с тем, что цинк выполняет различные биологические функции, любые колебания его уровня могут привести к серьезным нарушениям функций организма: задержке роста, сниженной толерантности к глюкозе, гипогонадизму, ослаблению иммунитета, повышенному окислительному стрессу, нарушениям заживления ран, увеличению выработки провоспалительных цитокинов [18]. Кроме того, могут наблюдаться тяжелые когнитивные нарушения, расстройства поведения (снижение активности, летаргия), трудности с обучением и памятью, а также ослабление нервной проводимости и даже атрофия нейронов. Также могут развиваться поражения кожи: рецидивирующий дерматит, язвы и алопеция [22].

Смертность от микробных инфекций в мире составляет 25%. Многие из этих проблем связаны с развитием устойчивости к антибиотикам [23, 24]. В такой ситуации разумно обратить внимание на альтернативные способы борьбы с инфекционно-воспалительными заболеваниями – например, не пытаясь уничтожить микроорганизм, а повышая резистентность макроорганизма через нутриенты, витамины, микроэлементы. Возьмем цинк – второй по распространенности микроэлемент в организме человека, являющийся структурным, функциональным и каталитическим кофактором примерно 10% всех белков человека [12]. Цинк участвует во многих биологических реакциях, а дефицит цинка обуславливает ряд клинических проявлений: диарея, повышенная восприимчивость к инфекциям, системная воспалительная реакция и сепсис. Цинк необходим для здорового гомеостаза кишечника и для функции клеток Панета. В этих клетках цинк активно адсорбируется переносчиками и перемещается в секреторные везикулы, содержащие антибактериальные дефенсины, часть которых активируются цинк-зависимыми протеазами. Цинк оказывает противовоспалительное действие [15]. Так, индукция ФНО сывороточных уровней двух цитокинов (ИЛ-6 и зотаксина) была снижена цинком.

Цинк повышает устойчивость уязвимых пациентов (детей, пожилых людей, недоедающих) к диарее и желудочно-кишечным инфекциям [15]. Цинк применяли для борьбы с диареей у новорожденных детей.

Инфекция *Clostridium difficile* становится частой причиной внутрибольничных инфекций и в США является 9-й по значимости причиной смерти, связанной с желудочно-кишечными заболеваниями; в 2017 г. были зарегистрированы 223 900 случаев этой инфекции, 12 800 из них завершились летальным исходом [25]. Инфицирование *C. difficile* возникает в результате действия антибиотиков, которые изменяют естественную флору кишечника. Микробиота кишечника обычно предотвращает колонизацию бактериями *C. difficile*; од-

нако, когда кишечная флора нарушается применением антибиотиков, это может привести к колонизации бактерий и инфицированию. Клостридиальный энтерит сопровождается рвотой и диареей, приводящим к сильному обезвоживанию, что усугубляет дефицит микроэлементов [25]. Метаанализ показал, что инфекция, вызванная *C. difficile*, наиболее тесно связана с цефалоспоридами третьего поколения, клиндамицином, карбапенемами, триметоприм/сульфаниламидом и фторхинолонами [25]. Для лечения начальной и рецидивирующей инфекции *C. difficile* применяют метронидазол, ванкомицин, нитазоксанид, фидаксомицин и трансплантацию фекальной микробиоты. Недавние исследования показали, что дефицит цинка связан с учащением рецидивов инфекции *C. difficile*. Всемирная организация здравоохранения рекомендует добавку цинка при лечении острой диареи [25].

Диарея, вызванная дефицитом цинка, развивается у младенцев с наследственным энтеропатическим акродерматитом и у взрослых, получающих полное парентеральное питание. Считается, что дефицит цинка увеличивает активацию пути синтазы оксида азота и кишечного урогуанилина, оба из которых изменяют кишечную проницаемость и, таким образом, вызывают диарею. Кроме того, цинк может влиять на микробиом в кишечнике. Прием добавок с цинком снизил частоту инфекции *C. difficile* до 8% по сравнению с 50% среди пациентов, которые не получали добавки [25].

Селен (Se) в форме селенопротеинов выполняет различные функции в нормальном состоянии здоровья и обмена веществ. Селен играет роль в функционировании иммунной системы и прогрессировании ВИЧ до СПИДа. Дефицит селена вызывает сердечно-сосудистые заболевания, бесплодие, миодегенеративные заболевания и снижение когнитивных функций [26]. Сердечно-сосудистые заболевания являются одной из основных причин смерти, особенно среди пожилого населения. Роль микроэлементов в здоровье и болезнях подчеркивалась во многих научных публикациях. Более того, добавление микроэлементов для улучшения здоровья становится все более популярным [20].

Селен – один из микроэлементов, необходимых для правильного функционирования организма. Референсный диапазон селена в плазме, а также его рекомендуемая суточная норма зависят от возраста. Селен входит в состав важных производных аминокислот, таких как селенометионин, селеноцистеин, метилселеноцистеин и селеноцистатинин. У человека было идентифицировано 25 различных селенопротеинов, т.е. белков, содержащих по крайней мере один остаток селеноцистеина [27]. Селенопротеины играют жизненно важную роль в ферментных системах, в которых они участвуют, среди прочего, в катализе различных окислительно-восстановительных реакций. Селен в форме селеноцистеина присутствует в активном центре глутатионпероксидазы, задача которого – восстанавливать перекись водорода и органические перекиси. Селен образует активный центр тиоредоксинредуктазы, которая

отвечает, помимо других функций, за регулирование клеточной пролиферации и апоптоза [28]. Селенопротеины регулируют уровень гормонов щитовидной железы и участвуют в процессе сворачивания белка, регенерации и устранения неправильно свернутых структур. Селенопротеин-N оказывает значительное влияние на правильное развитие мышц, тогда как селенопротеины P, W, K, R и M в первую очередь характеризуются антиоксидантными свойствами [20, 27, 29].

Селен участвует в процессах репродукции, механизмах иммунного ответа и в регуляции работы сердечно-сосудистой системы [27]. Селен оказывает благотворное влияние как на женскую, так и на мужскую фертильность (увеличивает подвижность сперматозоидов, защищает их от свободных радикалов, улучшает их жизнеспособность, модулирует синтез тестостерона и выработку спермы) [30]; у женщин он увеличивает либидо, способствует правильной имплантации эмбриона и развитию плода [27]. Цинк называют элементом мужественности; он увеличивает выработку лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и, таким образом, определяет выработку тестостерона. Более того, цинк подавляет действие ароматазы, которая катализирует реакцию превращения андрогенов в эстрогены. Он также увеличивает выработку спермы и предотвращает заболевания простаты [14]. Снижение уровня цинка в крови во время беременности может привести к выкидышу, преждевременным родам, внутриутробной смерти и врожденным дефектам. Новорожденный с дефицитом цинка имеет повышенный риск низкой массы тела при рождении, ослабления иммунной функции, задержки роста, задержки полового развития и нейроповеденческих расстройств [31].

Селен влияет на иммунную систему, стимулируя выработку антител, а также благотворно влияет на активность Т-лимфоцитов и естественных киллеров [20]. Кроме того, он проявляет бактерицидную активность за счет увеличения фагоцитарной активности нейтрофилов, а также подавляющее действие против некоторых вирусных заболеваний, в том числе ВИЧ-инфекции [32]. Его защитный эффект обусловлен главным образом нормализацией окислительно-восстановительных реакций [17].

Недостаток селена в пище может вызвать мышечные заболевания у людей и животных, включая болезнь белых мышц (аномальное отложение кальция), а также миопатию сердца и скелетных мышц [17]. Дефицит селена в пище также связан с болезнями Кашина–Бека и Кешан, эндемичными для Китая (провинция Кешан) и Тибета [33, 34]. Болезнь Кашина–Бека является дегенеративным заболеванием, возникающим в результате некроза кровеносных сосудов костей и суставов. Она проявляется слабостью, отечностью и болью в суставах, а также карпиковостью пальцев рук и ног [27]. Болезнь Кешана, также обусловленная дефицитом селена, характеризуется в первую очередь дилатационной кардиомиопатией [34]. Множественные некроти-

ческие очаги в миокарде заживают через фиброзирование, что приводит к застойной сердечной недостаточности [35].

Оптимальная концентрация селена и селенопротеинов отвечает за поддержание оксидоредуктивного баланса и правильное функционирование эндотелиальных клеток [28, 30]. Многие научные исследования указывают на связь между дефицитом селена и повышенным риском развития атеросклеротических бляшек в артериях. Неоптимальная концентрация селена приводит к усилению атерогенных процессов, включая хроническое воспаление, усилению миграции моноцитов в эндотелий, а также усилению трансформации моноцитов в макрофаги и пенистые клетки. В случае дефицита селена эндотелиальные клетки с большей вероятностью подвергаются апоптозу, что приводит к повышенной нестабильности атеросклеротических бляшек [36].

В когортном исследовании 3387 мужчин в возрасте 53–74 лет было показано, что среди пациентов с уровнем селена менее или равным 1 мкмоль/л (примерно 79 нг/мл) риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) увеличивался до 70% [37]. Результаты подтвердил метаанализ, основанный на наблюдательных исследованиях, в которых установлено, что увеличение концентрации селена на 50% снижает риск ИБС на 24% [38].

Цинк, как и селен, влияет на образование атеросклеротических бляшек. Эксперименты, проведенные на эндотелиальных клетках, культивируемых в среде с низким содержанием цинка, показали, что его дефицит приводит к снижению целостности и увеличению проницаемости эндотелия. Усиление воспаления и нарушение структуры эндотелиальных клеток могут объяснить влияние дефицита цинка на тяжесть атеросклероза и вероятность тяжелой ИБС и инсульта. Выводы по этому поводу получены в результате модельных исследований на животных и людях [39, 40].

Коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19) была объявлена Всемирной организацией здравоохранения глобальной пандемией. Необходима поддержка иммунной системы у населения в целом, особенно в условиях самоограничения. Иммунный ответ зависит от адекватной диеты и питания – так, достаточное потребление белка имеет решающее значение для производства антител. Низкий уровень содержания питательных микроэлементов, таких как витамин А или цинк, был связан с повышенным риском инфицирования. Наибольшей противовоспалительной и антиоксидантной способностью обладают витамин С, витамин Е и фитохимические вещества, такие как каротиноиды и полифенолы. Некоторые из них могут взаимодействовать с факторами транскрипции, такими как NF-κB и Nrf-2, что связано с противовоспалительным и антиоксидантным действием соответственно [41].

Селен является важным микроэлементом, имеющим большое значение для здоровья человека и особенно

для сбалансированного иммунного ответа. Риск смерти от тяжелого заболевания, такого как сепсис или поли-травма, обратно пропорционален статусу Se [42]. Анализ статуса Se у пациентов с COVID-19 предоставляет диагностическую информацию. Однако причинно-следственная связь остается неизвестной из-за наблюдательного характера этого исследования. Тем не менее полученные данные укрепляют представление о важной роли Se для выздоровления от COVID-19 и поддерживают дискуссию о добавлении адъювантного Se для пациентов с тяжелыми заболеваниями и пациентов с дефицитом Se [42]. В России доступен комплексный препарат Селцинк Плюс, содержащий витамины С и Е, бета-каротин, цинк и селен.

Заключение

Микробиом кишечника жизненно важен для нормального функционирования человека. Этиологическое и патогенетическое значение повышенной проницаемости кишечника для патогенов в развитии заболеваний различных органов и систем можно считать установленным фактом. Сформировано понятие «ось микробиом–кишечник–мозг»; доказана важная роль этой оси в неврологических расстройствах. Микробиом кишечника не только влияет на пищеварительные, метаболические и иммунные функции хозяина, но также регулирует сон и психическое состояние хозяина по оси «микробиота–кишечник–мозг».

Для поддержания микробного равновесия в кишечнике необходимы, в частности, микроэлементы: цинк и

селен. Цинк необходим для здорового гомеостаза кишечника и для функции клеток Панета. Цинк оказывает прямое влияние на состав микробиоты кишечника (например, несколько видов *Staphylococcus*), модулирует микробиоту кишечника, вызывая меньшее фатальное проникновение кишечных бактерий в кровоток и лимфатические сосуды. Таким образом, цинк изменяет микробиом за счет прямого цитотоксического/цитостатического воздействия на определенные бактерии, такие как стафилококки. Цинк оказывает терапевтическое действие при кишечных инфекциях и диарее. Бактериальная транслокация может быть уменьшена также ребамипидом, который является цитопротектором и антиоксидантом.

Селен в форме селенопротеинов выполняет различные функции в нормальном состоянии здоровья и обмена веществ. Селен играет роль в функционировании иммунной системы и прогрессировании ВИЧ до СПИДа. Дефицит селена вызывает сердечно-сосудистые заболевания, бесплодие, миодегенеративные заболевания и снижение когнитивных функций. Прием комбинированной витаминно-минеральной добавки Селцинк Плюс, содержащей бета-каротин, витамины С и Е, также селен и цинк, восполняет дефицит этих жизненно важных элементов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Liowski T, Elinav E. Harnessing the microbiota for therapeutic purposes. *Am J Transplant* 2020; 20 (6): 1482–8. DOI: 10.1111/ajt.15753
- Benakis C, Martin-Gallausiaux C, Trezzi JP et al. The microbiome-gut-brain axis in acute and chronic brain diseases. *Curr Opin Neurobiol* 2020; 61: 1–9. DOI: 10.1016/j.conb.2019.11.009
- Rea K, Dinan TG, Cryan JF. Gut Microbiota: A Perspective for Psychiatrists. *Neuropsychobiology* 2020; 79 (1): 50–62. DOI: 10.1159/000504495
- Tilg H, Zmora N, Adolph TE, Elinav E. The intestinal microbiota fueling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (1): 40–54. DOI: 10.1038/s41577-019-0198-4
- Lee CJ, Sears CL, Maruthur N. Gut microbiome and its role in obesity and insulin resistance. *Ann NY Acad Sci* 2020; 1461 (1): 37–52. DOI: 10.1111/nyas.14107
- Wagner-Skacel J, Dalkner N, Moerkel S et al. Sleep and Microbiome in Psychiatric Diseases. *Nutrients* 2020; 12 (8): 2198. DOI: 10.3390/nu12082198
- Taylor AM, Holscher HD. A review of dietary and microbial connections to depression, anxiety, and stress. *Nutr Neurosci* 2020; 23 (3): 237–50. DOI: 10.1080/1028415X.2018.1493808
- Bioque M, González-Rodríguez A, García-Rizo C et al. Targeting the microbiome-gut-brain axis for improving cognition in schizophrenia and major mood disorders: A narrative review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021; 105: 110130. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2020.110130
- Minerbi A, Fitzcharles MA. Gut microbiome: pertinence in fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 (Suppl. 123): 99–104.
- Fairweather-Tait SJ, Collings R, Hurst R. Selenium bioavailability: current knowledge and future research requirements. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (5): 1484S–1491S. DOI: 10.3945/ajcn.2010.28674J
- Plum LM, Rink L, Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7 (4): 1342–65. DOI: 10.3390/ijerph7041342
- Andreini C, Bertini I. A bioinformatics view of zinc enzymes. *J Inorg Biochem* 2012; 111: 150–6. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2011.11.020
- Takagishi T, Hara T, Fukada T. Investigation of the importance of zinc-signaling: insights from animal model study and human disease. *Nihon Yakurigaku Zasshi* 2019; 154 (6): 327–34. DOI: 10.1254/fjp.154.327
- Bhowmik D, Bhattacharjee C, Kumar S. A potential medicinal importance of zinc in human health and chronic disease. *Int J Pharm Biomed Sci* 2010; 1: 5–11.
- Souffriau J, Timmermans S, Vanderhaeghen T et al. Zinc inhibits lethal inflammatory shock by preventing microbe-induced interferon signature in intestinal epithelium. *EMBO Mol Med* 2020; 12 (10): e11917. DOI: 10.15252/emmm.201911917
- Кульчаев Е.В. Новый подход к пониманию патогенеза и к лечению инфекционно-воспалительных заболеваний мочеполовой системы. *Урология. 2020; 5: 99–105.* [Kulchavenia E.V. Novyi podkhod k ponimaniyu patogeneza i k lecheniyu infektsionno-vospalitel'nykh zabolevaniy mocheполоvoi sistemy. *Urologiya*. 2020; 5: 99–105 (in Russian).]
- Gac P, Pawlas K. Blood selenium concentration in various populations of healthy and sick people – review of literature from the years 2005–2010. *Galen Cas Med Farm Hem Srod Nauke* 2011; 14 (1): 93–104.
- Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Trace Elem Med Biol* 2014; 28 (4): 357–63. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.09.002
- Foster M, Samman S. Zinc and regulation of inflammatory cytokines: implications for cardiometabolic disease. *Nutrients* 2012; 4 (7): 676–94. DOI: 10.3390/nu4070676

20. Gać P, Czerwińska K, Macek P et al. The importance of selenium and zinc deficiency in cardiovascular disorders. *Environ Toxicol Pharmacol* 2020; 82: 103553. DOI: 10.1016/j.etap.2020.103553
21. Gapys B, Raszeja-Specht A, Bielarczyk H. Role of zinc in physiological and pathological processes of the body. *Diagn La* 2014; 50 (1): 45–52.
22. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J Res Med Sci* 2013; 18 (2): 144–57.
23. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В. и др. Состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевыводящих путей в России, Беларуси и Казахстане: результаты многоцентрового международного исследования «Дармис-2018». *Урология*. 2020; 1: 19–31.
[Palagin I.S., Sukhorukova M.V., Dekhnic A.V. et al. Sostoianie antibiotikorezistentnosti vzbuditelei vnebol'nichnykh infektsii mochevyvodiashchikh putei v Rossii, Belarusi i Kazakhstane: rezul'taty mnogotsentrovogo mezhdunarodnogo issledovaniia "Darmis-2018". *Urologiia*. 2020; 1: 19–31 (in Russian).]
24. Кульчавеня Е.В., Чередниченко А.Г., Неймарк А.И., Шевченко С.Ю. Частота встречаемости госпитальных уропатогенов и динамика их чувствительности. *Урология*. 2015; 2: 13–6.
[Kulchavenia E.V., Cherednichenko A.G., Neimark A.I., Shevchenko S.Yu. Chastota vstrechaemosti gospi'tal'nykh uropatogenov i dinamika ikh chuvstvitel'nosti. *Urologiia*. 2015; 2: 13–6 (in Russian).]
25. Parvataneni S, Dasari AR. Zinc Level and Its Role in Recurrent Clostridium difficile Infection: A Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2020; 8: 2324709620941315. DOI: 10.1177/2324709620941315
26. Shreenath AP, Ameer MA, Dooley J. Selenium Deficiency. 2020 Oct 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
27. Mehdi Y, Hornick JL, Istasse L, Dufrasne I. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules* 2013; 18 (3): 3292–311. DOI: 10.3390/molecules18033292
28. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics* 2014; 6 (1): 25–54. DOI: 10.1039/c3mt00185g
29. Wołonciej M, Milewska E, Roszkowska-Jakimiec W. Trace elements as an activator of antioxidant enzymes. *Postepy Hig Med Dosw* 2016; 70 (0): 1483–98. DOI: 10.5604/17322693.1229074
30. Ahsan U, Kamran Z, Raza I et al. Role of selenium in male reproduction – a review. *Anim Reprod Sci* 2014; 146 (1–2): 55–62. DOI: 10.1016/j.anireprosci.2014.01.009
31. Wang J, Um P, Dickerman BA, Liu J. Zinc, Magnesium, Selenium and Depression: A Review of the Evidence, Potential Mechanisms and Implications. *Nutrients* 2018; 10 (5): 584. DOI: 10.3390/nu10050584
32. Stone CA, Kawai K, Kupka R, Fawzi WW. Role of selenium in HIV infection. *Nutr Rev* 2010; 68 (11): 671–81. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2010.00337.x
33. Mathieu F, Begaux F, Lan ZY et al. Clinical manifestations of Kashin-Beck disease in Nyemo Valley, Tibet. *Int Orthop* 1997; 21 (3): 151–6. DOI: 10.1007/s002640050139
34. Bellinger FP, Raman AV, Reeves MA, Berry MJ. Regulation and function of selenoproteins in human disease. *Biochem J* 2009; 422 (1): 11–22. DOI: 10.1042/BJ20090219
35. Lei C, Niu X, Ma X, Wei J. Is selenium deficiency really the cause of Keshan disease? *Environ Geochem Health* 2011; 33 (2): 183–8. DOI: 10.1007/s10653-010-9331-9
36. Liu H, Xu H, Huang K. Selenium in the prevention of atherosclerosis and its underlying mechanisms. *Metallomics* 2017; 9 (1): 21–37. DOI: 10.1039/c6mt00195e
37. Suadican P, Hein HO, Gyntelberg F. Serum selenium concentration and risk of ischaemic heart disease in a prospective cohort study of 3000 males. *Atherosclerosis* 1992; 96 (1): 33–42. DOI: 10.1016/0021-9150(92)90035-f
38. Zhang X, Liu C, Guo J, Song Y. Selenium status and cardiovascular diseases: meta-analysis of prospective observational studies and randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2016; 70 (2): 162–9. DOI: 10.1038/ejcn.2015.78
39. Alcantara EH, Shin MY, Feldmann J et al. Long-term zinc deprivation accelerates rat vascular smooth muscle cell proliferation involving the down-regulation of JNK1/2 expression in MAPK signaling. *Atherosclerosis* 2013; 228 (1): 46–52. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.030
40. Choi S, Liu X, Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: prognostic implications in cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin* 2018; 39 (7): 1120–32. DOI: 10.1038/aps.2018.25
41. Iddir M, Brito A, Dingeo G et al. Strengthening the Immune System and Reducing Inflammation and Oxidative Stress through Diet and Nutrition: Considerations during the COVID-19 Crisis. *Nutrients* 2020; 12 (6): 1562. DOI: 10.3390/nu12061562
42. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* 2020; 12 (7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Кульчавеня Екатерина Валерьевна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр., ФГБУ ННИИТ, проф. каф. туберкулеза НГМУ. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775
Ekaterina V. Kulchavenia – D. Sci. (Med.), Prof., Novosibirsk Tuberculosis Research Institute, Novosibirsk State Medical University. E-mail: urotub@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-8062-7775

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.01.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 29.01.2021

Актуальные статьи в профильных зарубежных журналах

Relevant articles published in the specialized foreign journals

COVID-19

Антибактериальная терапия у взрослых пациентов с COVID-19 – научно-обоснованные клинические рекомендации

Sieswerda E, de Boer MGJ, Bonten MMJ, Boersma WG et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27 (1): 61–6. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.041. PMID: 33010444; PMCID: PMC7527308.

Тема. Голландская рабочая группа по политике в отношении антибиотиков (Dutch Working Party on Antibiotic Policy) сформировала многопрофильную экспертную группу для разработки научно-обоснованных клинических рекомендаций по применению антибактериальной терапии у проходящих стационарное лечение взрослых пациентов с инфекциями дыхательных путей, подозрением на коронавирусную инфекцию COVID-19 или подтвержденным диагнозом COVID-19.

Методы. Чтобы ответить на четыре основных вопроса, мы провели анализ литературных данных. Экспертная группа проанализировала имеющиеся доказательства и разработала рекомендации, используя метод GRADE (Система классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций).

Содержание клинических рекомендаций. Мы провели анализ данных по риску развития бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19, проходящих стационарное лечение, соответствующим патогенным микроорганизмам, а также диагностике и лечению бактериальных инфекций. Вторичные бактериальные инфекции при поступлении в стационар были обнаружены у 3,5% пациентов с COVID-19, а присоединение вторичной бактериальной инфекции в период пребывания в стационаре отмечено у 15% пациентов. Доказательства, которые позволили бы найти ответы на другие основные клинические вопросы, отсутствовали или имели очень низкое качество. Несмотря на слабость доказательной базы по бактериальным инфекциям при COVID-19, имеющиеся данные говорят в пользу ограничительного использования антибактериальных препаратов в контексте рациональной антибактериальной терапии, в особенности при госпитализации. Придерживаясь ограничительной стратегии, следует прилагать все усилия к тому, чтобы произвести бактериологический посев мокроты и крови, а также

антигенный тест на пневмококк (моча). Мы рекомендуем прекратить вводить антибактериальные препараты пациентам, начавшим получать антибактериальную терапию при госпитализации, если бактериологические исследования и антигенный тест не выявят признаков присоединения бактериальной инфекции через 48 ч. При лечении пациентов с вторичными бактериальными инфекциями дыхательных путей мы рекомендуем следовать настоящим рекомендациям по антибактериальной терапии у пациентов с внутрибольничной и ИВЛ-ассоциированной пневмонией. Пациентам с COVID-19 и подозрением на бактериальную инфекцию дыхательных путей рекомендуется назначать 5-дневный курс лечения антибактериальными препаратами в зависимости от улучшения клинической картины и уровня маркеров воспаления. Существует острая потребность в проведении более масштабных проспективных исследований эпидемиологии бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19, которые позволят подтвердить наши выводы и предотвратить избыточное назначение антибактериальных препаратов во время пандемии COVID-19.

Вакцины против COVID-19: текущая ситуация и задачи на будущее

Forni G, Mantovani A; COVID-19 Commission of Accademia Nazionale dei Lincei, Rome. COVID-19 vaccines: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ* 2021; Jan 21: 1–14. DOI: 10.1038/s41418-020-00720-9. Epub ahead of print. PMID: 33479399; PMCID: PMC7818063.

За 11 мес, прошедших с момента идентификации вируса SARS-CoV-2 и его генома, научное сообщество приняло исключительные меры, благодаря которым было создано свыше 300 проектов по разработке вакцин. В настоящий момент идет клиническая оценка более 40 вакцин – 10 вакцин проходят третью фазу клинических испытаний, а 3 вакцины уже прошли третью фазу испытаний, показав хорошие результаты. Некоторые из новых вакцин были одобрены для экстренного применения. Имеющиеся данные показывают, что вакцины-кандидаты могут сыграть важную роль в защите людей и сдерживании распространения пандемии. При разработке вакцин используют разнообразные концепции и техно-

логические платформы. Вполне вероятно, что разные вакцины подойдут разным группам населения. Кроме того, предстоит прояснить, насколько исследуемые вакцины и иные вакцины вроде БЦЖ способны обеспечивать неспецифическую защиту за счет «тренировки» неспецифического врожденного иммунитета к SARS-CoV-2. Из-за того что разработка вакцин осуществляется в сжатые сроки с применением новейших технологий, ряд связанных с выпуском этих вакцин проблем можно будет ре-

шить лишь спустя какое-то время после их выпуска. Мы неизбежно столкнемся с техническими проблемами, связанными с необходимостью производства миллиардов доз вакцин, и этическими проблемами, касающимися доступности вакцин жителям беднейших стран. По нашему мнению, потребуются более одной вакцины, чтобы обеспечить равный доступ к вакцинации, защиту граждан разных стран и формирование иммунитета к вариантам вируса.

Терапия

Эффекты применения витаминно-минеральных комплексов у взрослых пациентов при гриппе и других инфекциях дыхательных путей: систематический обзор и метаанализ

Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021; 6 (1): e003176. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003176. PMID: 33472840.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) являются ведущей причиной ухудшения состояния здоровья и летальных исходов во всем мире. Установлено, что отдельные витамины, микроэлементы и витаминно-минеральные комплексы обладают иммуномодулирующим действием и влияют на риск развития и тяжесть течения ряда инфекционных заболеваний. Мы выполнили систематический обзор, обобщив данные по воздействию витаминно-минеральных добавок, а также их способности снижать заболеваемость ОРИ и уменьшать продолжительность клинических проявлений ОРИ у взрослых пациентов. Был проведен метаанализ с применением модели случайных эффектов с целью оценить совместное действие витамина D, витамина С, цинка и поливитаминных комплексов и их способность влиять на заболеваемость ОРИ и продолжительность клинических проявлений ОРИ. Применение добавок с витамином D способствовало снижению риска развития ОРИ (относительный риск – ОР 0,97; 95% доверительный интервал – ДИ от 0,94 до 1,00; $p=0,028$) и уменьшению продолжительности

клинических проявлений [процентная разница: -6% (95% ДИ от -9% до -2%; $p=0,003$)]. Относительный риск заболевания ОРИ у получающих витамин D пациентов в большей степени отклонялся от нуля в случаях постановки диагноза на основании клинических симптомов или данных лабораторных исследований, чем в случаях постановки диагноза на основании предоставленных пациентом данных или приема витамина в дозировке <60 000 МЕ. Применение добавок с витамином С способствовало снижению риска развития ОРИ (ОР 0,96; 95% ДИ от 0,93 до 0,99; $p=0,01$) и уменьшению продолжительности клинических проявлений [процентная разница: -9% (95% ДИ от -16% до -2%; $p=0,014$)]. Эффект витамина С в отношении профилактики ОРИ был более выраженным у мужчин и в странах со средним уровнем доходов по сравнению с женщинами и странами с высоким уровнем доходов соответственно. Пищевые добавки с цинком не снижали риск развития ОРИ, но существенно уменьшали продолжительность клинических проявлений [процентная разница: -47% (95% ДИ от -73% до -21%; $p=0,0004$)]. Обобщение данных проведенных по всему миру рандомизированных контролируемых исследований показало, что содержащие цинк и витамины С и D пищевые добавки и витаминно-минеральные комплексы обладают умеренной эффективностью в отношении профилактики и облегчения течения ОРИ. Необходимы дальнейшие исследования влияния отдельных витаминов, микроэлементов и витаминно-минеральных комплексов на течение заболевания, вызванного SARS-CoV-2, и исход лечения.

Гастроэнтерология

Роль ангиотензинпревращающего фермента 2 в модуляции микробиоты кишечника, воспалении кишечника и развитии коронавирусной инфекции

Penninger JM, Grant MB, Sung JY. The Role of Angiotensin Converting Enzyme 2 in Modulating Gut Microbiota, Intestinal Inflammation, and Coronavirus Infection. *Gastroenterology* 2021; 160 (1): 39–46. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.07.067. PMID: 33130103; PMCID: PMC7836226.

Известно, что ангиотензинпревращающий фермент 2 участвует в регуляции не только ренин-ангиотензиновой системы, но также гомеостаза аминокислот в кишечнике и кишечного микробиома. Недавно было установлено, что ангиотензинпревращающий фермент 2 представляет собой рецептор, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром коронавирусов 1 и 2, который экспрессируется во многих тканях, включая просветную поверхность кишеч-

ника. Настоящий обзор посвящен исследованию роли ангиотензинпревращающего фермента 2 как рецептора коронавируса SARS-CoV-2 и влияния коронавирусной инфекции COVID-19 на кишечную микробиоту и кишечный эпителий.

Атрофический гастрит: обзор клинических данных

Annibale B, Esposito G, Lahner E. A current clinical overview of atrophic gastritis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2020 Feb; 14 (2): 93–102. DOI: 10.1080/17474124.2020.1718491. Epub 2020 Jan 24. PMID: 31951768.

Введение. Атрофический гастрит (АГ) – это гетерогенное заболевание, которое возникает вследствие инфицирования *H. pylori* или имеет аутоиммунную природу. Обычно заболевание характеризуется доброкачественным течением, однако оно может приводить к жизнеугрожающим осложнениям – раку и анемии. Настоящая работа представляет собой обзор традиционных представлений и новейших сведений об этом забо-

левании, которое часто бывает сложно диагностировать.

Область исследования. В настоящем обзоре рассмотрены клинические проявления, факторы риска, диагностики и лечения атрофического гастрита. Обзор представляет собой обновленный источник информации для врачей-клиницистов, позволяющий лучше понять природу этого заболевания. Поиск новейших литературных источников был проведен в PubMed. Кроме того, был проведен поиск источников в опубликованных списках литературы вручную.

Экспертное мнение. Стратегию выявления случаев заболевания целесообразно применять у пациентов с анемией, диспепсией, аутоиммунными тиреопатиями, сахарным диабетом 1-го типа, а также при наличии семейных случаев рака желудка. АГ является фактором риска развития рака желудка, поэтому при этом заболевании показано эндоскопическое наблюдение в соответствии с топографией поражения желудка и факторами риска. В работе приведен обзор основных направлений дальнейших исследований АГ.

Кардиология

Применение ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и биопротезами митрального клапана

Guimarães HP, Lopes RD, de Barros E Silva PGM et al. RIVER Trial Investigators. Rivaroxaban in Patients with Atrial Fibrillation and a Bioprosthetic Mitral Valve. *N Engl J Med* 2020; 383 (22): 2117–26. DOI: 10.1056/NEJMoa2029603. PMID: 33196155.

Актуальность. Эффекты применения ривароксабана у пациентов с фибрилляцией предсердий и биопротезами митрального клапана не изучены.

Методы. В рамках рандомизированного исследования было проведено сравнение применения ривароксабана (20 мг один раз в сутки) и индивидуально подобранных доз варфарина (целевой уровень международного нормализованного отношения – МНО 2,0–3,0) у пациентов с фибрилляцией предсердий и биопротезами митрального клапана. В качестве первичной конечной точки рассматривали смерть, большое неблагоприятное сердечно-сосудистое событие (инсульт, транзиторную ишемическую атаку, системную эмболию, тромбоз протеза клапана или госпитализацию по поводу сердечной недостаточности) или массивное кровотечение в течение 12 мес.

Результаты. В исследование были включены 1005 пациентов из 49 населенных пунктов Бразилии. В полу-

чавшей ривароксабан группе первичная конечная точка была достигнута в среднем через 347,5 дня, а в получавшей варфарин группе – через 340,1 дня (разность, рассчитанная как среднее время выживания, составила 7,4 дня; 95% доверительный интервал [ДИ] от -1,4 до 16,3; $p < 0,001$ для гипотезы не меньшей эффективности). От сердечно-сосудистого заболевания или тромбоэмболии умерли 17 (3,4%) пациентов в группе, получавшей ривароксабан, и 26 (5,1%) пациентов в группе, получавшей варфарин (отношение рисков 0,65; 95% ДИ от 0,35 до 1,20). Частота инсульта составила 0,6% в группе, получавшей ривароксабан, и 2,4% в группе, получавшей варфарин (отношение рисков 0,25; 95% ДИ от 0,07 до 0,88). Массивное кровотечение имело место у 7 (1,4%) пациентов, получавших ривароксабан, и 13 (2,6%) пациентов, получавших варфарин (отношение рисков 0,54; 95% ДИ от 0,21 до 1,35). Частота иных неблагоприятных событий в двух группах была одинаковой.

Выводы. У пациентов с фибрилляцией предсердий и биопротезами митрального клапана ривароксабан показал не меньшую эффективность, чем варфарин, – об этом свидетельствует величина среднего периода времени до наступления летального исхода, большого неблагоприятного сердечно-сосудистого события или массивного кровотечения в течение 12 мес (первичной конечной точки). (Исследование проведено при поддержке PROADI-SUS и Bayer; идентификатор проекта RIVER в регистре ClinicalTrials.gov: NCT02303795)

Эндокринология

Диагностика эндокринных заболеваний: панкреатогенный сахарный диабет: благоприятный период для развития вторичного заболевания

Petrov MS. Diagnosis of endocrine disease: post-pancreatitis diabetes mellitus: prime time for secondary disease. Eur J Endocrinol 2021; Jan 1: EJE-20-0468.R3. DOI: 10.1530/EJE-20-0468. Epub ahead of print. PMID: 33460393.

Хотя большинство диабетиков страдает сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), у немалого числа пациентов развиваются вторичные формы СД. Панкреатогенный СД представляет собой пример вторичной формы СД, возникающей вследствие панкреатита – наиболее распространенного заболевания экзокринной части поджелудочной железы. Хотя данный тип СД известен как отдельная нозологическая единица с конца XIX в., благодаря проведенным по всему миру в начале XXI в. эпидемиологическим, клиническим и научно-практическим исследованиям, был накоплен значительный объем данных, позволивший по-новому взглянуть на панкреатогенный СД. У переживших приступ панкреатита пациентов риск развития СД в течение жизни как минимум вдвое выше, чем у людей, не имеющих в анамнезе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы.

Панкреатогенный СД развивается вследствие острого панкреатита (в том числе некротических форм, составляющих большую часть случаев острого панкреатита) в четырех из пяти случаев и хронического панкреатита в одном из пяти случаев. Кроме того, частота впервые выявленного СД вследствие острого панкреатита не намного ниже, чем частота диабета вследствие хронического панкреатита. Рецидивирующие приступы панкреатита и экзокринная панкреатическая недостаточность связаны с высоким риском панкреатогенного СД, но не являются обязательным условием его развития. Мужчины молодого и среднего возраста без ожирения имеют высокий риск развития панкреатогенного СД. От СД 2 панкреатогенный СД отличают худший гликемический контроль, более высокий риск развития рака (прежде всего рака поджелудочной железы), большее число случаев смерти в молодом возрасте и повышенный риск смертности. В качестве терапии 1-й линии при панкреатогенном СД рекомендуют использовать монотерапию метформином. Скрининг пациентов после приступа панкреатита, правильная диагностика панкреатогенного СД и подходящее лечение имеют решающее значение для улучшения исхода этого вторичного, но приводящего к серьезным последствиям заболевания.

Неврология

Лонгитюдное исследование связи концентрации фосфорилированного белка тау-181 в крови и легких цепей нейрофиламентов с нейродегенерацией при болезни Альцгеймера

Moscato A, Grothe MJ, Ashton NJ et al. Longitudinal Associations of Blood Phosphorylated Tau181 and Neurofilament Light Chain With Neurodegeneration in Alzheimer Disease. JAMA Neurology 2021. Published online Jan 11, 2021; DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4986

Актуальность. Концентрация фосфорилированного по треонину 181 тау-белка (p-tau181) в плазме предложена в качестве доступного биомаркера болезни Альцгеймера (БА), однако возможность использования данного биомаркера для наблюдения за прогрессированием БА еще не изучена.

Цель. Оценить возможность использования концентрации фосфорилированного белка p-tau181 в плазме в качестве показателя прогрессирования нейродегенерации и снижения когнитивных функций при БА в сравнении с концентрацией легких цепей нейрофиламентов (NfL), неспецифическим маркером повреждения нейронов.

Дизайн и участники. В когортном лонгитюдном исследовании были использованы данные, полученные в

рамках проекта Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative с 1 февраля 2007 г. по 6 июня 2016 г. Отбор образцов крови проводили в течение 8 лет. Измерение уровня белка p-tau181 в плазме было выполнено в 2020 г. В многоцентровое наблюдательное исследование были включены 1113 участников – здоровые испытуемые и пациенты с когнитивными нарушениями (легкими когнитивными нарушениями и деменцией вследствие БА). Пациентов включали в исследование при условии наличия результатов измерения уровня p-tau181 и NfL в плазме и результатов позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) или структурной магнитно-резонансной томографии, полученных во время одного и того же визита. Были применены следующие критерии исключения: отличное от БА тяжелое неврологическое заболевание; выявленные с помощью магнитно-резонансной томографии инфекция, инфаркт или множественные лакуны; любое тяжелое системное заболевание, способное привести к трудностям с соблюдением протокола исследования.

Анализ. Измерение уровня p-tau181 и NfL в плазме с использованием технологии Simoa (single-molecule array).

Методы. Нейровизуализация дегенеративных изменений (ПЭТ с 18F-ФДГ и структурная магнитно-резо-

нансная томография) и применение шкал оценки когнитивных нарушений (Preclinical Alzheimer Cognitive Composite и Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale из 13 заданий). Анализ данных проводили с 20 июня по 15 августа 2020 г.

Результаты. Из 1113 участников [средний возраст (стандартное отклонение) 74,0 (7,6) года; 600 человек – мужчины (53,9%); 992 человека – неиспаноязычные белые (89,1%)], 378 (34,0%) человек были здоровы (CU), а 735 (66,0%) человек имели когнитивные нарушения (CImp). В группе CImp 537 (73,1%) человек имели легкие когнитивные нарушения, а у 198 (26,9%) человек была деменция, развившаяся вследствие БА. Лонгитюдные изменения уровня p-tau181 в плазме были связаны со снижением когнитивных функций (CU: $r = -0,24$, $p < 0,001$; CImp: $r = 0,34$, $p < 0,001$), а также с вероятным замедлением метаболизма глюкозы (CU: $r = -0,05$, $p = 0,48$; CImp: $r = -0,27$, $p < 0,001$) и уменьшением объема серого вещества (CU: $r = -0,19$, $p < 0,001$; CImp: $r = -0,31$, $p < 0,001$) в специфических областях мозга. Такая связь была обнаружена только у амилоид-положительных испытуемых. Уровни p-tau181 и NfL независимо коррелировали с когнитивными функ-

циями и дегенеративными изменениями в обычно поражаемых при БА областях мозга. Однако у амилоид-отрицательных испытуемых уровень NfL также коррелировал с дегенеративными изменениями в участках мозга, расположенных за пределами обычно поражаемых при БА областей. Медиационный анализ показал, что в 25–45% случаев обнаружения связи между уровнем p-tau181 в плазме и когнитивными нарушениями нейровизуализация также выявила признаки дегенеративных изменений – это указывает на то, что уровень p-tau181 в плазме независимо коррелирует с когнитивными нарушениями.

Выводы и практическая значимость. Результаты исследования показывают, что концентрация белка p-tau181 в плазме является доступным и легко измеряемым маркером прогрессирования нейродегенерации и когнитивных нарушений. В отличие от уровня NfL, данный маркер специфичен для БА. Полученные результаты говорят о возможности применения плазменных биомаркеров в клинической практике для наблюдения за прогрессированием БА, а также для исследования способов лечения.

Онкология

Генетические факторы риска рака молочной железы – ассоциативные исследования более 113 тыс. женщин

Breast Cancer Association Consortium, Dorling L, Carvalho S, Allen J et al. Breast Cancer Risk Genes – Association Analysis in More than 113,000 Women. *N Engl J Med* 2021; Jan 20. DOI: 10.1056/NEJMoa1913948. Epub ahead of print. PMID: 33471991.

Актуальность. Генетические тесты на предрасположенность к раку молочной железы (РМЖ) широко используются, однако доказательств связи ряда генов с РМЖ недостаточно. Кроме того, результаты оценки риска недостаточно точны, а оценка риска для специфических подтипов отсутствует.

Методы. Мы использовали панель из 34 предполагаемых генов предрасположенности для секвенирования образцов 60 466 женщин с РМЖ и 53 461 участницы из контрольной группы. В рамках отдельного исследования, направленного на выявление усекающих белок мутаций и редких миссенс-мутаций, была проведена оценка отношения шансов как для РМЖ вообще, так и для отдельных подтипов опухолей. Оценка ассоциаций миссенс-мутаций была проведена в соответствии с доменом и патогенностью мутации.

Результаты. Усекающие белок мутации 5 генов (ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 и PALB2) были ассоциированы с риском развития всех подтипов РМЖ ($p < 0,0001$). Усекающие белок варианты 4 других генов

(BARD1, RAD51C, RAD51D и TP53) были ассоциированы с риском развития всех подтипов РМЖ ($p < 0,05$, байесовская вероятность ниже 0,05). Для усекающих белок мутаций 19 из оставшихся 25 генов верхний предел 95% доверительного интервала отношения шансов для всех подтипов РМЖ составил менее 2,0. Для усекающих белок вариантов ATM и CHEK2 отношения шансов были выше при эстроген-позитивных, чем при эстроген-негативных опухолях; для усекающих белок вариантов BARD1, BRCA1, BRCA2, PALB2, RAD51C и RAD51D отношения шансов были выше при эстроген-негативных, чем при эстроген-позитивных опухолях. Редкие миссенс-варианты ATM, CHEK2 и TP53 (в совокупности) были ассоциированы с риском развития всех подтипов РМЖ ($p < 0,001$). Миссенс-варианты BRCA1, BRCA2 и TP53 (в совокупности), классифицируемые как патогенные в соответствии со стандартными критериями, были ассоциированы с риском развития всех подтипов РМЖ, при этом риск был таким же, как для усекающих белок вариантов.

Выводы. Результаты исследования позволили идентифицировать гены-кандидаты для включения в панель для прогнозирования риска развития РМЖ, а также оценить риск, связанный с наличием усекающих белок вариантов. Полученные данные могут быть использованы для генетического консультирования. (Исследование проведено при поддержке программы «Горизонт 2020» (European Union Horizon 2020) и других.)