

UNIVERSITY THERAPEUTIC JOURNAL

2024, Volume 6, N 1

Scientific and practical journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор

Д.м.н., профессор **Юрий Павлович Успенский**

Заместитель главного редактора

Д.м.н., доцент **Ю.А. Фоминых** (СПб)

Академик РАН, д.м.н., профессор

А.В. Шабров (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

М.М. Галагудза (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

С.В. Орлов (СПб)

Член-корр. РАН, д.м.н., профессор

А.Н. Суворов (СПб)

Д.м.н., профессор **А.Н. Богданов** (СПб)

Д.м.н., профессор **Д.Ю. Бутко** (СПб)

Д.м.н. **И.В. Вологодина** (СПб)

Д.м.н., профессор **Д.А. Вологжанин** (СПб)

Д.м.н., профессор **В.Р. Гольцов** (СПб)

Д.м.н., профессор **И.А. Горбачева** (СПб)

Д.м.н., профессор **Н.К. Горшунова** (Курск)

Д.м.н., доцент **С.В. Гречаный** (СПб)

Д.м.н., доцент **М.С. Григорович** (Киров)

Д.м.н., доцент **М.М. Гурова** (СПб)

Д.м.н., профессор **С.В. Дударенко** (СПб)

Д.м.н., профессор **Е.И. Ермоленко** (СПб)

Д.м.н., профессор **Л.А. Звенигородская** (Москва)

EDITORIAL BOARD

Head Editor

Yury Pavlovich Uspenskiy, Prof., MD, PhD

Deputy chief editor

Yu.A. Fominykh, MD, PhD (St. Petersburg)

A.V. Shabrov, Prof., MD, PhD, Academician

of the Academy of Sciences of Russia (St. Petersburg)

M.M. Galagudza, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

S.V. Orlov, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Suvorov, Prof., MD, PhD, Corresponding

member of the Academy of Sciences of Russia

A.N. Bogdanov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

D.Yu. Butko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.V. Vologdina, MD, PhD (St. Petersburg)

D.A. Vologzhanin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

V.R. Gol'tsov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

I.A. Gorbacheva, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

N.K. Gorshunova, Prof., MD, PhD (Kursk)

S.V. Grechanyy, MD, PhD (St. Petersburg)

M.S. Grigorovich, MD, PhD (Kirov)

M.M. Gurova, MD, PhD (St. Petersburg)

S.V. Dudarenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

E.I. Ermolenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)

L.A. Zvenigorodskaya, Prof., MD, PhD (Moscow)

**Рецензируемый
научно-практический журнал
University therapeutic journal
(Университетский
терапевтический вестник)**

**Основан в 2019 году
в Санкт-Петербурге**

**ISSN 2713-1912
eISSN 2713-1920**

Выпускается 4 раза в год

Журнал входит в Перечень ведущих научных журналов и изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук (Распоряжение № 239-р от 25.05.2022).

Журнал реферируется РЖ ВИНТИ

Учредители:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования

«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: 197371, Санкт-Петербург, ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53).

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г.

Проект-макет: Титова Л.А.

Электронная версия — <http://elibrary.ru>

Издатели:

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (адрес: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100)

Фонд НОИ «Здоровые дети — будущее страны» (адрес: ул. Парашютная, д. 31, к. 2, кв. 53, Санкт-Петербург, 197371).

Титова Л.А. (выпускающий редактор)
Варламова И.Н. (верстка)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100; тел./факс: (812) 295-31-55; e-mail: tervestnik@mail.ru

Статьи просьба направлять по адресу: tervestnik@mail.ru

Address for correspondence:

2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. Tel/Fax: +7 (812) 295-31-55. E-mail: tervestnik@mail.ru.

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 26.

Тираж 100 экз. Распространяется бесплатно.

Оригинал-макет изготовлен ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Отпечатано ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100. Заказ 11. Дата выхода 22.03.2024.

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции. Ссылка на журнал «University therapeutic journal» обязательна.

Д.м.н., профессор **А.М. Королюк** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Н.Ю. Коханенко** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Н. Куликов** (СПб)
 Д.б.н., профессор **А.В. Лысенко**
 (Ростов-на-Дону)
 Д.м.н., профессор **В.Н. Марченко** (СПб)
 Д.м.н., профессор **С.Н. Мехтиев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.Н. Минеев** (СПб)
 Д.м.н., профессор **И.Б. Михайлов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.С. Мякотных** (Екатеринбург)
 Д.м.н., профессор **В.П. Новикова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Г. Обрезан** (СПб)
 Д.м.н., доцент **Я.А. Орлова** (Москва)
 Д.м.н., профессор **М.А. Осадчук** (Москва)
 Д.м.н., профессор **М.Ф. Осипенко** (Новосибирск)
 Д.м.н., профессор **О.А. Осипова** (Белгород)
 Д.м.н., профессор **В.Д. Пасечников** (Ставрополь)
 Д.м.н., профессор **С.В. Петров** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.О. Поздняк** (Казань)
 Д.м.н., профессор **М.О. Ревна** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Р.Г. Сайфутдинов** (Казань)
 Д.м.н., доцент **А.А. Самсонов** (Москва)
 Д.м.н., профессор **Н.Н. Смирнова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Л.Н. Сорокина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Р.И. Стрюк** (Москва)
 Д.м.н., профессор **Г.А. Суслова** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.В. Ткачев** (Ростов-на-Дону)
 Д.м.н., профессор **В.И. Трофимов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **В.В. Тыренко** (СПб)
 Д.м.н., доцент **В.Н. Федорец** (СПб)
 Д.м.н. **И.Е. Хорошилов** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Л.П. Хорошинина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Н.Л. Шапорова** (СПб)
 Д.м.н., доцент **М.А. Шевяков** (СПб)
 Д.м.н. **К.А. Шемеровский** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.Н. Шишкин** (СПб)
 Д.м.н., профессор **Ю.В. Шубик** (СПб)
 Д.м.н., доцент **О.Б. Щукина** (СПб)
 Д.м.н., профессор **А.С. Эйberman** (Саратов)
 Д.м.н., профессор **Р.Р. Бектаева** (Казахстан)
 Д.м.н., профессор **С.И. Пиманов** (Белоруссия)
 PhD **M. Arumugam** (Дания)
 PhD **M. Baldassare** (Италия)
 Prof., MD, PhD **M. Leja** (Латвия)
 Prof., MD **Y. Niv** (Израиль)
 Prof., MD, PhD **A. Lawson** (Швеция)
 К.м.н., доцент **Н.В. Барышникова** (СПб)
 К.м.н. **А.В. Вовк** (СПб)
 К.м.н. **А.С. Галенко** (СПб)
 К.м.н. **Д.В. Захаров** (СПб)
 К.м.н. **Д.Д. Зотов** (СПб)
 К.м.н. **С.В. Иванов** (СПб)
 К.м.н., доцент **В.А. Исаков** (СПб)

A.M. Korolyuk, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.Yu. Kokhanenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Kulikov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Lysenko, Prof., Dr. of biol. science, PhD
 (Rostov-on-Don)
V.N. Marchenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
S.N. Mekhtiev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Mineev, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
I.B. Mikhaylov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.S. Myakotnykh, Prof., MD, PhD (Yekaterinburg)
V.P. Novikova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.G. Obrezan, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Ya.A. Orlova, MD, PhD (Moscow)
M.A. Osadchuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
M.F. Osipenko, Prof., MD, PhD (Novosibirsk)
O.A. Osipova, Prof., MD, PhD (Belgorod)
V.D. Pasechnikov, Prof., MD, PhD (Stavropol)
S.V. Petrov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.O. Pozdnyak, Prof., MD, PhD (Kazan)
M.O. Revnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.G. Sayfutdinov, Prof., MD, PhD (Kazan)
A.A. Samsonov, MD, PhD (Moscow)
N.N. Smirnova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
L.N. Sorokina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
R.I. Stryuk, Prof., MD, PhD (Moscow)
G.A. Suslova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
A.V. Tkachev, Prof., MD, PhD (Rostov-on-Don)
V.I. Trofimov, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.V. Tyrenko, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
V.N. Fedorets, MD, PhD (St. Petersburg)
I.E. Khoroshilov, MD, PhD (St. Petersburg)
L.P. Khoroshinina, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
N.L. Shaporova, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
M.A. Shevyakov, MD, PhD (St. Petersburg)
K.A. Shemerovskiy, MD, PhD (St. Petersburg)
A.N. Shishkin, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
Yu.V. Shubik, Prof., MD, PhD (St. Petersburg)
O.B. Shchukina, MD, PhD (St. Petersburg)
A.S. Eyberman, Prof., MD, PhD (Saratov)
R.R. Bektaeva, Prof., MD, PhD (Kazakhstan)
S.I. Pimanov, MD, PhD (Belarus)
M. Arumugam, PhD (Denmark)
M. Baldassare, PhD (Italy)
M. Leja, PhD (Latvia)
Y. Niv, Prof., MD (Israel)
A. Lawson, Prof., MD, PhD (Sweden)
N.V. Baryshnikova, PhD (St. Petersburg)
A.V. Vovk, PhD (St. Petersburg)
A.S. Galenko, PhD (St. Petersburg)
D.V. Zakharov, PhD (St. Petersburg)
D.D. Zotov, PhD (St. Petersburg)
S.V. Ivanov, PhD (St. Petersburg)
V.A. Isakov, PhD (St. Petersburg)

CONTENTS

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Е.П. Тропина
Региональный опыт ведения пациентов
с синдромом короткой кишки 5

ОБЗОРЫ

Е. Етефия, Р. Иньянг-Етох
Разработка вакцины от малярии: проблемы
и перспективы 14

*С.Г. Щербак, А.М. Сарана, А.Ю. Анисенкова,
Д.А. Вологжанин, А.С. Голота,
Т.А. Камилова*
Влияние сопутствующих заболеваний
на тяжесть течения COVID-19 26

А.Е. Разгоняева, Н.В. Евдокимова
Дислипидемия как фактор риска артериальной
гипертензии при ожирении у детей 49

М.В. Гавшчук
Опыт успешного импортозамещения
пункционных технологий организации
энтерального доступа для кормления
паллиативных больных 58

Р.М. Ниязов, Я.В. Савченко
Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2.
Эпидемиология, патогенез. Клинические
проявления, связанные с желудочно-кишечным
трактом 64

*М.Н. Яковлева, К.И. Смирнова, И.А. Лисица,
А.В. Мешков, И.С. Новикова*
Лабораторные маркеры белково-энергетической
недостаточности. Обзор литературы 79

К.И. Смирнова
Дисфагия у детей с врожденными пороками
сердечно-сосудистой системы 90

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

*Д.Н. Недбаева, А.А. Воробьева,
Е.В. Минеева, Г.А. Кухарчик*
Особенности психологического статуса
пациентов с острым коронарным синдромом
без подъема сегмента ST 97

EDITORIAL

E.P. Tropina
Regional experience in managing patients
with short bowel syndrome 6

REVIEWS

E. Etefia, P. Inyang-Etoh
Malaria vaccine development: challenges
and prospects 14

*S.G. Shcherbak, A.M. Sarana,
A.Yu. Anisenkova, D.A. Vologzhanin,
A.S. Golota, T.A. Kamilova*
Influence of comorbidities on the severity
of COVID-19 26

A.E. Razgonyaeva, N.V. Evdokimova
Dyslipidemia is a risk factor for arterial
hypertension in obesity in children 49

M.V. Gavshchuk
Successful experience of import substitution of
puncture technologies for the enteral feeding
of palliative patients 58

R.M. Niyazov, Ya.V. Savchenko
New coronavirus infection SARS-CoV-2.
Epidemiology, pathogenesis. Clinical manifestations,
associated with the gastrointestinal tract 64

*M.N. Yakovleva, K.I. Smirnova, I.A. Lisitsa,
A.V. Meshkov, I.S. Novikova*
Laboratory markers of protein and energy
insufficiency. Literature review 79

K.I. Smirnova
Dysphagia in children with congenital heart
diseases 90

ORIGINAL PAPERS

*D.N. Nedbaeva, A.A. Vorobiova,
E.V. Mineeva, G.A. Kukharchik*
Psychological characteristics of patients
with non-ST-segment elevation acute coronary
syndrome 97

*Т.В. Таятина, А.В. Лысенко, Т.М. Казарян,
Е.В. Пономарева, А.Л. Тазаян*
Особенности гемодинамики и ремоделирования
миокарда у пациентов с хронической обструктивной
болезнью легких без сопутствующей
кардиоваскулярной патологии в сопоставлении
с клиническим фенотипом заболевания 108

А.К. Иорданишвили
Стоматологическое здоровье пожилого человека:
пути оптимизации и методы оценки 119

А.В. Сантимов
Структура установленных диагнозов
и назначенной терапии у пациентов различных
возрастных групп на амбулаторных приемах
врача-ревматолога в течение двух лет 126

*А.В. Барсуков, М.В. Ясеновец, Е.В. Борисова,
Д.С. Мальцев, М.А. Бурнашева, А.Н. Куликов,
С.Г. Григорьев*
Характеристика состояния органов-мишеней
у пациентов с удовлетворительным офисным
контролем артериальной гипертензии 139

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых,
О.А. Кизимова, А.А. Гнутов, Е.Ю. Калинина,
Е.П. Федотова, Р.А. Насыров, А.А. Козобин,
Р.А. Гучапшев, И.А. Ефимов*
Кожные проявления воспалительных заболеваний
кишечника. Клинический случай с развитием
гангренозной пиодермии 153

*Е.В. Каприор, Т.В. Мишкина,
И.М. Гайдук, М.О. Ревнова, С.В. Баирова,
И.В. Колтунцева, Л.В. Сахно*
Аутоиммунный гепатит 1-го типа у ребенка:
клинический случай 176

*Ю.В. Черненко, А.С. Эйберман,
Н.А. Воротникова*
Клинический случай тяжелого течения
бронхиальной астмы в детском возрасте:
трудности диагностики и лечения 184

*Д.М. Карушева, Т.В. Мишкина,
М.Ю. Типикина, А.А. Башкиров, И.М. Гайдук,
М.О. Ревнова, Л.В. Сахно, Е.В. Каприор*
Тирозинемия I типа: литературный обзор
и описание клинического случая 196

ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 204

*T.V. Tayutina, A.V. Lysenko, T.M. Kazaryan,
E.V. Ponomareva, A.L. Tazayan*
Features of hemodynamics and myocardial
remodeling in patients with chronic obstructive
pulmonary disease without concomitant
cardiovascular pathology in comparison with
the clinical phenotype of the disease 108

A.K. Iordanishvili
Dental health of the elderly: ways to optimize
and methods of assessment 119

A.V. Santimov
The structure of established diagnoses
and prescribed therapy by a rheumatologist
in various age groups of outpatient patients
for two years 126

*A.V. Barsukov, M.V. Yasenovets, E.V. Borisova,
D.S. Maltsev, M.A. Burnasheva, A.N. Kulikov,
S.G. Grigoriev*
Characteristics of target organ condition in
patients with satisfactory office control of arterial
hypertension 139

CLINICAL CASE

*Yu.P. Uspenskiy, Yu.A. Fominykh,
O.A. Kizimova, A.A. Gnutov, E.Yu. Kalinina,
E.P. Fedotova, R.A. Nasyrov, A.A. Kozobin,
R.A. Guchapshev, I.A. Efimov*
Dermatological manifestations of inflammatory
bowel diseases. Clinical case with gangrenous
pyoderma 153

*E.V. Kaprior, T.V. Mishkina, I.M. Gaiduk,
M.O. Revnova, S.V. Bairova, I.V. Koltuntseva,
L.V. Sakhno*
Autoimmune hepatitis type 1 in a child: clinical
case 176

*Yu.V. Chernenkov, A.S. Eiberman,
N.A. Vorotnikova*
Clinical case of severe bronchial asthma
in childhood: difficulties in diagnosis
and treatment 184

*D.M. Karusheva, T.V. Mishkina,
M.Yu. Tipikina, A.A. Bashkirov, I.M. Gaiduk,
M.O. Revnova, L.V. Sakhno, E.V. Kaprior*
Tyrosinemia I type: literature review and description
of a clinical case 196

INFORMATION

Rules for authors 204

DOI: 10.56871/UTJ.2024.76.28.001

УДК 616.341-089.87-08-039.73-083.2+615.456-052

РЕГИОНАЛЬНЫЙ ОПЫТ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ КРОТКОЙ КИШКИ

© Елена Павловна Тропина

Центр паллиативной помощи детям ГАУЗ ТО ДЛРЦ «Надежда». 625043, г. Тюмень, ул. Хохрякова, 80/1

Контактная информация: Елена Павловна Тропина — руководитель Центра паллиативной помощи детям, главный внештатный специалист по паллиативной медицинской помощи детям Департамента здравоохранения Тюменской области. E-mail: tep_1962@mail.ru SPIN: 4783-1938

Для цитирования: Тропина Е.П. Региональный опыт ведения пациентов с синдромом короткой кишки // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 5–13. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.76.28.001>

Поступила: 26.10.2023

Одобрена: 28.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. У пациентов, перенесших обширные резекции кишечника, развивается синдром короткой кишки (СКК), проявляющийся диареей, низкой усвояемостью микро- и макроэлементов, потерей жидкости и электролитов, изменением микробиоты кишечника. Лечение пациентов в таких состояниях консервативно проводится, в первую очередь, с помощью использования парентерального питания, а также путем применения лекарственных препаратов, уменьшающих перистальтику (лоперамид, кодеин), средств, улучшающих эмульгацию жиров (урсодезоксихолевая кислота), антибактериальных препаратов, направленных на угнетение патогенной биоты кишечника (клиндамицин, ванкомицин, неомицин, канамицин), а также витаминов. Главной проблемой данного лечения является выраженное снижение качества жизни пациента и необходимость его обязательного пребывания в стационарном отделении больницы для проведения процедуры парентерального питания (ПП). Современные методики лечения направлены на устранение данной проблемы и связаны с увеличением способности кишечника к усвоению пищи. Так, кишечник самостоятельно способен адаптироваться к увеличенной нагрузке в течение 2 лет благодаря гормонам, синтезируемым в L-клетках кишечника. Использование аналогов данных гормонов ускоряет процесс реабилитации, позволяет уменьшить объем ПП либо отказаться от него, и, как итог, существенно повысить качество жизни пациента. В статье представлен обзор современных тенденций в формировании подхода к методам лечения пациентов с синдромом короткой кишки (СКК), в том числе рассмотрены клинический случай пациента детского возраста, состоящих под наблюдением специалистов в системе паллиативной медицинской помощи детям Тюменской области. После анализа публикаций и оценки опыта работы с детьми с СКК в Тюменской области установлено, что аналог глюкагоноподобного пептида 2 (ГПП-2) — тедуглутид — дает возможность снизить объем парентерального питания, время инфузий, а также добиться полного перехода на энтеральную автономию. Метод лечения тедуглутидом наиболее перспективен для больных данной категории, так как снижает риски, связанные с ПП, к которым, прежде всего, относятся катетер-ассоциированные инфекции и тромботические осложнения, и улучшает не только качество, но и прогноз дальнейшей жизни.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром короткой кишки; кишечная недостаточность; адаптация кишечника; парентеральное питание; тедуглутид.

REGIONAL EXPERIENCE IN MANAGING PATIENTS WITH SHORT BOWEL SYNDROME

© Elena P. Tropina

Center for Palliative Care for Children, State Healthcare Institution of Regional Healthcare Center “Nadezhda”.
Khokhryakova str., 80/1, Tyumen, Russian Federation, 625043

Contact information: Elena P. Tropina — Head of the Center for Palliative Care for Children, chief freelance specialist in palliative medical care for children of the Department of Health of the Tyumen Region. E-mail: tep_1962@mail.ru
SPIN: 4783-1938

For citation: Tropina EP. Regional experience in managing patients with short bowel syndrome. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):5-13. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.76.28.001>

Received: 26.10.2023

Revised: 28.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. Patients who have undergone extensive intestinal resections develop short bowel syndrome (SBS), manifested by diarrhea, low digestibility of micro- and macroelements, loss of fluid and electrolytes, and changes in intestinal mycobiota. Treatment of patients in such conditions is conservatively carried out, primarily through the use of parenteral nutrition, as well as through the use of medications that reduce peristalsis (loperamide, codeine), means that improve fat emulsification (ursodeoxycholic acid), antibacterial drugs aimed at inhibiting pathogenic intestinal biota (clindamycin, vancomycin, neomycin, kanamycin), as well as vitamins. The main problem of this treatment is a marked decrease in the quality of life of the patient and the need for his mandatory stay in the inpatient department of the hospital for the parenteral nutrition procedure (PN). Modern methods of treatment are aimed at eliminating this problem and are associated with an increase in the ability of the intestine to digest food. So, the intestines are able to adapt to the increased load on their own for 2 years, thanks to hormones synthesized in the intestinal L-cells. The use of analogues of these hormones accelerates the rehabilitation process, allows you to reduce the volume of PN or abandon it, and, as a result, significantly improve the quality of life of the patient. The article presents an overview of current trends in the formation of an approach to the treatment of patients with short bowel syndrome (CCM), including examples of children's patients who are under the supervision of specialists in the system of palliative care for children of the Tyumen region. After analyzing publications and evaluating the experience of working with children with CCM in the Tyumen region, we found that the analogue of glucagon-like peptide 2 (GLP-2) — teduglutide — makes it possible to reduce the volume of parenteral nutrition, infusion time, and also achieve a complete transition to enteral autonomy. The method of treatment with teduglutide is the most promising for patients of this category, as it reduces the risks associated with PP, which primarily include catheter-associated infections and thrombotic complications, and improves not only the quality, but also the prognosis of later life.

KEY WORDS: short bowel syndrome; intestinal failure; intestinal adaptation; parenteral nutrition; teduglutide.

ВВЕДЕНИЕ

Как правило, к развитию кишечной недостаточности переходящего или постоянного типа приводят обширные резекции кишечника, которые определяют длину остаточной культи кишечника, ее функциональный резерв и уровень резекции. В зависимости от этих факторов принято выбирать питательную реабилитационную программу (в том числе продолжительность и возможность прекращения парентерального питания, время перехода на смешанную или есте-

ственную алиментацию). Механизм нутритивных расстройств в послеоперационном периоде усложняется дополнительными факторами: преобладанием катаболизма вследствие стрессовой реакции на операцию, изменением последовательности обработки пищевых субстратов с одновременным нарушением их всасывания, усиленным расходом белка и энергии на фоне воспалительного процесса и др. При этом возможен рецидив заболевания в ближайшем периоде после операции. Избыточная масса тела (у пациентов с данным заболеванием она встре-

чается в 1/3 случаев) может привести к неверной оценке пищевого статуса и нерационально выбранной программе коррекции нарушений питания [1].

Синдром короткой кишки (СКК) — заболевание, обусловленное резекцией или врожденным уменьшением длины кишечника (как правило, ассоциированным с состоянием недоношенности). СКК характеризуется острой потерей значительной всасывательной поверхности кишечника, развитием недостаточности кишечного пищеварения и всасывания, отдельные проявления которых могут наблюдаться уже при резекции 1 м тонкой кишки (ТК). Длина ТК у взрослых варьирует от 3 до 8 м. Уникальная архитектура слизистой оболочки (СО), обеспечиваемая складками Керкрина и ворсинками, увеличивает ее поверхность в 600–1200 раз. Благодаря микроворсинкам энтеральная (люминальная) поверхность ТК увеличивается еще в 20–40 раз. В результате площадь поверхности, предназначенной для всасывания, может достигать 600 м². Распространенность СКК зависит от его критериев и во многом напрямую связана с распространенностью домашнего ПП. Последние международные рекомендации определяют СКК как результат обширной хирургической резекции, после которой оставшаяся длина ТК составляет менее 200 см. Исходя из этих критериев, СКК относится к редким формам патологии с распространенностью 1,4 пациента на 100 000 прооперированных. Особую группу составляют люди с длиной ТК, соответствующей нижней границе нормы, т. е. приблизительно 300 см. У таких пациентов даже после эконормной резекции могут появиться нарушения ее пищеварительно-транспортной функции [1].

Различают три типа СКК:

- 1-й — после резекции подвздошной кишки с удалением илеоцекального клапана и формированием еюно-колоноанастомоза;
- 2-й — после резекции тощей/подвздошной кишки с формированием энтеро-энтероанастомоза;
- 3-й — после частичной резекции тощей кишки с полной резекцией подвздошной и толстой кишки с формированием еюностомы.

Именно соотношение водно-электролитной абсорбции и секреции определяет тяжесть клинической картины СКК. В случае преобладания абсорбции (1-й тип СКК) организм может усваивать ионы натрия, калия, хлора и воду в условиях обычного (перорального) питания. Длина культы ТК у них обыч-

но более 100 см, и объем кишечного содержимого через еюностому не превышает 2 кг/сут. Парентеральное введение жидкости больным с 1-м типом СКК требуется лишь при декомпенсации состояния [1].

Одной из причин, ведущих к некрозу тонкого отдела кишечника, является синдром Ледда, который обычно клинически манифестирует в течение первого месяца после рождения. В некоторых случаях синдром Ледда проявляется в период полового созревания. В качестве диагностики при периодических болях в животе, связанных или не связанных с рвотой, детям показано рентгенологическое исследование желудочно-кишечного тракта с контрастированием [2].

При проведении обширных вмешательств с удалением тонких отделов кишечника существенную роль играет проблема сохранения аппендикса как органа иммунной системы, в связи с профилактическим вмешательством для исключения аппендицита в дальнейшем [3].

Хотя основные принципы процедуры Ледда не изменились и включают деторсию заворота, адгезиолизис тяжей Ледда и расширение брыжейки, вопрос о том, как это достигается и у кого, остается спорным. Лапароскопическая процедура Ледда связана с более коротким сроком пребывания в больнице, но также имеет более высокую частоту рецидивов заворота по сравнению с открытым доступом, что также составляет группу риска по угрозе перекрута петель кишечника с развитием некроза и последующей необходимостью обширной резекции [4].

У пациентов со 2-м типом СКК секреция воды и электролитов преобладает над абсорбцией. Длина культы ТК у них, как правило, менее 100 см, они теряют через стому 4–8 кг/сут содержимого, т. е. значительно больше, чем получают перорально. Эти пациенты нуждаются в частичном или полном парентеральном питании (ППП) [1].

Программа реабилитации строится на основе мониторинга состояния пациентов с СКК. Мониторинг осуществляют в следующем порядке:

1. Определение степени дегидратации путем измерения количества натрия в моче (концентрация 0–5 ммоль/л предполагает истощение запасов натрия в организме).
2. Определение магния и других электролитов в суточном объеме мочи с целью уточнения степени дефицита электролитов в тканях.
3. Контроль диуреза. У пациентов с обширной резекцией кишечника он должен быть не

менее 1 л, что является показателем достаточного восполнения жидкости в организме.

4. При стабилизации состояния каждые 3 мес необходимо контролировать гематологические показатели, показатели функции печени, уровень креатинина, электролитов и альбумина в сыворотке крови, при нестабильном состоянии — осуществлять контроль не реже 3 раз в неделю.

5. Контроль уровня микроэлементов, витаминов А, Е, D, В₁₂ и фолиевой кислоты каждые 12 мес.

6. Оценка минеральной плотности костной ткани с помощью денситометрии 1 раз в год.

7. Усвоение нутриентов оценивают балансовым методом. В течение 3 дней собирают и замораживают кал или содержимое из стомы, в котором определяют количество азота и жира с помощью специального анализатора. Подсчитывают количество углеводов [1].

При усвоении менее 1,4 кг/сут (жидкости) и 84% энергии должно осуществляться ППП в домашних условиях. Степень усвоения питательных веществ можно также определять по концентрации цитруллина в сыворотке крови. Концентрация цитруллина 20 мкмоль/л ориентировочно является минимальной, при которой не требуется ППП [1].

При проведении лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с СКК, в первую очередь, усилия направлены на обеспечение потребностей организма в воде, электролитах и питательных веществах и включают лечение хронической диареи и синдрома нарушенного всасывания. Для определения стратегии лечения важно понимать длительность послеоперационного периода, объем и место выполненной резекции. В ранний послеоперационный период лечение начинается с полного ПП, которое постепенно замещается энтеральным приемом нутриентов в количестве, позволяющем обеспечить стабильную гемодинамику, электролитный, витаминный, микроэлементный и белковый состав крови. В дальнейшем, по мере восстановления процессов всасывания и при сохранении пассажа по кишечнику, режим питания и прием жидкости следует приближать к естественному рациону. Важным в организации лечения больных СКК является питание естественными нутриентами, которые эффективно стимулируют адаптационные процессы. Длительность полного ПП определяется типом кишечной недостаточности. Если у больного сохранено более 150 см тонкой кишки, то полное ПП, как правило, не требуется. При длине оставшейся тонкой кишки от

50 до 150 см пациенту необходимо проводить полное ПП до тех пор, пока не разовьются адаптационные механизмы. При культе тонкой кишки менее 50 см и сохраняющейся кишечной недостаточности (независимо от наличия ободочной кишки) требуется длительное ПП для поддержания массы тела и адекватного поступления в организм питательных веществ. Эта ситуация возникает при больших объемах резекции, а также при наличии еюностомы с отрезком сохранившейся части тощей кишки менее 50 см. В этом случае жизненно необходимо обеспечить больному ПП и регидратацию. Пациентам с еюностомой проводят регидратацию изотоническими растворами с концентрацией натрия около 90 ммоль/л, так как концентрация натрия в отделяемом из еюностомы составляет около 100 ммоль/л. Состав этих растворов включает натрия хлорида 60 ммоль (3,5 г) натрия бикарбоната (или цитрата) 30 ммоль (2,5 или 2,9 г соответственно), глюкозы 110 ммоль (20 г). Альтернативный состав: натрия хлорида 120 ммоль (7 г), глюкозы 44 ммоль (8 г). Возможно применение готовых растворов для пероральной регидратации (регидрон, оралит). В ближайшие 6 месяцев после операции рекомендуется применять ингибиторы протонного насоса для снижения желудочной гиперсекреции и профилактики эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При сохраняющемся диарейном синдроме во второй период болезни следует проводить коррекцию дефицита витаминов и электролитов. Максимальная энергетическая ценность пищи должна стремиться к 6000 ккал/сут, что может быть обеспечено за счет триглицеридов со средней и короткой длиной цепи, содержащихся в готовых питательных смесях для энтерального питания и способных всасываться как в ТК, так и в толстой кишке в достаточном количестве. Углеводный компонент диеты должен быть представлен преимущественно полисахаридами (крупями: гречневой, овсяной, перловой, пшеничной, кукурузной, или овощными пюре). Коррекция диареи и восстановление эубиоза кишечника осуществляется последовательными курсами антибактериальных препаратов и пробиотиков с целью:

- а) подавления роста микробной флоры в ТК;
- б) подавления остаточной условно-патогенной флоры в толстой кишке (стафилококков, дрожжей протей и т. д.) [1].

Судя по литературным данным об антибактериальной терапии, предпочтительно использовать препараты из группы кишечных

антисептиков (интетрикс, эрсефурил), при определенных показаниях следует применять и широкоспектральную группу (ко-тримоксазол, метронидазол и др.). После завершения приема антибактериальных средств применяют пре- и пробиотические препараты, способствующие восстановлению нормальной кишечной микрофлоры в толстой кишке. Длительность терапии — от 2 недель до 1,5 месяцев. При рецидивах диарейного синдрома показаны повторные курсы лечения про- и пребиотиками [5].

Огромное влияние у пациентов с СКК их патологическое состояние оказывает на состав микробиоты, который выражено отличается от состава микробиоты здоровых людей. Фекальная микробиота здорового человека в основном состоит из *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria*. Желудочно-кишечный тракт человека колонизирован очень сложным сообществом микроорганизмов, в основном состоящим из анаэробных бактерий у взрослых, и чаще всего встречаются *Clostridium septicum*, *Clostridium coccoides* и *Bacteroides prevotella*. Было проведено сравнение состава кишечной микробиоты и метаболических функций у пациентов с СКК и здоровых контрольных групп. Общее бактериальное разнообразие снижается у пациентов с СКК, что зачастую связано с нарушением барьера между тонким и толстым отделами кишечника (в том числе при оперативном удалении баугиниевой заслонки) и выраженным развитием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР). Состав микробиоты при СКК имеет существенные отличия: преобладают лактобациллы, а количество анаэробных бактерий (*C. leptum*, *C. coccoides* и *Bacteroides*) снижено.

При рецидивах диарейного синдрома показаны повторные курсы лечения про- и пребиотиками. Выраженный диарейный синдром служит показанием к приему препаратов, замедляющих моторику кишечника (лоперамид), и синтетических аналогов соматостатина (октреотид). Помимо перечисленного, показаны адсорбенты, вяжущие и обволакивающие препараты (смекта, белая глина и др.). При хронической диарее принято назначать препараты, адсорбирующие желчные кислоты (холестирамин), а также витамин В₁₂. У отдельных пациентов возникает потребность в возмещении дефицита селена, цинка, эссенциальных жирных кислот, жирорастворимых витаминов А, Е, D и К. При стабилизации состояния осуществляются динамическое наблюдение, коррекция диарейного синдрома (при его наличии), устра-

нение гиповитаминозов, профилактика образования камней в желчном пузыре препаратами урсодезоксихолевой кислоты, а диета должна исключать продукты, богатые оксалатами, и быть обогащенной кальцием для предотвращения образования камней в почках [6].

ОПЫТ ТЮМЕНСКОЙ ОБЛАСТИ

Под наблюдением специалистов Центра паллиативной медицинской помощи детям (далее — Центр) Тюменской области в настоящее время находятся 9 детей с синдромом короткой кишки. Возраст пациентов — от 3 месяцев до 12 лет. Указанные пациенты признаны нуждающимися в оказании паллиативной медицинской помощи решением врачебных комиссий медицинских организаций, в которых они проходили лечение или наблюдались, на основании прогноза заболевания, степени выраженности функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, наличия тяжелой сопутствующей патологии и тягостных симптомов.

После установления диагноза СКК, в период госпитализации в РДКБ (Российскую детскую клиническую больницу), дети были обеспечены постоянным центральным венозным доступом путем установки порт-системы, а также им были подобраны индивидуальные схемы парентерального и энтерального питания. У 5 детей было применено реконструктивно-восстановительное хирургическое лечение (проведена последовательная поперечная энтеропластика — STEP). Предварительно матери во время госпитализации были обучены технологии проведения длительного ПП, основой которой является строгое соблюдение асептики.

В нашем Центре реализована междисциплинарная тактика ведения пациентов с СКК при оказании паллиативной медицинской помощи (ПМП).

В Тюменской области отличительной особенностью комплексного подхода к оказанию паллиативной помощи детям с СКК является обеспечение их специализированными продуктами лечебного питания (СПЛП), энтерального и парентерального, а также расходными материалами, предназначенными для функционирования туннелированного катетера Broviak, в полном объеме, согласно индивидуальным рекомендациям и потребности, за счет ежегодных региональных субсидий.

Реализация программы обеспечения детей паллиативного профиля, в том числе страда-

ющих СКК, стартовавшей в регионе в 2020 г., осуществляется в соответствии с приказом Департамента здравоохранения Тюменской области от 09.09.2020 г. № 576 «Об организации обеспечения детей в Тюменской области, получающих паллиативную помощь, специализированными продуктами лечебного питания, расходными материалами и изделиями медицинского назначения» (с изменениями и дополнениями от 2021 г.). Широко представлен перечень СПЛП, закупаемых для обеспечения детей с СКК в регионе, куда вошли следующие препараты: Пептамен Джуниор сухая смесь, Неокейт Джуниор сухая смесь, СМОФкабевен центральный, СМОФлипид, Виталипид Н детская эмульсия, Солувит Н лиофилизат, Аддамель Н 10 мл, Аминовен, Стерафундин, Глюкостерил, масло Ликвиджен.

Ребенок с СКК старше 1 года после реконструктивно-восстановительного хирургического лечения, находящийся на ПП, согласно клиническим рекомендациям, является кандидатом на лечение аналогом глюкагоноподобного пептида 2 (ГПП-2). Именно поэтому 5 детям, соответствующим данным критериям отбора, мы начали терапию препаратом тедуглутид [7].

Наблюдения за динамикой симптомов продемонстрировали результат эффективного действия препарата тедуглутид, что нашло выражение в изменении ряда оцениваемых показателей соматического состояния детей, принимающих препарат в течение 2 лет (с августа 2021 г.), находящихся под курацией специалистов Центра (табл. 1). Кроме того, в статье приводятся данные соматических показателей одного ребенка

мужского пола, осуществляющего прием тедуглутид в течение 18 месяцев. Оценивали следующие пункты:

- 1) масса тела (кг);
- 2) рост (см);
- 3) недельный/суточный объем парентерального питания (мл);
- 4) суточный объем стула (мл), а также его консистенцию и частоту;
- 5) кратность приемов пищи в сутки;
- 6) объем отделяемого по стоме в сутки (мл).

В связи с разнородностью самих пациентов, существенными отличиями в причинах проведения резекций, сопутствующих заболеваний, наличием/отсутствием центрального венозного доступа, а также присутствием стомы, возникает и разнородность собираемых и оцениваемых показателей (табл. 1).

По данным таблицы 1 хорошо видна динамика фиксируемых анатомо-функциональных показателей детских организмов, находящихся на таргетной терапии, в частности, происходит существенный набор массы тела (на 32%, $p \leq 0,05$), заметная прибавка в росте (на 7%, $p \leq 0,05$), при этом, например, объем необходимого для удовлетворения физиологических потребностей парентерального питания снижается на 36% ($p \leq 0,05$), параллельно уменьшается и кратность с продолжительностью приема инфузии, что также имеет очень большое значение как для самого ребенка, так и для его родителей и иных ухаживающих лиц, которые, в буквальном смысле, были привязаны к инфузомату до старта таргетной терапии. Подчеркнем, что все отмечаемые нами показатели

Таблица 1

Динамика ключевых показателей эффективности таргетной терапии пациентов с синдромом короткой кишки

Table 1

Dynamics of key indicators of the effectiveness of targeted therapy in patients with short bowel syndrome

Показатель / Indicator	До начала терапии / Before starting therapy	Спустя 2 года терапии / After 2 years of therapy	Динамика, % / Dynamics, %
Масса тела, кг / Body weight, kg	17,64 ($\pm 5,1$)	23,4 ($\pm 8,3$)	$\uparrow 32^*$
Рост, см / Height, cm	113,8 ($\pm 16,4$)	122,6 ($\pm 20,7$)	$\uparrow 7^*$
Объем парентерального питания, мл/нед / Volume of parenteral nutrition, ml/week	8480 (± 5318)	5505 (± 3604)	$\downarrow 36^*$
Суточный объем стула, мл / Daily stool volume, ml	1040 (± 439)	580 (± 228)	$\downarrow 45^*$
Кратность приемов пищи в сутки / Frequency of meals per day	14 ($\pm 8,4$)	4,5 ($\pm 2,1$)	$\downarrow 68^*$
Объем отделяемого по стоме в сутки, мл / Volume of discharge per stoma per day, ml	1000 (± 480)	0 (± 140)	$\downarrow 100^*$

Примечание. * — $p \leq 0,05$.

Note. * — $p \leq 0,05$.

до начала лечения либо имели крайне низкую динамику, либо не имели ее вообще, не говоря уже о том, что дети, находящиеся на ПП до применения лекарственной терапии, страдали частыми ОРВИ (до 20 раз в год), тогда как спустя два года лечения стали болеть существенно реже (3–6 раз в год). У пациентов выраженно снизилась потребность и в частых приемах перорального питания (на 68%, $p \leq 0,05$), а также появилась возможность хирургического закрытия разгрузочной стомы в связи с переходом на естественный акт дефекации.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В качестве наглядного примера приводим клинический случай с описанием динамики соматических показателей и клинических проявлений заболевания у пациента мужского пола 2014 года рождения (рис. 1).
Диагноз основной: K91.2 Пострезекционный синдром короткой кишки в исходе оперативного лечения синдрома Ледда, некроза

тонкой кишки (18.09.14 г. — лапаротомия, резекция тощей кишки, еюно-илеоанастомоз, 01.10.14 г. — релапаротомия, резекция тонкой кишки, дуодено-илеоанастомоз, 09.10.17 г. — релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости).
Осложнения основного диагноза: Нутритивная недостаточность I степени. Хроническая кишечная недостаточность. Хронический энтероколит вне обострения.

Сопутствующие заболевания: Катетер-ассоциированный тромбоз верхней полой вены в анамнезе. Носитель туннелированного катетера Broviac 4,2 Fr в правой внутренней яремной вене от 01.04.2020 г. Астеноневротический синдром резидуально-органического генеза. Нейросенсорная тугоухость III степени слева. Аденоиды, состояние после аденотомии от 22.02.19 г.
Существенное значение имеют кардинальные изменения стула у данного пациента: тогда как до старта терапии тедуглутидом он был очень водянистый и наблюдался 3–4 раза в сутки, спустя год лечения он приобрел густую кон-

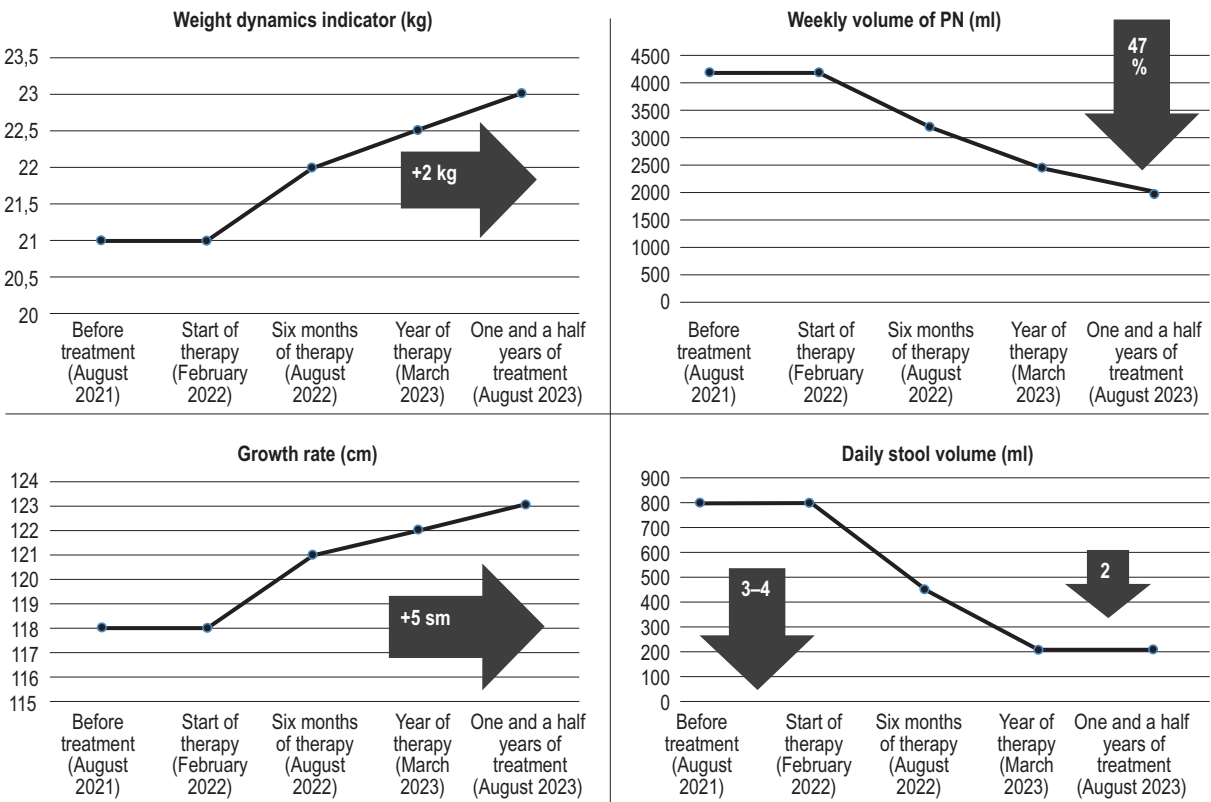


Рис. 1. Динамика клинических проявлений синдрома короткой кишки у ребенка мужского пола 2014 года рождения, принимающего тедуглутид с января 2022 г. До/Before — До лечения (авг. 2021)/Before treatment (Aug. 2021); Старт/Start — Старт терапии (февр. 2022)/Start of therapy (Febr. 2022); Полгода/Six month — Полгода терапии (авг. 2022)/Six months of therapy (Aug. 2022); Год лечения (февр. 2022)/Year of therapy (Febr. 2022); Полтора года лечения (авг. 2023)/One and a half years of treatment (Aug. 2023)

Fig. 1. Dynamics of clinical manifestations of SBS in a male child born in 2014 who has been taking teduglutide since January 2022

систенцию и число дефекаций сократилось до 2 раз в сутки. По наблюдениям ухаживающих лиц, произошла значительная положительная динамика в соматическом состоянии и самочувствии ребенка, так как до старта терапии у него часто наблюдались расстройства кислотно-основного состояния (ацидоз), что проявлялось появлением шаткой походки и сонливости, и, кроме того, имело лабораторное подтверждение. Данные угрожающие жизни состояния требовали неотложного вмешательства путем введения солевых растворов, когда ребенок даже сам просил на пероральный прием Регидрон. С июля 2022 г. кислотно-основное состояние лабораторно в норме и, что очень важно, пропали клинические проявления, эпизоды вялости и неустойчивой походки прекратились. Принципиальное повышение качества жизни ребенка и членов его семьи неоспоримо. Мальчик учится в 1-м классе общеобразовательной школы и успешно осваивает программу. В настоящее время получает ПП в режиме 2 дня через 2 по 700 мл в сутки, установленном через 6 месяцев от начала таргетной терапии. В апреле 2023 г. осуществлена госпитализация в РДКБ с целью дальнейшей коррекции ПП и лечения. На момент написания статьи мальчик принимает смесь Пептамен 280 мл в сутки в 2 приема, у него наблюдается стул 1–2 раза в день, густой. Вырос на 5 см, в весе прибавил 2 кг. Режим ПП — в течение 12 часов, 2 дня — 2 дня перерыв. В рационе: кисломолочные продукты, галеты, макароны, бананы, яблоки. Эпизодов ацидоза не наблюдается.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги по оценке динамики симптомов СКК, можно отметить следующие существенные изменения в состоянии детей:

- 1) постепенное снижение объема и калорий, поступающих с парентеральным питанием;
- 2) расширение рациона питания, постепенное снижение необходимости специального приготовления пищи, отдельного от других членов семьи, переход на общий стол;
- 3) существенное улучшение усвоения воды и жидкой пищи с параллельным увеличением суточного объема мочеиспускания;
- 4) изменение количества и консистенции стула (снижение числа дефекаций, загущение консистенции стула, возвращение к физиологическому акту дефекации (закрытие колостомы));

- 5) снижение числа рецидивов D-лактатацидоза, дегидратаций;
- 6) изменение массо-ростовых показателей (прибавка массы тела и роста);
- 7) повышение защитных сил организма (снижение частоты интеркуррентных заболеваний, повышение физической активности, улучшение общего самочувствия);
- 8) улучшение качества жизни ребенка;
- 9) повышение качества жизни родителей.

В первые дни применения препарата тедуглутид во всех случаях отмечались эпизодические боли в животе, которые самостоятельно купировались через 2–3 недели без последующего повторения. Иных нежелательных явлений у пациентов за весь период применения препарата не наблюдалось.

Безусловно, всегда необходимо помнить, что каждый ребенок индивидуален. Индивидуальность проявляется как в способности и сроках кишечной адаптации, так и в ответе на терапию и, соответственно, — достижении и стабильности результата.

Комплексный мультидисциплинарный подход в сочетании с рациональной тактикой ведения пациентов с синдромом короткой кишки способны существенно повысить качество жизни как самих больных, так и их родителей. Тедуглутид — аналог человеческого ГПП-2 — позволяет уменьшить объем потребления парентерального питания и время инфузий у детей и взрослых, а также достигнуть полной энтеральной автономии, что не только доказано исследованиями, но также подтверждено в реальной клинической практике. Большинство побочных явлений, связанных с терапией тедуглутидом, были легкой или средней степени тяжести и проявлялись в основном абдоминальными болями, которые были вполне ожидаемы при СКК, длившимися не более двух недель. Таким образом, многочисленные исследования и реальная клиническая практика показали эффективность тедуглутид в лечении пациентов с синдромом короткой кишки.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Автор получил письменное согласие

законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. The author received written consent from the patient's legal representatives for the publication of medical data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Парфенов А.И., Сабельникова Е.А., Кузьмина Т.Н. Синдром короткой кишки. Терапевтический архив. 2017; 89(12): 144–9.
2. Сварич В.Г., Каганцов И.М., Сварич В.А. Синдром Ледда у детей старшего возраста. Хирургия. М.: 2022; 11: 61–7. DOI: 10.17116/hirurgia202211161. PMID: 36398957.
3. Al Smady M.N., Hendi S.B., AlJeboury S. et al. Appendectomy as part of Ladd's procedure: a systematic review and survey analysis. *Pediatr Surg Int.* 2023; 39(1): 164. DOI: 10.1007/s00383-023-05437-7. PMID: 37010655; PMCID: PMC10070202.
4. Svetanoff W.J., Srivatsa S., Diefenbach K., Nwomeh B.C. Diagnosis and management of intestinal rotational abnormalities with or without volvulus in the pediatric population. *Semin Pediatr Surg.* 2022; 31(1): 151141. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151141. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35305800.
5. Barre Guillen, Nichole S. Atherton Short Bowel Syndrome. 2022; 12(9): 181–1133.
6. Aysegül Aksan, Karima Farrag, Irina Blumenstein et al. Chronic intestinal failure and short bowel syndrome in Crohn's disease. 2022; 8(2): 134–41.
7. Аверьянова Ю.В., Батыршин И.М., Демко А.Е. и др. Клинические рекомендации Северо-Западной ассоциации парентерального и энтерального питания Межрегиональной ассоциации по неотложной хирургии, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Союза реабилитологов России и Российского трансплантационного общества по диагностике и лечению синдрома короткой кишки с кишечной недостаточностью у взрослых. Российский журнал гастроэнтерологии,

гепатологии, колопроктологии. 2022; 32(1): 60–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103>.

REFERENCES

1. Parfenov A.I., Sabel'nikova Ye.A., Kuz'mina T.N. Sindrom korotkoy kishki. [Short bowel syndrome]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2017; 89(12): 144–9. (in Russian).
2. Svarich V.G., Kagantsov I.M., Svarich V.A. Sindrom Ledda u detey starshego vozrasta. [Ladd syndrome in older children]. *Khirurgiya. Moskva:* 2022; 11: 61–7. DOI: 10.17116/hirurgia202211161. PMID: 36398957. (in Russian).
3. Al Smady M.N., Hendi S.B., AlJeboury S. et al. Appendectomy as part of Ladd's procedure: a systematic review and survey analysis. *Pediatr Surg Int.* 2023; 39(1): 164. DOI: 10.1007/s00383-023-05437-7. PMID: 37010655; PMCID: PMC10070202.
4. Svetanoff W.J., Srivatsa S., Diefenbach K., Nwomeh B.C. Diagnosis and management of intestinal rotational abnormalities with or without volvulus in the pediatric population. *Semin Pediatr Surg.* 2022; 31(1): 151141. DOI: 10.1016/j.sempedsurg.2022.151141. Epub 2022 Feb 18. PMID: 35305800.
5. Barre Guillen, Nichole S. Atherton Short Bowel Syndrome. 2022; 12(9): 181–1133.
6. Aysegül Aksan, Karima Farrag, Irina Blumenstein et al. Chronic intestinal failure and short bowel syndrome in Crohn's disease. 2022; 8(2): 134–41.
7. Aver'yanova Yu.V., Batyrshin I.M., Demko A.Ye. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii Severo-Zapadnoy assotsiatsii parenteral'nogo i enteral'nogo pitaniya Mezhhregional'noy assotsiatsii po neotlozhnoy khirurgii, Rossiyskoy gastroenterologicheskoy assotsiatsii, Soyuza reabilitologov Rossii i Rossiyskogo transplantatsionnogo obshchestva po diagnostike i lecheniyu sindroma korotkoy kishki s kishechnoy nedostatochnost'yu u vzroslykh. [Clinical recommendations of the North-Western Association of Parenteral and Enteral Nutrition of the Interregional Association for Emergency Surgery, the Russian Gastroenterological Association, the Union of Rehabilitologists of Russia and the Russian Transplant Society for the diagnosis and treatment of short bowel syndrome with intestinal failure in adults]. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2022; 32(1): 60–103. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-1-60-103>. (in Russian).

DOI: 10.56871/UTJ.2024.82.25.002

УДК 616.936.1+615.065+612.017.1+576.893.192.6+615.371

РАЗРАБОТКА ВАКЦИНЫ ОТ МАЛЯРИИ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© Etefia Etefia, Paul Inyang-Etoh

Калабарский университет, Штат Росс-Ривер, Калабар, PMB 1115 Нигерия

Контактная информация: Etefia Etefia — аспирант. E-mail: etefiaetefial@gmail.com**Для цитирования:** Etefia E., Paul I.-E. Разработка вакцины от малярии: проблемы и перспективы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 14–25. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.82.25.002>**Поступила:** 15.09.2023**Одобрена:** 10.11.2023**Принята к печати:** 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Разработка лицензированных вакцин против малярии являлась сложной задачей из-за многоступенчатого жизненного цикла, антигенной изменчивости и большого генетического разнообразия плазмодия, что создавало проблему подбора подходящего кандидата на вакцину среди тысяч антигенов плазмодия. Разработано несколько вакцин для различных стадий плазмодия, которые включают вакцину на эритроцитарной стадии, вакцины на стадии крови с использованием белков плазмодия, вакцины из плаценты и вакцины, блокирующие передачу инфекции (TRV), которые подавляют половую стадию развития малярийных паразитов. Однако нет такой вакцины, которая являлась бы полностью эффективной и обладала высокой реактогенностью. Из-за неспособности разработать эффективные вакцины для борьбы с одной стадией жизненного цикла плазмодия продолжается разработка эффективной многоступенчатой или многовалентной вакцины против малярии (Мультимальва), которая могла бы стать наилучшим подходом для нейтрализации спорозоитов, превращающихся в мерозоиты, а также мерозоитов, выходящих из гепатоцитов и эритроцитов, для прекращения распространения спорозоитов и блокирования половой стадии развития малярийного плазмодия. Таким образом, глубокое понимание потенциальных мишеней вакцины и того, как действует иммунитет является ключевым этапом разработки полностью эффективной вакцины против малярии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: малярия; иммунитет; *Plasmodium falciparum*; вакцина.

MALARIA VACCINE DEVELOPMENT: CHALLENGES AND PROSPECTS

© Etefia Etefia, Paul Inyang-Etoh

University of Calabar, Ross River State, Calabar, PMB 1115 Nigeria

Contact information: Etefia Etefia — graduate student. E-mail: etefiaetefial@gmail.com**For citation:** Etefia E., Paul I.-E. Malaria vaccine development: challenges and prospects. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):14-25. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.82.25.002>**Received:** 15.09.2023**Revised:** 10.11.2023**Accepted:** 01.12.2023

ABSTRACT. This is a review on malaria vaccine development: challenges and prospects. The development of licensed malaria vaccines has been challenging because of the multi-stage life cycle,

antigenic variation, and great genetic diversity of *Plasmodium* making it difficult for the right vaccine candidate among the thousands antigens of *Plasmodium*. Several vaccines for different stages of *Plasmodium* which include pre-erythrocytic stage vaccine, blood stage vaccines, using *Plasmodium* proteins, placenta vaccines and transmission-blocking vaccines (TBVs) which inhibit sexual stage of malaria parasites. However, none of these vaccines are completely effective and have high reactogenicity. Due to the failure to formulate effective vaccines to tackle a single stage of *Plasmodium* life cycle, the development of effective multistage or multivalent malaria vaccine (MultiMalVax) is ongoing which could be the best approach to neutralize the sporozoites from developing to merozoites; and the merozoites emerging from hepatocytes and erythrocytes and; to break the sexual stage transmission. Therefore, great understanding of the potential vaccine targets and how immunity acts is a key road-map to develop a fully effective vaccine against malaria.

KEY WORDS: malaria; immunity; *Plasmodium falciparum*; vaccine.

INTRODUCTION

The formulation of artemisinin-based combination therapy (ACT) has led to great advancements in malaria control. However, clinical resistance to artemisinin and its derivatives has been well established and this appears to be the main threat to malaria eradication of malaria in the world [2]. In the eradication of some other infections, vaccination remains the most effective method [97].

However, constant polymorphisms in the biology of *Plasmodium* species have made the identification of the right vaccine candidate among the thousands antigens of *Plasmodium* very difficult [98]. Hence, there is need for malaria vaccine and there is no licensed malaria vaccine at the moment [99]. The aim of this study is to describe the progress, challenges and future expectation of malaria vaccine development.

PROGRESS IN MALARIA VACCINE DEVELOPMENT

The journey towards the development of modern malaria vaccine started since 1960s immunizing rodents, primates and human volunteers with irradiated sporozoites [5, 72]. In 1967, mice were immunized with radiation-attenuated *Plasmodium berghei* sporozoites [72]. In a study conducted in 2002, the gamma radiation-attenuated sporozoites inside infected *Anopheles* mosquitoes led to a total protection in human. This irradiation approach was however not cost-effective and not practical on a large scale [46]. The early 1980s ushered in the advent of technologies such as monoclonal antibodies and recombinant DNA methodologies. Though several antigens were cloned and sequenced with these technologies, their roles in protective immunity

were only assessed by testing homologues in experimental infections [10, 30].

The limitations of these methods are that they lack inflammatory cytokines triggered by most subunit vaccine and the vaccines could not target the liver-stage malaria parasite [94]. In attempts to induce higher efficacy, vectored vaccines were introduced using Chimpanzee adenoviruses (ChAdVs) encoding TRAP pre-erythrocytic antigen. This process was boosted by another viral vector, modified vaccinia virus Ankara (MVA) encoding the same TRAP insert. This prime-boost induced much higher T-cell responses than immunization with single vector [44, 88].

Despite evidence that since the 1970s, whole sporozoite vaccines confer sterilizing immunity against sporozoite challenge of humans, whole sporozoites vaccines were not followed up as a product owing to the impression that the production of irradiated sporozoites was impractical for a vaccine [114]. Sanaria in 2010 introduced a technology that enables the harvesting *Plasmodium falciparum* sporozoites (*PfSPZ*) from the salivary glands of aseptic mosquitoes infected by cultured laboratory parasites after which they are purified, put in vials, and preserved at low temperature in liquid nitrogen vapour phase [47]. The attenuation of *PfSPZ* into different vaccine candidate products has advanced quickly into three main technologies which include: radiation attenuation called *PfSPZ* Vaccine, chemoattenuation achieved in vivo by concomitant administration of antimalarial drugs called *PfSPZ*-CVac for chemoprophylaxis vaccination and genetic attenuation by deletion of genes required to complete liver-stage development called *PfSPZ*-GA1 for the first genetically attenuated *PfSPZ* candidate [NCT03163121] [50, 69, 90].

For *PfSPZ* Vaccine to convey sterile immunity against sporozoites, it has to be inoculated

directly into the vein [99]. The challenges of implementing whole sporozoite vaccines will include maintaining liquid nitrogen cold chain, intravenous inoculation and scale-up of manufacture. The efficacy of whole sporozoite vaccines has been tested in humans but this efficacy depends on the regimen and dosage of the vaccine administered. The efficacy against homologous or heterologous sporozoite challenge in malaria-naïve individuals with either *Pf*SPZ Vaccine or *Pf*SPZ-CVac has been shown to convey high levels of sterile immunity [31, 32, 66, 101]. The efficacy of *Pf*SPZ-CVac is however, higher than *Pf*SPZ Vaccine. This probably could be due to expression of more liver stage antigens and development of larger antigen loads than radiation-attenuated Spz. Furthermore, human immunization with whole sporozoites combines the bites of non-attenuated fully infectious *Plasmodium falciparum*-infected mosquitoes with prophylaxis [8]. This route of immunization by bite might induce more potent immune responses than IV immunization with radiation-attenuated Spz [65]. Development of *Pf*SPZ-CVac as a viable vaccination strategy will require safe and reliable delivery through coformulation of non-attenuated highly sensitive sporozoites and long-lived chemoprophylactic agents to ensure full chemoattenuation *in vivo* [28].

In genetically attenuated parasites (GAP), the deletion of two pre-erythrocytic genes (p52-/p36-) in the NF54 strain resulted in introducing of the first generation *Plasmodium falciparum* GAP [110]. The first mouse experiments showed that the deletion of a single gene using p52-/p36 genetically attenuated parasites (GAP) could trigger immune protection mediated by CD8+T cells which could last for a long period of time [110]. GAP parasites induced larger and broader CD8+T cell responses and long-lasting effector memory CD8+T cells than radiation-attenuated Spz parasites in mice [16, 26]. In more recent times, triple KO *Pf* GAP (p52-/p36-/SAP-) and alternative *Plasmodium falciparum* GAP vaccine based on b9/slarp deficient sporozoites was introduced [62, 111]. Radiation attenuated sporozoites Sanaria® *Pf*SPZ-GA1 is another genetically attenuated strain with deletions of the b9 and slarp genes [111]. Genetically attenuated parasites recognize antigens in both the late liver stages and blood and elicit stage transcending immunity. This may lead to identification of novel approach for development of a multi-stage subunit vaccine [93]. Genetically attenuated parasite vaccines are being tested in malaria-naïve

individuals for safety, immunogenicity and protective efficacy [50].

The use of whole sporozoite vaccines to produce sterilized immunity in humans was at a time of the development of genetic engineering and the first malaria gene to be cloned was circumsporozoite protein (CSP). The gene encodes the major surface antigen of sporozoites and it is used for the production of subunit vaccines [5, 20]. Although subunit vaccines can eliminate the risk of reversion and have good safety compared to inactivated or attenuated pathogen vaccines, they have weakness in immune stimulation. Nanoparticles are introduced in the era of subunit vaccine development and they can enhance the efficacy of these vaccines by the duration of the antigen release and circulation [56]. However, there was no success in the production of a full-length CSP which led to the production of several subunits like R16tet32, R32tet32, R48tet32, and R32LR [4].

The RTS,S vaccine is another subunit vaccine based on *Plasmodium falciparum* CSP fragments containing C-terminal repeat regions (R) and T cell epitopes (T) combined with hepatitis B surface antigen (S) and a chemical adjuvant called AS01 made up of ICR4 ligand and the saponin derivative (QS-21) was added to increase the immune system response. Together, the vaccine was called RTS,S/AS01. The RTS is also expressed in yeast that carry hepatitis B “S” expression cassettes, and thus synthesize S and RTS polypeptides that spontaneously co-assemble into mixed lipoprotein particles (or “RTS,S”) with the CSP fragment on their surface. RTS,S, till date remains the most advanced pre-erythrocyte vaccine [15, 49]. The RTS, S/AS01 induce CD4 T cell and antibody responses to the *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein [*Pf*CSP] [6]. Although this vaccine has been recommended for license by European Medicines Agency (EMA) and is the first vaccine to undergo large-scale phase 3 evaluations in seven African countries, the efficacy of this vaccine in infants is relatively low, and the vaccine apparently will not meet the goal of malaria eradication by itself [57].

Blood-stage parasites are important targets because this is the stage that disease development occurs. Passive transfer of IgG purified from semi-immune African adults was shown to clear parasitemia from African children 6 decades ago and later in Thai adults [15, 29, 92]. Hence, blood stage vaccines target the asexual parasite forms that undergo repeated multiplicative cycles in erythrocytes and cause disease and death. The challenges in the development of an-

ti-merozoite vaccines include: the short time in seconds when merozoites pass between erythrocytes and are accessible to antibodies, polymorphisms of the antigens, redundant invasion pathways, and the large number of targeted parasites when compared to those of preerythrocyte vaccine and transmission-blocking vaccines [28].

Plasmodium falciparum erythrocyte membrane protein 1 (*PfEMP1*), expressed on the surface of infected erythrocytes during erythrocytic stage was first cloned in 1995 and was considered as the prime target for an anti-complication vaccine [58]. At present, researchers have carried out several clinical trials with many erythrocytic stage antigens. In two separate studies in Mali, AMA1 vaccine with AS02 adjuvant was applied in 383 children and another vaccine trial with AMA-13D7 and AMA1-FVO and ALhydrogel in 279 children was studied. There was no significant impact of these vaccines on clinical malaria [77]. Although MSP1 vaccine could produce protective responses in monkeys, the phase II trial of this vaccine with AS02 adjuvant showed no significant effect on clinical malaria in Kenyan children [76]. This could be due to the high polymorphisms in the vaccine structures [104]. In a malaria vaccine with combined antigens of MSP-1, MSP-2 and RESA antigens with Montanide adjuvant, there was no efficacy at the completion of phase 2 trial on 120 children between the ages of 5 to 9 years old [63]. Attention has now been shifted to identifying novel blood-stage vaccine antigens or refining the approach to existing targets. Two vaccine candidates have been considered as a potential candidate to address the issue of redundant invasion pathways. They are: *PfRH5* and the AMA1-RON2 complex.

Plasmodium falciparum reticulocyte-binding protein homolog 5 (*PfRH5*) binds with the essential red cell receptor basigin and shows limited polymorphism and entered clinical trials using a viral-vectored prime-boost immunogen [17, 81]. The *PfRH5* is the first significantly conserved merozoite antigen which has been shown to elicit largely neutralizing antibody in preclinical studies [23]. In different combinations of *PfRH5* viral-vectored and/or adjuvanted protein immunogens, protective immunity against parasitemia as produced after an initial challenge with virulent heterogeneous parasite [24]. Natural infections have been reported to produce poor immunogenicity against *PfRH5* [23, 108, 113], and *PfRH5* in monkey studies has shown good immunity against virulent blood-stage parasite but poor immunogenicity by vaccine-induced

antibody. This may limit the duration of protection conferred by a vaccine [24].

Anti-*PfRH5* IgG requires dosage as high 200 µg/mL in order for vaccination to be achieved and sustained. In order to improve the efficacy of RH5 vaccine candidate, several efforts like presentation in virus-like particles (VLP) and production of a protein vaccine in *Drosophila* cells [45, 51]. Also, studies at Jenner Institute have reported the production of human *PfRH5* vaccine-induced monoclonal antibodies (mAbs) to identify epitopes targeted by neutralizing, non-neutralizing and potentiating antibodies. The potentiating antibodies reduced the invasion of merozoites and facilitate the activity of neutralizing antibodies [41]. This knowledge will inform the design of improved Rh5 immunogens that focus the antibody response on neutralizing and potentiating epitopes [28].

Although the efficacy of AMA was poor in the previous trials, it is an essential protein for blood stage parasite growth. The study on the binding of AMA1 with RON2 at the merozoite-red blood cell interface for invasion to begin has brought back the interest in AMA1 as an immunogen in complex with RON2. When AMA1 forms complex with RON2 peptide, the antigenicity of AMA1 changes to produce more potent antibodies that can stop invasion than monomeric AMA1 antigen [103]. The study of AMA1-RON2 in monkey has shown significant protective immunity against heterologous blood-stage challenge against AMA1 alone, and conferred sterile protection in half the animals [103]. Vaccines with AMA1 may be improved by structural studies of antigen-antibody complexes to determine epitopes to be included or excluded in redesigned immunogens. Unlike Rh5, AMA1 displays extensive sequence polymorphism, and therefore future studies will need to assess the number of alleles or chimeric sequences that will be required for AMA1-RON2 to confer broadly effective immunity [28].

The search for new blood-stage vaccine candidates has progressed beyond the merozoites targets. The antigens of the parasites are transported to the surface of infected red blood cells where they are exposed to antibody attacks for hours. Prominent among these antigens is the variant surface antigen family *PfEMP1*. This antigen is very important facilitating parasite sequestration thereby making *Plasmodium falciparum* to be virulent. It is therefore a target of naturally acquired protective antibody [107]. However, due to its high polymorphism, large size, presence of cysteine-rich interdomain regions hindered vaccine development and lack of

reported trials of *PfEMP1*-based vaccines have limited its usage for viable malaria vaccine.

A non-*PfEMP1*-infected erythrocyte surface protein called *Plasmodium falciparum* glutamic acid rich protein (*PfGARP*) found on the surface of infected red blood cells by early-to-late-trophozoite-stage parasites has just been described as the target of protective antibodies [86]. Anti-*PfGARP* which triggered apoptosis of intraerythrocytic trophozoites in vitro and naturally acquired *PfGARP* antibodies was associated with *Plasmodium falciparum* parasitemia control and protection from severe malaria. There was partial protection with *PfGARP*-based vaccines against *Plasmodium falciparum* in monkey studies [28].

The egression of malaria parasite from the red blood cells has been identified as a target for protective immunity. *Plasmodium falciparum* Schizont Egress Antigen 1 (*PfSEA-1*) which facilitates schizont egression in red blood cells is very important in protective immunity. In *in vitro* studies, there was rupture of recombinant *Plasmodium falciparum* and a reduction of parasitaemia after vaccination of mice with *Plasmodium berghei* which delayed death after infection with virulent *Plasmodium berghei*. Screening of the sera of children who controlled and those who did not control parasite density during infection was associated with antibody protection against *Plasmodium falciparum* [86].

At the placenta, chondroitin sulfate A (CSA) is the primary receptor for infected erythrocytes sequestration [95]. Variant surface antigen 2-CSA (VAR2CSA) is a family member of *PfEMP1* responsible for cytoadhesion to CSA in the infected erythrocytes. Indeed, *var2csa* is the only *var* gene expressed in CSA-binding-infected infected erythrocytes [37, 45, 96]. While prerythrocyte vaccine and blood-stage vaccine candidates which protect every group of individual may be beneficial to pregnant women, naturally-acquired protection against placental malaria provides a focus towards placenta malaria vaccine approach [36]. Naturally-acquired antibodies to CSA binding parasites are significant in providing protection against placental malaria and are acquired over successive pregnancies as there are reports that women in endemic areas become resistant to placental malaria. Therefore, CSA-binding parasites become a target for placenta malaria vaccines [28, 36, 40, 91].

Variant surface antigen 2-CSA (VAR2CSA) is a large extracellular protein of 350 kDa comprising of six Duffy-Binding Like (DBL) domains, one Cysteine-rich Inter-Domain Regions (CIDR) and several inter-domain regions

[38]. Current studies have identified a unique VAR2CSA with functional seven or eight DBL domains in some isolates in the field [22]. With the first trials of VAR2CSA-based vaccines conducted more than half a decade ago, VAR2CSA vaccine development has focused on individual domains or domain combinations due to its large size [67]. Single recombinant domains have though been shown to bind CSA, latest studies report that complete ectodomain of VAR2CSA fully produces high affinity binding with CSA [54, 103].

Two placenta malaria vaccine candidates (PRIMVAC and PAMVAC) have been formulated based on N-terminal VAR2CSA fragments with high affinity for CSA and are currently under clinical development [13, 67]. The testing of *Drosophila* cell-expressed PAMVAC using different human alluvants was carried out and had proven to be safe, well tolerated and immunologically functional against homologous parasites [67]. Duffy & Gorres (2020) reported a trial that was carried out in females who have never been pregnant and second subunit VAR2CSA candidate, PRIMVAC was said to be immunologically safe and functional against parasites with homologous VAR2CSA variant expressed by NF54-CSA in the erythrocytes [28]. There is however, poor cross-reaction against heterologous VAR2CSA variants by the placenta vaccine candidate and the reaction with the homologous variant occurred with very dose [18, 102]. Researchers have suggested that an alternate schedule of immunization, antigen dose, and combinations with other VAR2CSA-based vaccines could improve the cross-reactivity against heterologous VAR2CSA variants [28].

Transmission-blocking vaccines include surface antigens of sexual-stages of the parasites (gametes and zygotes) in humans and mosquitoes in order to produce antibodies against the parasites in the mosquito blood meal and block the parasite from being transmitted through the vector [12]. Early works using avian and murine *Plasmodium* species clearly showed that monoclonal antibodies against gametes bind to the surfaces of gametes and inhibit the development of parasite in the midgut of mosquito [42, 53, 61].

In vitro studies of *Plasmodium falciparum* made it possible for gametes which were used in the production of murine monoclonal antibodies, recognized and inhibit the development of oocysts to be isolated in an experimented mosquito feeding [53, 84, 87, 112]. The mosquitoes fed on gametocyte-erythrocytes added with the test antibodies and this became the gold standard

for measuring transmission-blocking activity [10, 64].

The first monoclonal antibodies with transmission-reducing activity were used in the identification of specific desired proteins on the gamete surface. The proteins were *Pfs48/45*, *Pfs230*, *Pfs25* and later *Pfs28*. These four proteins are considered as the leading TBV candidates and are under development [27]. Other proteins secreted by ookinete which are the target for TBVs are Chitinase 1, von Willebrand factor-A domain-related protein, TRAP, membrane-attack ookinete protein, secreted ookinete adhesive protein (SOAP) and cell-traversal protein for ookinetes and sporozoites [CeTIOS] [21, 52].

Antibodies against *Pfs28* were also shown to be very effective but enhanced the TBA of antibodies against *Pfs25* [27]. Polyclonal antibodies for the male gamete protein, hapless 2 (HAP2) and a monoclonal antibody for female-specific *Pfs47*, a paralog of *Pfs48/45* have been reported to produce great reduction in transmission [9]. Midgut antigen of *Anopheles* (AnAPN1) has been reported to exhibit the ability to block malaria transmission in a parasite strain- and species-transcending manner [3].

Of all the TBVs, *Pvs25* is the most advanced and with its *Plasmodium vivax* ortholog *Pvs25* and *Pfs230* have reached human clinical trials. Earlier studies revealed that clinical trials on *Pfs25* and *Pvs25* was poor either due to poor production of antibodies with transmission-blocking activity or to high reactogenicity from adjuvant formulations [59, 74, 118]. Human studies have shown that *Pfs25* and *Pvs25* are immunologically effective when they are administered in high dose [59, 105]. The challenges of TBVs have been addressed by developments in vaccine expression systems, delivery platforms, and formation of adjuvant formulations. Recombinant TBV antigens have been studied *in vivo* to produce better-folded proteins which are stable in solution and recreate conformational epitopes [79, 116].

Many others ways in improving the reactogenicity of vaccine candidates are vaccine conjugation such as *Pseudomonas aeruginosa* exo-protein A [EPA] and bacterial outer membrane protein complex [OMP]) or proteins recombination such as C4 bp oligomerization domain [IMX313] expressed in *Escherichia coli* or modified lichenase carrier (LiKM) produced in *Nicotiana benthamiana* [55, 75, 83, 117]. Viral vector vaccines, such as Chad63/Modified Vaccinia Ankara are also being studied produce good immunogenicity [55]. Studies using adjuvants like Alhydrogel® and Montanide had been

employed in preclinical and clinical trials of TBV. However, issues on reactogenicity were associated with the two adjuvants. Recent studies using Alhydrogel®-formulated TBV have shown good safety and reactogenicity quality. Considerations have been made in the use of GSK®'s liposomal adjuvant AS01 for the production of TBV [25].

Due to the failure in the development of efficacious vaccines for a particular stage of *Plasmodium* life cycle, research on vaccine to tackle more than one malaria parasite stage referred to as multistage or multivalent malaria vaccine (MultiMalVax) is on going. The International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB) Malaria Vaccine Group has discovered high profile antigenic formulations which evoke antibodies that inhibit the development of strain transcending parasite invasion. Other vaccine groups in the world are also embarking on this research [44, 80, 115]. At the moment, MultiMalVax trial is being championed by the Oxford University and funded by the European Union's seventh Framework Programme (FP7). This vaccine has already undergone phase II in Europe and has further been tried in malaria endemic community [109]. (University of Oxford, 2017). This multistage vaccine is already promising for all the *Plasmodium* species because (i) the newly vectored chimpanzee adenovirus vaccination regime has evoked great high quality CD8+ T-cell responses and the high quantity antibodies which retard the development of multiple malaria antigens; (ii) the development of an enhanced virus like particle (VLP) from parts of RTS,S vaccine candidate, termed R21, that lacks excess part of HBsAg in RTS,S; (iii) recognition of the blood stage antigen, RH5, by using a vector approach to evoke strong strain-specific antibodies inhibitory to the blood stage parasites in *in vitro* assays; and (iv) demonstration of the new nanoparticle vaccine, which have triggered antibodies which have completely inhibited the transmission of the *Plasmodium falciparum* isolates in Africa [109]. Combination vaccine studies with several antigens like Polyoma virus (Py) and Paul-Bunnell (P-B) either alone or in combination with CSP have been carried out and it has been reported that PyLISP1 and PyS-LARP, PbLISP1, PbSLARP and PbPF3D7 produced very high protection than that seen with CSP [33].

CHALLENGES OF VACCINE DEVELOPMENT

The major challenge of vaccine development is the inability to identify malaria vaccine candidates alongside understanding the mechanism of the disease caused by the malaria parasite and

the host immune response interactions. This is because of the complexity in the life cycle of the parasite. Furthermore, *Plasmodium falciparum* has many antigens which could be the target of the host immune system protection. But these antigens are mostly polymorphic, and even exhibit clonal variation through differential multigene expression. These genetic polymorphisms have aid the malaria parasites to evade immune attack [70]. Significant strides have been made in vaccine development through which more vaccines have progressed to the clinical phase. However, this may also show inability to predict immunity efficacy of a particular vaccine candidate in early phases thus, substantially increasing the risks of investment by forcing investigators to make go-decisions based on immune measures tested to decide if the approach is promising in large scale trials [14].

Regardless of the success in the development of malaria vaccines, there is still a lack of understanding of individual immunity against malaria. Since the work of Koch at the end of the 19th Century which showed acquisition of highly effective immunity among adults who survived malaria infection, the operation of the immune system remains partly unknown, although the antibody that blocks the invasion of merozoites into erythrocytes appear to play a crucial role [1]. Several studies have been carried out to determine the protective antigens or epitopes which can be used in the recombinant or subunit construction or synthetic malaria vaccines [39, 44, 82, 98]. The assays which are used to evaluate the efficacy of surrogate markers of antibodies are *in vitro*. These assays are very laborious and difficult; unclear to if such *in vitro* assays can predict functional immunity in humans due to absence of animal model which allow the growth of *Plasmodium falciparum* [48]. Currently, there are no clear correlation between immunity and the parasites at pre-erythrocytic and blood stages. Immuno-assays can become valid only when a vaccine shows efficacy in a clinical trial. Once a correlation between immune correlate for protection is identified, it can be used for decision making in clinical development [71].

IMPROVING THE EFFICACY OF MALARIA VACCINES

One of the important ways of improving vaccine efficacy is by using optimal adjuvant. This has however being badly affected by few numbers of adjuvants approved for human use. An effective adjuvant should enhance immuno-

genicity without negatively affecting vaccine safety. Therefore, more understanding of the required immune responses for immune protection and the nature of vaccine-induced responses with specific adjuvants may further improve the selection of adjuvant [7, 35].

Vaccine candidates have been formulated to trigger a strong CD8+T cell responses at the pre-erythrocytic staged. Some of these formulations are in recombinant with viruses and administered by heterologous prime-boost strategies. These have been promising for malaria epitopes thrombospondin-Related Adhesion Protein [ME-TRAP] vaccine [33]. Some prime-boost strategies have produced a significant improvement in immune responses using animal models and humans in other infections like human immunodeficiency virus (HIV) and influenza [2, 60]. With other delivery platforms and formulations like micro needle, skin patch delivery, nanoparticles, and virus like particles (VLPs), to improve retention of antigens and uptake by lymph nodes and antigen presentation, using specific strategies for targeting antigen presenting cells, there may be improvements in other humoral and cellular responses [11, 61].

There are several criteria to be considered in order to identify and choose the right antigens and epitopes for the development of vaccines. These include the location of antigen cells and functional abundance, polymorphisms, data from *in vitro* functional assays, evidence of protective associations in studies of naturally acquired immunity, and data from animal models [29]. Induction of protective antibodies may also be improved by identifying key epitopes targeted by protective responses. Current vaccine strategies to whole antigens or whole parasites typically consist of a range of protective and non-protective epitopes. Refining vaccine immunogens and responses to predominantly target key functional or protective epitopes and response types may enable protective immunity to be better maintained as the overall immune response wanes [7, 43].

Antigenic polymorphisms used in vaccines development facilitate immune escape and these have been a challenge in several vaccines including RTS,S and vaccines based on MSP2 and AMA1. Vaccine efficacy was higher against infection of vaccine-like strains compared to vaccine dissimilar strains [71, 72, 74]. Therefore, implementation of RTS,S could shift the burden of malaria to vaccineescape strains over time, decreasing its effectiveness. This highlights the need for nextgeneration vaccines capable of

inducing more potent crossstrain protective responses. Strategies to address this include the inclusion of multiple alleles of an antigen [e.g., AMA1], combinations of different antigens, or whole parasite vaccines. Antibodies induced in a phase 1 trial by immunization with two different MSP2 alleles surprisingly shifted antibody targeting to conserved epitopes, in contrast to naturally acquired antibodies that are overwhelmingly allele specific [34, 78, 106]. To focus on conserved epitopes or less polymorphic antigens like CSP and *Pf*RH5 is another approach towards improving malaria vaccine efficacy [7, 86, 97].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Alonso P.L. Malaria: deploying a candidate vaccine (RTS, S/AS02A) for an old scourge of humankind. *International Microbiology*. 2006; 9: 83–93.
2. Arama C. and Troye-Blomberg, M. The path of malaria vaccine development: challenges and perspectives. *J Intern Med*. 2014; 275: 456–66.
3. Armistead J.S., Morlais I., Mathias D.K. et al. Antibodies to a single, conserved epitope in Anopheles APN1 inhibit universal transmission of *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* malaria. *Infection and Immunity*. 2014; 82: 818–29.
4. Ballou W.R., Rothbard J., Wirtz R.A. et al. Immunogenicity of synthetic peptides from circumsporozoite protein of *Plasmodium falciparum*. *Science*. 1985; 228(4702): 996–9.
5. Ballou W.R., Cahill C.P. Two decades of commitment to malaria vaccine development: Glaxo Smith Kline Biologicals. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 2007; 77(6 Suppl): 289–95.
6. Ballou W.R. The development of the RTS, S malaria vaccine candidate: challenges and lessons. *Parasite Immunol*. 2009; 31(9): 492–500.
7. Beeson J.G., Kurtovic L., Dobaň et al. Challenges and strategies for developing efficacious and long-lasting malaria vaccines. *Science Translational Medicine*. 2019; 11(474): eaau1458.
8. Bijker E.M., Borrmann M., Kappe J.H. et al. Novel approaches to whole sporozoite vaccination against malaria. *Vaccine*. 2015; 33(12): 7462–8.
9. Blagborough A.M., Sinden R.E. *Plasmodium berghei* HAP2 induces strong malaria transmission-blocking immunity in vivo and in vitro. *Vaccine*. 2009; 27(38): 5187–9.
10. Brasseur T., Dinglasan R.R., Morlan J. et al. Mosquito feeding assays to determine the infectiousness of naturally infected *Plasmodium falciparum* gametocyte carriers. *PLoS One*. 2012; 7: e42821.
11. Canepa G.E., Molina-Cruz A., Yenkeidiok-Douti L. et al. Antibody targeting of a specific region of *Pf*s47 blocks *Plasmodium falciparum* malaria transmission. *Nat Vaccines*. 2018; 3: 26.
12. Carter N., Mendis K.N., Miller L.H. et al. Malaria transmission-blocking vaccines-how can their development be supported? *Nat Med*. 2000; 6: 241–4.
13. Côté A., Houard, S., Nielsen, et al. Clinical development of placental malaria vaccines and immunoassays harmonization: a workshop report. *Malaria journal*. 2016; 15: 476.
14. Chilengi R. Clinical development of malaria vaccines: should earlier trials be done in malaria endemic countries? *Human Vaccines*. 2009; 5: 627–36.
15. Cohen S., Mc G.I. and Carrington, S. Gamma-globulin and acquired immunity to human malaria. *Nature*. 1961; 192: 733–7.
16. Cooney L.A., Gupta M., Thomas S. et al. Short-lived effector CD8 T cells induced by genetically attenuated malaria parasite vaccination express CD11c. *Infection and immunity*. 2013; 81(11): 4171–81.
17. Crosnier C., Bustamante L.Y., Bartholdson S.J. et al. Basigin is a receptor essential for erythrocyte invasion by *Plasmodium falciparum*. *Nature*. 2011; 480: 534–7.
18. Cutts J.C., Agius P.A., Lin Z. et al. Pregnancy-specific malarial immunity and risk of malaria in pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review. *BMC Medicine*. 2020; 18: 14.
19. D'Antonio L.E., Keshavarz-Valian H. and Alger N.E. Malaria vaccine antigen(s): detergent solubilization,

- partial isolation, and recovery of immunoprotective activity. *Infection and Immunity*. 1984; 43(1): 442–4.
20. Dame J.B., Williams J.L., McCutchan T.F. et al. Structure of the gene encoding the immunodominant surface antigen on the sporozoite of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Science*. 1984; 225(4662): 593–9.
 21. Dessens J.T., Sidén-Kiamos I., Mendoza V. et al. SOAP, a novel malaria ookinete protein involved in mosquito midgut invasion and oocyst development. *Molecular Microbiology*. 2003; 49: 319–29.
 22. Doritchamou J.Y.A., Morrison R., Renn J.P. et al. Placental malaria vaccine candidate antigen VAR2CSA displays a typical domain architecture in some *Plasmodium falciparum* strains. *Communication Biology*. 2019; 2: 457.
 23. Douglas A.D., Williams A.R., Illingworth J.J. et al. The blood-stage malaria antigen *Pf*RH5 is susceptible to vaccine-inducible cross-strain neutralizing antibody. *Nature communications*. 2011; 2: 601.
 24. Douglas A.D., Baldeviano G.C., Lucas C M. et al. A *Pf*RH5-based vaccine is efficacious against heterologous strain blood-stage *Plasmodium falciparum* infection in aotus monkeys. *Cell host and microbe*. 2015; 17(1): 130–9.
 25. Doumbo O.K., Niaré K., Healy S.A. et al. Malaria Transmission-Blocking Vaccines: Present Status and Future Perspectives. In: *Towards Malaria Elimination — A Leap Forward*. Manguin S. and Day V. (Eds.). 2008; available at <https://www.intechopen.com/books/towards-malaria-elimination-a-leap-forward/malaria-transmission-blocking-vaccines-present-status-and-future-perspectives>
 26. Douradinha B., van Dijk M., van Gemert G.J. et al. Immunization with genetically attenuated P52-deficient *Plasmodium berghei* sporozoites induces a long-lasting effector memory CD8⁺ T cell response in the liver. *Journal of Immune Based Therapies and Vaccines*. 2011; 9(1): 5.
 27. Duffy P.E., Kaslow D.C. A novel malaria protein, *Pf*s28, and *Pf*s25 are genetically linked and synergistic as *falciparum* malaria transmission-blocking vaccines. *Infection and Immunity*. 1997; 65: 1109–13.
 28. Duffy P.E., Gorres J.P. Malaria vaccines since 2000: progress, priorities, products. *NPJ Vaccines*. 2020; 5: 48.
 29. Edozien J.C., Gilles H.M., Udeozo I.O. K. Adult and cord-blood gammaglobulin and immunity to malaria in Nigerians. *Lancet*. 1962; 280, 951–5.
 30. Engers H.D., Godal T. Malaria vaccine development: current status. *Parasitology Today*. 1998; 1(2): 56–64.
 31. Epstein J.E., Tewari K., Lyke K.E. et al. Live attenuated malaria vaccine designed to protect through hepatic CD8(+) T cell immunity. *Science*. 2011; 334: 475–80.
 32. Epstein J.E., Paolino K.M., Richie T.L. et al. Protection against *Plasmodium falciparum* malaria by *Pf*SPZ Vaccine. *Journal of Clinical Investigation Insight*. 2017; 2(1): e89154.
 33. Ewer K.J., O'Hara G.A., Duncan C.J. et al. Protective CD8⁺ T-cell immunity to human malaria induced by chimpanzee adenovirus-MVA immunisation. *Nature Communications*. 2013; 4: 2836.
 34. Feng G., Boyle M.J., Cross N. et al. Human immunization with a polymorphic malaria vaccine candidate induced antibodies to conserved epitopes that promote functional antibodies to multiple parasite strains. *Journal of Infectious Diseases*. 2018; 218: 35–43.
 35. Fowkes F.J., Richards J.S., Simpson J.A. et al. The relationship between anti-merozoite antibodies and incidence of *Plasmodium falciparum* malaria: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Medicine*. 2010; 7: e1000218.
 36. Fried M., Nosten F., Brockman A. et al. Maternal antibodies block malaria. *Nature*. 2008; 395: 851–2.
 37. Gamain B., Tringali A.R., Scheidig C.S. et al. Identification of multiple chondroitin sulfate A (CSA)-binding domains in the var2CSA gene transcribed in CSA-binding parasites. *Journal of Infectious Diseases*. 2005; 191(6): 1010–3.
 38. Gengard S., Lewit-Bentley A., Dechavanne S. et al. Structure of the DBLX-DBL4e region of the VAR2CSA placental malaria vaccine candidate: insight into DBL domain interactions. *Scientific reports*. 2015; 5: 14868.
 39. Girad M.P., Reed Z.H., Friede M. et al. A review of human vaccine research and development: malaria. *Vaccine*. 2007; 25: 1567–80.
 40. Guiterd, C. Cottrell G., Magnouha N.M. et al. Differential evolution of anti-VAR2CSA-IgG3 in primigravidae and multigravidae pregnant women infected by *Plasmodium falciparum*. *Malaria Journal*. 2008; 11, 1–10.
 41. Good M.F., Reiman J.M., Rodriguez I.B. et al. Cross-species malaria immunity induced by chemically attenuated parasites. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013; 123(8): 3353–62.
 42. Gwadz R.W., Carter R., Green I. Gamete vaccines and transmission blocking immunity in malaria. *Bulletin of the World Health Organization*. 1979; 57(Suppl 1): 175–80.
 43. Hill A.V.S. Pre-erythrocytic malaria vaccines: towards greater efficacy. *Nature Review and Immunology*. 2006; 6: 21–32.
 44. Hill A.V., Reyes-Sandoval A., O'Hara G. et al. Prime-boost vectored malaria vaccines: progress and prospects. *Prime-boost vectored malaria vaccines: progress and prospects*. *Human Vaccines*. 2010; 6(1): 78–83.
 45. Hjerrild K.A., Jin J., Wright K.E. et al. Production of full-length soluble *Plasmodium falciparum* RH5 protein vaccine using a *Drosophila melanogaster* Schneider 2 stable cell line system. *Sci. Rep*. 2014; 6: 30357.
 46. Hoffman S.L., Goh L.M., Luke T.C. et al. Protection of humans against malaria by immunization with radiation attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoites.

- Journal of Infectious Diseases. 2002; 185(8): 1155–1164.
47. Hoffman S.L., Billingsley P.F., James E. et al. Development of a metabolically active, non-replicating sporozoite vaccine to prevent *Plasmodium falciparum* malaria. *Human Vaccines*. 2010; 6: 97–106.
 48. Holder A.A., Guevara P.J.A., Uthaipibull C. et al. Merozoite surface protein 1, immune evasion, and vaccines against asexual blood stage malaria. *Parassitologia*. 1999; 41: 409–14.
 49. Hollingdale M.R., Sedegah M. Development of whole sporozoite malaria vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2017; 16(1): 45–54.
 50. Ishizuka A.S., Lyke K.E., DeZure A. et al. Protection against malaria at 1 year and immune correlates following *Pf*SPZ vaccination. *Nature Medicine*. 2016; 22: 614–23.
 51. Jin J., Tarrant R.D., Bolam E.J. et al. Production, quality control, stability, and potency of cGMP produced *Plasmodium falciparum* RH5.1 protein vaccine expressed in *Drosophila* S2 cells. *NPJ Vaccines*. 2018; 3: 32.
 52. Kariu T., Ishino T., Yano K. et al. CelTOS, a novel malarial protein that mediates transmission to mosquito and vertebrate hosts. *Molecular microbiology*. 2009; 59(5): 1369–79.
 53. Kaushal D.C., Carter R., Renner J. et al. Monoclonal antibodies against surface determinants on gametes of *Plasmodium gallinaceum* block transmission of malaria parasites to mosquitoes. *Journal of Immunology*. 1983; 131: 2557–62.
 54. Khunrae P., Dahlbäck M., Nielsen M.A. et al. Full-length recombinant *Plasmodium falciparum* VAR2CSA binds specifically to CSPG and induces potent parasite adhesion-blocking antibodies. *Journal of Molecular Biology*. 2010; 397(3): 826–34.
 55. Li Y., Leneghan D.B., Miura K. et al. Enhancing immunogenicity and transmission-blocking activity of malaria vaccines by fusing *Pfs*25 to IMX72 multimerization technology. *Scientific reports*. 2016; 6: 18848.
 56. Luo Y., Samandi L.Z., Wang Z. et al. Synthetic nanovaccine for immunotherapy. *Journal of Controlled Release*. 2017; 263: 200–10.
 57. Mahmoudi S., Keshavarz H. Efficacy of phase 3 trial of RTS, S/AS01 malaria vaccine: The need for an alternative development plan. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2017; 13 (9): 2098–2101.
 58. Mahmoudi S., Keshavarz H. Malaria vaccine development: the need for novel approaches. *Iran Journal of Parasitology*. 2018; 13(1): 1–10.
 59. Malkin E.M., Durbin A.P., Diemert D.J. et al. A transmission blocking vaccine for *Plasmodium vivax* malaria. *Vaccine*. 2005; 23: 3131–8.
 60. McShane H. Prime-boost immunization strategies for infectious diseases. *Current Opinion in Molecular Therapeutics*. 2002; 4(1): 23–7.
 61. Mendis K.N., Targett G.A. Immunisation against gametes and asexual erythrocytic stages of a rodent malaria parasite. *Nature*. 1979; 277: 389–91.
 62. Mikolajczak S.A., Lakshmanan V., Fishbaugher M. et al. A next-generation genetically attenuated *Plasmodium falciparum* parasite created by triple gene deletion. *Molecular therapy: the Journal of the American Society of Gene Therapy*. 2014 2(9): 1707–15.
 63. Miura K. Progress and prospects for blood-stage malaria vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2016; 15(6): 765–81.
 64. Miura K., Swihart B.J., Deng F. et al. Transmission-blocking activity is determined by transmission-reducing activity and number of control oocysts in *Plasmodium falciparum* standard membrane-feeding assay. *Vaccine*. 2016; 34: 4145–51.
 65. Mo A.X., Pesce V., Hall B. Exploring immunological mechanisms of the whole sporozoite vaccination against *P. falciparum* malaria. *Vaccine*. 2015; 33(25): 2851–7.
 66. Mordmüller B., Surat G., Lagler H. et al. Sterile protection against human malaria by chemoattenuated *Pf*SPZ vaccine. *Nature*. 2017; 542: 405–9.
 67. Mordmüller B., Sulyok M., Langer-Adam D. et al. First-in-human, randomized, double-blind clinical trial of differentially adjuvanted PMVAC, a vaccine candidate to prevent pregnancy associated malaria. *Clinical Infectious Diseases*. 2019; 69: 1509–16.
 68. Moyer T.L., Zmolek A.C., Irvine D.J. Beyond antigens and adjuvants: Formulating future vaccines. *Journal of Clinical Investigation*. 2016; 126: 799–808.
 69. Mueller A.K., Labaied M., Kappe S.H. et al. Genetically modified *Plasmodium* parasites as a protective experimental malaria vaccine. *Nature*. 2010; 433: 164–7.
 70. Mwangoka G., Ogutu B., Msambichaka B. et al. Experience and challenges from clinical trials with malaria vaccines in Africa. *Malaria Journal*. 2013; 12: 86.
 71. Ndungu F.M., Bull P.C., Ross A.B.S. et al. Naturally acquired immunoglobulin (Ig)G subclass antibodies to crude asexual *Plasmodium falciparum* lysates: evidence for association with protection for IgG1 and disease for IgG2. *Parasite Immunology*. 2002; 24: 77–82.
 72. Neafsey D.E., Juraska M., Bedford T. et al. Genetic diversity and protective efficacy of the RTS,S/AS01 malaria vaccine. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373: 2025–37.
 73. Nussenzweig R.S., Vanderberg J., Most H. et al. Protective immunity produced by the injection of x-irradiated sporozoites of *Plasmodium berghei*. *Nature*. 1967; 216(5111): 160–2.
 74. Ockenhouse C.F., Sun P.F., Lanar D.E. et al. Phase I/IIa safety, immunogenicity, and efficacy trial of NYVAC-*Pf*7, a poxvectored, multiantigen, multistage vaccine candidate for *Plasmodium falciparum* malaria. *Journal of Infectious Diseases*. 1998; 177: 1664–73.

75. Ogun S.A., Dumon-Seignovet L., Marchand J.B. et al. The oligomerization domain of C4-binding protein (C4bp) acts as an adjuvant, and the fusion protein comprised of the 19-kilodalton merozoite surface protein 1 fused with the murine C4bp domain protects mice against malaria. *Infection and immunity*. 2008; 76(8): 3817–23.
76. Ogutu B.R., Apollo O.J., McKinney D. et al. Blood stage malaria vaccine eliciting high antigen-specific antibody concentrations confers no protection to young children in Western Kenya. *PLoS One*. 2009; 4: e4708.
77. Ouattara A., Mu J., Takala-Harrison S., Saye R. et al. Lack of allele-specific efficacy of a bivalent AMA1 malaria vaccine. *Malaria Journal*. 2010; 9: 175.
78. Ouattara A., Barry A. E., Dutta S. et al. Designing malaria vaccines to circumvent antigen variability. *Vaccine*. 2015; 33: 7506–12.
79. Outchkourov N.S., Roeffen W., Kaan A. et al. Correctly folded Pfs48/45 protein of *Plasmodium falciparum* elicits malaria transmission-blocking immunity in mice. *Proceedings of the National Academy of Science*. 2008; 105: 4301–5.
80. Pandey A.K., Reddy K.S., Sahar T. et al. Identification of a potent combination of key *Plasmodium falciparum* merozoite antigens that elicit strain-transcending parasite-neutralizing antibodies. *Infection and Immunity*. 2013; 81: 441–51.
81. Payne R.O., Silk S.E., Elias S.C. et al. Human vaccination against RH5 induces neutralizing antimalarial antibodies that inhibit RH5 invasion complex interactions. *Journal Clinical Investigation insight*. 2017; 2(21): e96381.
82. Peduzzi E., Westerfeld N., Lurhøjgen R. et al. Contribution of influenza immunization and virosomal-formulated synthetic peptide to cellular immune response in a phase I subunit malaria vaccine trial. *Clinical Immunology*. 2008; 12: 188–97.
83. Qian F., Wu Y., Goratova O. et al. Conjugation of recombinant proteins to *Pseudomonas aeruginosa* ExoProtein A: a strategy for enhancing immunogenicity of malaria vaccine candidates. *Vaccine*. 2007; 25(20): 3923–33.
84. Quakli I.A., Carter R., Renner J. et al. The 230-kDa gamete surface protein of *Plasmodium falciparum* is also a target for transmission-blocking antibodies. *Journal of Immunology*. 1987; 139: 4213–7.
85. Raj D.K., Nixon C.P., Nixon C.E. et al. Antibodies to P/SEA-1 block parasite egress from RBCs and protect against malaria infection. *Science*. 2014; 344 (6186): 871–7.
86. Raj D.K., Mohapatra A.D., Jnawali A. et al. Anti-PfG-ARP activates programmed cell death of parasites and reduces severe malaria. *Nature*. 2020; 582: 104–8.
87. Renner J., Graves P.M., Carter R. et al. Target antigens of transmission-blocking immunity on gametes of *Plasmodium falciparum*. *Journal of Experimental Medicine*. 1983; 158: 976–81.
88. Reyes-Sandoval A., Berthoud T, Alder N. et al. Prime-boost immunization with adenoviral and modified vaccinia virus Ankara vectors enhances the durability and polyfunctionality of protective malaria CD8+ T-cell responses. *Infection and Immunity*. 2010; 78(1): 145–53.
89. Richards J.S., Arumugam T.U., Reiling L. et al. Identification and prioritization of merozoite antigens as targets of protective human immunity to *Plasmodium falciparum* malaria for vaccine and biomarker development. *Journal of Immunology*. 2013; 191: 795–809.
90. Richie T.L., Billingsley P.F., Sim B.K.L. et al. Progress with *Plasmodium falciparum* sporozoite (SPZ)-based malaria vaccines. *Vaccine*. 2015; 33: 7452–61.
91. Rieke C.H., Staalsoe T., Koram K. et al. Plasma antibodies from malaria-exposed pregnant women recognize variant surface antigens on *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes in a parity-dependent manner and block parasite adherence to chondroitin sulfate A. *Journal of Immunology*. 2000; 165(6): 3309–16.
92. Sabchareon A., Barnouf T., Ouattara D. et al. Parasitology and clinical human response to immunoglobulin administration in falciparum malaria. *American Journal of tropical medicine and hygiene*. 1991; 45(3): 293–308.
93. Sack B.K., Keitany J.J., Vaughan A.M. et al. Mechanisms of stage-transcending protection following immunization of mice with late liver stage-arresting genetically attenuated malaria parasites. *PLoS Pathogens*. 2015; 11(5): e1004855.
94. Sack B., Kapp S.H., Sather D.N. Towards functional antibody-based vaccines to prevent pre-erythrocytic malaria infection. *Expert Rev Vaccines*. 2017; 16(5): 403–14.
95. Salanti A., Staalsoe T., Lavstsen T. et al. Selective upregulation of a single distinctly structured var gene in chondroitin sulphate A-adhering *Plasmodium falciparum* involved in pregnancy-associated malaria. *Molecular Microbiology*. 2003; 49(1): 179–91.
96. Salanti A., Dahlback M., Turner L. et al. Evidence for the involvement of VAR2CSA in pregnancy-associated malaria. *Journal of Experimental Medicine*. 2004; 200 (9): 1197–1203.
97. Sallusto F., Lanzavecchia A., Araki K. et al. From vaccines to memory and back. *Immunity*. 2010; 33: 451–63.
98. Schijns V.E., Lavelle E.C. Trends in vaccine adjuvants. *Expert Review of Vaccines*. 2011; 10: 539–50.
99. Seder R.A., Chang L.J., Enama M.E. et al. Protection against malaria by intravenous immunization with a nonreplicating sporozoite vaccine. *Science*. 2013; 341: 1359–65.
100. Singer M., Frischknecht F. Time for Genome Editing: Next-Generation Attenuated Malaria Parasites. *Trends in Parasitology*. 2017; 33 (3): 202–13.
101. Sinnis P., Zavala F. The skin: where malaria infection and the host immune response begin. *Seminars in Immunopathology*. 2012; 34 (6): 787–92.

102. Sirima S.B., Richert L., Chêne A. et al. PRIMVAC vaccine adjuvanted with Alhydrogel or GLA-SE to prevent placental malaria: a first-in-human, randomised, double-blind, placebo controlled study. *Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20(5): 585–97.
103. Srinivasan P., Miura K., Diouf A. et al. A malaria vaccine protects Aotus monkeys against virulent *Plasmodium falciparum* infection. *NPJ Vaccines*. 2017; 2: 14.
104. Takala S.L., Coulibaly D., Thera M.A. et al. Extreme polymorphism in a vaccine antigen and risk of clinical malaria: implications for vaccine development. *Science Translational Medicine*. 2009; 1(2): 2ra5.
105. Talaat K.R., Ellis R.D., Hurd J. et al. Safety and Immunogenicity of *Pf*s25-EPA/Alhydrogel®, a Transmission Blocking Vaccine against *Plasmodium falciparum*: An Open Label Study in Malaria Naïve Adults. *PloS One*. 2016; 11(10): e0163144.
106. Terheggen U., Drew D.R., Hodder A.N. et al. Limited antigenic diversity of *Plasmodium falciparum* apical membrane antigen 1 supports the development of effective multi-allele vaccines. *BMC Medicine*. 2014; 12: 183.
107. Tessema S.K., Nakajima R., Jasinskas A. et al. Protective immunity against severe malaria in children is associated with a limited repertoire of antibodies to conserved *Pf*EMP1 variants. *Cell Host and Microbe*. 2019; 26: 579–90.
108. Tran T.M., Ongoiba A., Coursen J. et al. Naturally acquired antibodies specific for *Plasmodium falciparum* reticulocyte-binding protein homologue 5 inhibit parasite growth and predict protection from malaria. *Journal of Infectious Diseases*. 2012; 209 (5): 789–98.
109. University of Oxford. MultiMalVax (A Multi-Stage Malaria Vaccine): Seventh framework report. 2017; available at docs-results-305-17528-final1-multimalvax-final-report-final-170526.pdf.
110. Van Buskirk K.M., O'Neil M.T., De La Vega P. et al. Preerythrocytic live attenuated *Plasmodium falciparum* vaccine candidates by design. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009; 106(31): 13004–9.
111. Van Schaijk B.C., Ploemen I.H., Annoura T., Vos M. W. et al. A genetically attenuated malaria vaccine candidate based on *P. falciparum* b9/slarp gene-deficient sporozoites. *eLife*. 2014; 3: e03582.
112. Vermeulen A.N., Ponnudurai T., Beckers P.J. et al. Sequential expression of antigens on sexual stages of *Plasmodium falciparum* accessible to transmission-blocking antibodies in the mosquito. *Journal of Experimental Medicine*. 1985; 162: 1460–76.
113. Villasis E., Lopez-Perez M., Torre K. et al. Anti-*Plasmodium falciparum* invasion ligand antibodies in a low malaria transmission region, Cuzco, Peru. *Malaria Journal*. 2012; 11: 361.
114. Wilde M.D., Glabais J. Hybrid protein between CS from *Plasmodium* and HBsAg. United States Patent. 1991; 5928902.
115. Williams A.L., Douglas A.D., Miura K. et al. Enhancing blockade of *Plasmodium falciparum* erythrocyte invasion: Assessing combinations of antibodies against *Pf*K15 and other merozoite antigens. *PLoS Pathogens*. 2012; 8(10): e1002991.
116. Williamson K.C., Keister D.B., Muratova O. et al. Recombinant *Pf*s230 a *Plasmodium falciparum* gametocyte protein, induces antisera that reduce the infectivity of *Plasmodium falciparum* to mosquitoes. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 1995; 75: 33–42.
117. Wu Y., Eyzieski C., Flanagan E. et al. Sustained high-titer antibody responses induced by conjugating malaria vaccine candidate to outer-membrane protein complex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006; 103(48): 18243–8.
118. Wu Y., Ellis R.D., Shaffer D. et al. Phase 1 trial of malaria transmission blocking vaccine candidates *Pf*s25 and *Pvs*25 formulated with Montanide ISA 51. *PLOS One*. 2008; 3, (7): e2636.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.35.52.003

УДК 578.834.11+616.98+616-036.21-052+616-01/09-036.12

ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ COVID-19

© Сергей Григорьевич Щербак^{1, 2}, Андрей Михайлович Сарана^{2, 3},
Анна Юрьевна Анисенкова^{1, 2}, Дмитрий Александрович Вологжанин^{1, 2},
Александр Сергеевич Голота¹, Татьяна Аскаровна Камилова¹

¹ Городская больница № 40 Курортного района. 191024, г. Сестрорецк, ул. Борисова, 9

² Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

³ Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга. 191023, г. Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., 1

Контактная информация: Александр Сергеевич Голота — к.м.н., доцент, начальник клинико-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации. E-mail: golotaa@yahoo.com
ORCID ID: 0000-0002-5632-3963 SPIN: 7234-7870

Для цитирования: Щербак С.Г., Сарана А.М., Анисенкова А.Ю., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А. Влияние сопутствующих заболеваний на тяжесть течения COVID-19 // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 26–48. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.35.52.003>

Поступила: 12.10.2023

Одобрена: 27.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Уже в начале пандемии было замечено влияние сопутствующих заболеваний на степень тяжести и исходы COVID-19. С тех пор большое внимание сосредоточено на проблемах коморбидности, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, и долгосрочными последствиями COVID-19. Хронические заболевания, которые нарушают гомеостаз организма, делают пациентов более склонными к инфекциям. Наличие хронических заболеваний ассоциировано с более высокой степенью тяжести COVID-19 и более высоким риском смерти от данной инфекции. Помимо респираторных осложнений, новая коронавирусная инфекция связана с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, таких как сердечные приступы, инфаркты, инсульты и тромбозы. Пациенты с ранее существовавшими артериальной гипертензией, сердечно-сосудистыми заболеваниями, диабетом и ожирением особенно восприимчивы к этим осложнениям. У пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, наиболее распространенными сопутствующими хроническими заболеваниями, влияющими на развитие и прогноз, являются метаболические расстройства, такие как метаболический синдром, ожирение, гиперлипидемия и диабет, а также сердечно-сосудистые заболевания и артериальная гипертензия. Патолофизиологические механизмы метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний имеют в своей основе много общего с коронавирусной инфекцией. Вирус SARS-CoV-2 способен напрямую повреждать сердце и сосудистый эндотелий и вызывать системную воспалительную реакцию и протромботическое состояние, которые усугубляют сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. У многих пациентов, особенно пожилого возраста, имеются в анамнезе два или более хронических заболевания. Определение индивидуального вклада коморбидных заболеваний как факторов прогрессирования COVID-19 в тяжелые формы важно, так как предотвращение осложнений и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий зависит от лежащих в их основе механизмов влияния на течение инфекции. В этом обзоре мы представляем существующую информацию о влиянии основных сопутствующих заболеваний на пациентов с COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV-2; коморбидность; сопутствующие хронические заболевания; метаболические расстройства; сердечно-сосудистые заболевания; осложнения COVID-19; факторы риска.

INFLUENCE OF COMORBIDITIES ON THE SEVERITY OF COVID-19

© Sergey G. Shcherbak^{1, 2}, Andrey M. Sarana^{2, 3}, Anna Yu. Anisenkova^{1, 2},
Dmitry A. Vologzhanin^{1, 2}, Aleksandr S. Golota¹, Tatyana A. Kamilova¹

¹ City Hospital No. 40 of the Kurortny District. Borisov str., 9, Sestroretsk, Russian Federation, 191024

² Saint Petersburg State University. Universitetskaya embankment, 7/9, Saint Petersburg, Russian Federation, 199034

³ Health Committee of the Administration of Saint Petersburg. Malaya Sadovaya str., 1, Saint Petersburg, Russian Federation, 191023

Contact information: Aleksandr S. Golota — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor; Head of the Clinical Research Sector of the Organizational and Methodological Department for Medical Rehabilitation.

E-mail: golotaa@yahoo.com ORCID ID: 0000-0002-5632-3963 SPIN: 7234-7870

For citation: Shcherbak SG, Sarana AM, Anisenkova AY, Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA. Influence of comorbidities on the severity of COVID-19. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):26-48. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.35.52.003>

Received: 12.10.2023

Revised: 27.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. Early in the pandemic, the impact of comorbidities on the severity and outcomes of COVID-19 was noted. Since then, much attention has focused on the comorbidity issues associated with SARS-CoV-2 infection and the long-term consequences of COVID-19. Chronic diseases that disrupt the body's homeostasis make patients more prone to infections. Having chronic diseases is associated with higher severity of COVID-19 and a higher risk of death from COVID-19. In addition to respiratory complications, COVID-19 is associated with an increased risk of cardiovascular events such as heart attacks, myocardial infarctions, strokes and thrombosis. Patients with pre-existing hypertension, cardiovascular disease, diabetes, and obesity are particularly susceptible to these complications. The most common comorbid chronic diseases in patients infected with the SARS-CoV-2 coronavirus that affect development and prognosis are metabolic disorders such as metabolic syndrome, obesity, hyperlipidemia and diabetes, as well as hypertension and cardiovascular diseases. The pathophysiological mechanisms of metabolic and cardiovascular diseases have much in common with coronavirus infection. The SARS-CoV-2 virus is capable of directly damaging the heart and vascular endothelium and inducing a systemic inflammatory response and prothrombotic state that aggravate comorbid cardiovascular diseases. Many patients, especially older patients, have a history of two or more chronic diseases. Identifying the individual contribution of comorbid diseases as factors in the progression of COVID-19 to severe forms is important, since the prevention of complications and adverse cardiovascular events depends on the underlying mechanisms of influence on the course of the infection. In this review, we present existing information on the impact of major comorbidities in patients with COVID-19.

KEY WORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; comorbidity; concomitant chronic diseases; metabolic disorders; cardiovascular diseases; COVID-19; risk factors.

ВВЕДЕНИЕ. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ КОМОРБИДНОСТИ COVID-19

Прогрессирование COVID-19 (далее COVID) в тяжелые формы связано с наличием у пациентов сопутствующих хронических заболеваний. У пациентов с COVID, страдающих сопутствующими метаболическими расстройствами или сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), может развиваться опасное для жизни состояние. Коморбидность связана с тяжелым течением инфекции и более сложным клиническим ведением. Люди любого возраста, имеющие метаболические или сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания, имеют худший прогноз [1]. Наиболее распространенные сопутствующие заболевания у пациентов с тяжелым течением COVID — ССЗ и диабет [1–4]. У пациентов, поступивших в отделение интенсивной те-

рапии (ОИТ), регистрировалось вдвое большее количество сопутствующих заболеваний (72%), чем у пациентов, не нуждавшихся в интенсивной терапии (37%) [5]. Исходная характеристика пациентов с COVID, госпитализированных в ОИТ Медицинского университета Граца (Австрия), показала, что у 39% был диабет, у 81% — артериальная гипертензия (АГ), у 58% — ССЗ. 30-дневная летальность составила 32%, а 90-дневная — 10% [6].

Систематический обзор 59 исследований показал, что пациенты с микрокровоизлияниями, ишемическими поражениями и/или инфарктами мелких сосудов, вызванными COVID, госпитализированные в ОИТ из-за дыхательной недостаточности/острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), нуждались в инвазивной или неинвазивной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или

экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Каждый второй из этих пациентов имел сердечно-сосудистые факторы риска или ССЗ [7].

Тропность вируса SARS-CoV-2 к сердечно-сосудистой системе привела к тому, что эксперты считают COVID настолько же сосудистым заболеванием, насколько и респираторным. Клинически влияние COVID на сердечно-сосудистую систему (ССС) проявляется в более высокой частоте венозной тромбоэмболии, инсульта и инфаркта миокарда (ИМ). Пациенты, пережившие острую фазу COVID, подвергаются более высокому риску сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включая сердечные аритмии, коронарный атеросклероз и сердечную недостаточность (СН) [8].

Клиническая эволюция пациентов, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, зависит от сложного взаимодействия между вирусными факторами и факторами хозяина. Пациенты с сопутствующими заболеваниями или факторами риска подвергаются риску неблагоприятного исхода в случае инфекции COVID. Анализ 278 статей, в которых рассматриваются характеристики и факторы риска у пациентов с диагнозом COVID, указывающие на прогрессирование до тяжелых форм с плохим прогнозом, установил, что сопутствующие заболевания у госпитализированных пациентов с COVID встречаются с частотой: АГ — 40%, диабет — 28%, ожирение — 30%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 10%, ИМ — 5,5%, застойная СН — 13%, хронические заболевания почек (ХБП) — 17% [9].

Исследование влияния коморбидности на тяжесть заболевания и летальность от COVID по эпидемиологическим данным о 25 722 пациентах, инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, собранным в 65 больницах Мексики с декабря 2020 года по май 2022 года, установило, что с тяжелой формой COVID ассоциированы диабет (4,3%, OR 1,45), ожирение (6,0%, OR 1,6), АГ (7,0%, OR 1,4), ХБП (0,2%, OR 2,3), ССЗ (1,7%, OR 2,2), наличие двух сопутствующих заболеваний (20,1%, OR 1,7), трех и более сопутствующих заболеваний (9,4%, OR 1,8). Степень влияния оценивали по коэффициенту OR (Odds Ratio), принятому в доказательной медицине (в исследовании типа случай–контроль OR > 1 при наличии эффекта). С повышенной вероятностью смерти как исхода инфекции SARS-CoV-2 связаны АГ (8,9%, OR 1,6), ожирение (3,8%, OR 2,1), диабет (6,7%, OR 1,8), ССЗ

(0,5%, OR 2,15), ХБП (0,6%, OR 4,6), иммуносупрессия (0,3%, OR 2,7), наличие двух (22,3%, OR 2,2) или более (13,8%, OR 2,5) сопутствующих заболеваний [10]. Самыми распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов, госпитализированных с COVID-ассоциированным ОРДС в больницы Флориды (США), были диабет (42,8%), ожирение (39,2%), заболевания легких (23,3%), ИБС (20,2%) и застойная СН (18,3%). Вероятность смерти была в 4 раза выше при диабете, в 7 раз выше при ИБС и в 4 раза выше при застойной СН, чем у пациентов без сопутствующих заболеваний [11]. По результатам ретроспективного исследования 177 892 канадских пациентов распространенность сопутствующих заболеваний в острой фазе COVID составила: диабета — 4,5%, АГ — 2,5%. Другие сопутствующие заболевания встречались с частотой < 1% [12]. Ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, госпитализированных с COVID в больницы Нового Орлеана (США), установил, что сопутствующие заболевания, включая АГ (81%,), болезни сердца (50%), диабет (45%) и инсульт в анамнезе (14%), достоверно предрасполагают пациентов к ССО, но не влияют на 30-дневную выживаемость [13].

По данным исследования, выполненного в Германии, наиболее часто выявляемыми у пациентов с COVID сопутствующими заболеваниями являются АГ (63%), мерцательная аритмия (24,5%), ожирение (24%), гиперлипидемия (23%), диабет (23%), ИБС (18%) ХБП (14%), ишемический инсульт (11%) и ИМ (10%) в анамнезе. Авторы подтверждают, что анамнестические ССЗ у пациентов с COVID являются факторами риска ССО и ассоциированы с тяжестью заболевания и более высокой смертностью от всех причин [14].

Исследования, ограниченные госпитализированными пациентами старше 50 лет с COVID и мультиморбидностью из 25 европейских стран и Израиля, демонстрируют значительно более высокую распространенность сопутствующих заболеваний, чем в общей популяции пациентов с COVID. Пациенты с заболеваниями сердца (31%), хроническими заболеваниями легких (18%), ХБП (21%), ожирением (10,5%) имели повышенный риск внутрибольничной смерти (умерли 26% от общего числа госпитализированных, 32% от числа госпитализированных в ОИТ). Для большинства сопутствующих заболеваний степень связи с повышенным риском смерти от COVID выше в исследованиях раннего

периода пандемии [15]. Повышенные уровни заболеваемости и летальности у пациентов с COVID и диабетом (14%) связаны с увеличением количества госпитализаций, в том числе в ОИТ. Тяжелое течение COVID наблюдалось у 30% пациентов с СД и у 29% пациентов с АГ [1].

В обсервационном исследовании, проведенном в Центре по лечению COVID-19 Первого Санкт-Петербургского медицинского университета им. академика И.П. Павлова (Россия), выполнена оценка распространенности сопутствующих заболеваний у пациентов с тяжелыми формами COVID. Наиболее часто у этих пациентов встречались АГ (60%), ИБС (18%) и диабет (17%). Среди пациентов ОИТ умерли 19% (107/559) [16].

Важно подчеркнуть, что ССО возникали не только вследствие тяжести заболевания и гипоксемии, но и вследствие сопутствующих заболеваний. Пациенты с застойной СН, фибрилляцией предсердий и ИБС более склонны к развитию ССО COVID [8].

СОПУТСТВУЮЩИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Метаболический синдром (МетС) представляет собой совокупность факторов развития ССЗ, обусловленных резистентностью к инсулину, эндотелиальной дисфункцией, провоспалительным и протромботическим состоянием. Ожирение, дисгликемия, АГ, дислипидемия, атеросклероз и нарушение иммунной защиты организма являются его основными элементами. Метаболический синдром — фактор предрасположенности к развитию ССЗ и диабета, а также осложнений и неблагоприятных исходов COVID, в частности он увеличивает краткосрочную летальность COVID в 2,3 раза. МетС представляет собой сложную группу метаболических расстройств, включающих ожирение, дислипидемию, гипергликемию и АГ, которые тесно связаны с развитием ССЗ. Патогенез МетС тесно связан с инсулинорезистентностью, хроническим воспалением, митохондриальной дисфункцией и неврологической активацией, и эти же патологические процессы участвуют в развитии ССЗ и COVID [17]. МетС приводит к повышенному риску смерти и развитию серьезных осложнений у пациентов с COVID, с худшим клиническим исходом в сочетании с ССЗ [18].

Гиперлипидемия относится к наиболее распространенным сопутствующим метаболическим нарушениям у пациентов с COVID, особенно у госпитализированных [19]. Сред-

ний уровень триглицеридов значимо ассоциирован с 30-дневной летальностью ($p < 0,05$): у умерших пациентов он составил 176 мг/дл, у выживших — 136 мг/дл [6].

Ожирение как проявление метаболического синдрома может повысить восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 за счет увеличения экспрессии клеточного рецептора ACE2 (angiotensin converting enzyme 2), связываясь с которым вирус проникает в клетку и усугубляет тяжесть COVID путем индукции цитокинового шторма. И наоборот, COVID может вызвать серьезные осложнения как следствие нарушения регуляции глюкозного и липидного обмена [20].

Ожирение является фактором тяжелого течения COVID и риска внутрибольничной смерти от COVID, более значимым, чем ССЗ ($p < 0,0001$). Для возрастной группы 20–59 лет риски у лиц с ожирением эквивалентны рискам у пациентов с диабетом. Ожирение, ССЗ и диабет у молодых людей повышают риск смерти от COVID в большей степени, чем у пожилых. Наличие ожирения у пожилых пациентов связано с более высоким риском поступления в ОИТ и смерти от COVID. Индекс массы тела (ИМТ) ассоциирован с риском тяжести заболевания и смерти от COVID с минимальным влиянием при ИМТ 22–24 кг/м². Висцеральное (но не подкожное) ожирение предсказывает тяжелое течение COVID (OR 1,9) [21]. В исследовании с участием 164 119 пациентов без факторов риска (ИМТ < 24,9 кг/м² и без сопутствующих заболеваний) и 149 779 пациентов с любой комбинацией факторов риска (ИМТ ≥ 25 кг/м², диабет, ССЗ) установлено, что ожирение в сочетании с диабетом или ССЗ у молодых пациентов увеличивает риск смерти от COVID в 7 раз по сравнению с молодыми пациентами без сопутствующих заболеваний [9]. Ожирение увеличивает риск прогрессирования COVID до тяжелой степени (OR 1,6), поступления в ОИТ (OR 1,75) и смерти (OR 1,2) [22].

Сопутствующие заболевания снижают толерантность к гипоксемической дыхательной недостаточности, которая является клиническим последствием воспалительного поражения легких. Ожирение является фактором риска развития ОРДС при COVID [19]. У пациентов с COVID активируется основной патологический процесс сопутствующего ожирения (например, адипозит) [23]. Хроническое воспаление, лежащее в основе ожирения, негативно влияет на иммунитет; у людей с ожирением заметно повышены уровни воспалительных цитокинов. Это вялотекущее воспаление может привести

к повышению резистентности к инсулину, что еще больше активирует провоспалительный каскад. Ожирение также связано с развитием дислипидемии, атеросклероза, диабета и АГ — факторов риска тяжелого прогрессирования COVID. Цитокиновый шторм, вызванный SARS-CoV-2, усугубляет уже существовавший субклинический воспалительный фенотип, связанный с ожирением, предрасполагая людей с ожирением к повышенному риску тяжелой формы COVID. Кроме того, ожирение может привести к астмоподобным симптомам, таким как одышка и гиперчувствительность дыхательных путей, усугубляющим COVID.

Жировая ткань экспрессирует ACE2 и, следовательно, представляет собой место проникновения вируса, секретирует провоспалительные цитокины и активирует макрофаги, способствуя цитокиновому шторму, ОРДС и полиорганной дисфункции. Хемокины макрофагов способствуют эндотелиальной дисфункции и протромботическому состоянию, а также образованию активных форм кислорода (АФК), которые вызывают дисфункцию органов [17].

Ожирение связано с дисфункцией жировой ткани, которая не только предрасполагает людей к метаболическим осложнениям, но и способствует вялотекущему системному воспалению, изменению состава иммунных клеток, нарушению иммунных функций и восприимчивости к инфекции. При ожирении увеличивается количество и воспалительная способность моноцитов, макрофагов, нейтрофилов и Т-клеток CD4, а также со снижением эффекторных функций эозинофилов, естественных киллеров, дендритных клеток, CD8 Т-клеток и В-клеток. В частности, провоспалительное состояние нейтрофилов и макрофагов у пациентов с ожирением способствует повышенной экспрессии цитокинов и продукции АФК [24]. Ожирение создает микросреду, вызывающую клинические признаки, наблюдаемые у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2. Ожирение связано с более высокими уровнями IL-6 и CRP в плазме и переходом макрофагов в провоспалительное (фенотип M1) состояние. Воспалительные признаки, характерные для ожирения, наблюдаются у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2: при COVID тоже повышены уровни IL-6 и CRP; тяжелая форма COVID характеризуется увеличением количества нейтрофилов и истощением лимфоцитов, а соотношение нейтрофилов и лимфоцитов положительно коррелирует с тяжестью заболевания [25];

у пациентов с COVID преобладают провоспалительные макрофаги M1 и нарушена поляризация макрофагов в фенотип M2 [26].

Цитокины, секретируемые жировой тканью (адипокины), выполняют в организме множество регуляторных функций: модулирование чувствительности к инсулину, артериального давления крови (АД), липидного обмена. В контексте вирусных инфекций наиболее актуально то, что адипокины влияют на количество, активность и функцию иммунных клеток. Анализ уровней циркулирующих адипокинов (адипонектина, лептина, резистина и галектина-3) у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, позволяет выявить диагностические и прогностические маркеры COVID. Имеющиеся данные указывают на то, что повышенные уровни циркулирующих галектина-3 и резистина, а также низкое соотношение адипонектин/лептин имеют диагностическое и прогностическое значение при COVID [27]. Наиболее изученный адипокин — адипонектин, вырабатываемый только адипоцитами, обладает инсулино-сенсibiliзирующей, кардио- и гепатопротекторной активностью. Примечательно, что уровни адипонектина в сыворотке снижены у людей с ожирением, что способствует развитию метаболических заболеваний, таких как резистентность к инсулину и неалкогольная жировая болезнь печени. Вирус SARS-CoV-2 может инфицировать адипоциты и макрофаги жировой ткани, вызывая ее дисфункцию. Он не только инициирует воспаление в обоих типах клеток, но и снижает экспрессию адипонектина [28]. Снижение экспрессии адипонектина, действующего как противовоспалительный фактор, еще больше усиливает воспаление. Эти результаты указывают на связь между выработкой адипокинов жировыми тканями и прогрессированием COVID у пациентов с ожирением [27].

Висцеральная жировая ткань, окружающая внутренние органы, не только отличается от подкожных жировых депо по локализации в организме, но и по клеточному составу, накоплению жира и способности секретировать адипокины. Эти наблюдения распространяются на связь конкретных областей жировой ткани с тяжестью заболевания COVID. Распределение брюшного жира, определяемое более высокой массой висцерального жира и сравнительно меньшей массой подкожной жировой ткани, увеличивает риск госпитализации в ОИТ по поводу COVID независимо от ИМТ. Коэффициент риска ОР тяжелого исхода COVID у госпитализированных пациентов с высоким и низким

содержанием висцеральной жировой ткани составил 1,97, что указывает на то, что высокий уровень висцеральной жировой ткани связан с более тяжелым заболеванием [27].

Диабет как сопутствующее заболевание у пациентов с COVID повышает риск развития серьезных осложнений и смерти в 3 раза [29]. Сравнение распространенности заболеваний у тяжелых (находящихся в ОИТ) и нетяжелых (не находящихся в ОИТ) пациентов показало, что на диабет приходится 12% случаев в ОИТ и 4% случаев вне ОИТ (OR 2) [30]. В исследовании, проведенном в Индии, 74% пациентов, умерших от COVID, имели одно или несколько сопутствующих заболеваний, при этом диабет был вторым по распространенности (34,5%) после АГ [31]. Риск смерти от COVID у пациентов с диабетом значительно выше (23,8% vs 6,8%), чем у пациентов без сопутствующих заболеваний. Масштабное исследование 40 691 059 инфицированных вирусом SARS-CoV-2 [32] подчеркнуло значимость диабета как фактора риска смерти (OR 2,4) пациентов с COVID.

В ретроспективном многоцентровом исследовании среди 7337 пациентов с COVID пациенты с диабетом (13%) имели более высокий уровень внутрибольничной летальности (81% vs 48%) по сравнению с пациентами без диабета [3]. Метаанализ 43 исследований влияния диабета на исход COVID позволил обнаружить, что диабет тяжелой степени увеличивает риск развития тяжелой формы COVID (OR 2,9), необходимости госпитализации в ОИТ (OR 1,6) и смерти (OR 1,9) [33]. Более высокая частота неблагоприятных исходов у людей с диабетом связана с уровнем контроля концентрации глюкозы в крови. Лица с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) 8,1% имели худшие лабораторные показатели и нуждались в более интенсивной терапии, чем лица с уровнем HbA1c 7,3% [3]. Провоспалительное состояние с неадекватной цитокиновой реакцией у пациентов с диабетом является причиной повышения степени тяжести COVID и риска осложнений. Больные диабетом имеют сниженный врожденный иммунитет и находятся в провоспалительном состоянии, уязвимы к ОРДС и прорывным инфекциям COVID [34]. Дополнительный цитокиновый шторм, вызванный вирусом SARS-CoV-2, приводит к ОРДС и быстрому ухудшению течения COVID. Протромботическое состояние у людей с диабетом еще больше усиливает чрезмерную активацию каскада коагуляции при COVID-19. Прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 на

β-клетки поджелудочной железы может привести к усилению инсулинорезистентности [3].

Из-за общих факторов риска диабет 2-го типа (СД2) часто сочетается с ожирением и ССЗ. Анализ данных национального реестра диабета в Швеции показал, что СД2 (n=385 021) является независимым фактором риска госпитализации и поступления в ОИТ пациентов с COVID [35]. Хотя это исследование не идентифицировало диабет 1-го типа (СД1) как независимый фактор риска, плохой гликемический контроль у пациентов с СД1 также ассоциирован с этими исходами. Гликемический контроль при СД2, оцениваемый по HbA1c, тесно связан с ожирением. В шведской когорте ИМТ был одним из самых сильных предикторов неблагоприятных исходов у пациентов с СД2 и COVID. В американской когорте пациентов с СД2 и COVID (n=39 616) плохой гликемический контроль ассоциирован с госпитализацией, поступлением в ОИТ и инвазивной ИВЛ или ЭКМО [36]. Исследователи 1280 медицинских центров США, Австралии, Канады, 14 стран Европы, Бразилии, Японии, Китая и Кореи установили, что причиной неблагоприятного исхода у пациентов с COVID и сопутствующим СД2 является тесно связанное с ним ожирение [37].

Наличие макрососудистых [38] или микрососудистых [39] осложнений диабета у пациентов, госпитализированных по поводу COVID, является независимым фактором повышения летальности на 53 и 50% соответственно. Поскольку микрососудистые осложнения диабета 2-го типа связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском, международная группа экспертов полагает, что повышенный риск ИМ и инсульта, а также смерти от всех причин у пациентов с диабетом, госпитализированных по поводу COVID, отчасти обусловлен микрососудистыми осложнениями [39].

Взаимосвязь между COVID и диабетом сложна и двунаправленна. С одной стороны, диабет считается одним из важнейших факторов риска тяжелого течения COVID. Этому риску способствуют факторы, которые часто присутствуют при диабете (пожилой возраст, провоспалительное и гиперкоагуляционное состояние, гипергликемия, ожирение, АГ, ССЗ, ХБП). С другой стороны, тяжелая форма COVID и ее лечение стероидами могут оказать специфическое негативное влияние на сам диабет, приводя к усилению гипергликемии, ведущему к эндотелиальной дис-

функции, образованию АФК и протромботическому состоянию, которое предрасполагает к венозной тромбоэмболии, микротромбозу и гипоперфузии тканей [17].

СОПУТСТВУЮЩИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) составляют 34% всех коморбидных расстройств. Наиболее частой коморбидной патологией была АГ (28%), болезни сердца встречались у 6% пациентов [40]. Сопутствующие заболевания сердца, включая СН, ИБС, ИМ и кардиомиопатии, являются установленными факторами риска тяжелого течения COVID. Подобно ожирению и диабету, у пациентов с COVID и сопутствующими ССЗ повышен уровень смертности, например, при ИБС (24% против 1%). В целом риск смерти у пациентов с COVID и сопутствующими ССЗ в 5 раз выше, чем у пациентов с COVID без ССЗ (OR 5). Пациентам с повреждением сердца чаще требовалась ИВЛ, чем пациентам без повреждения сердца. Уровень смертности также выше у пациентов с COVID и повреждением сердца, чем у пациентов без повреждения сердца (51% против 4,5%). Вирус SARS-CoV-2 в миокарде обнаружен более чем в половине случаев летального исхода COVID. Помимо присутствия вируса в кардиомиоцитах, повреждение миокарда может быть результатом воспалительной реакции на инфекцию SARS-CoV-2 и/или повреждения микрососудов, вызванного внутрисосудистым свертыванием крови и тромбозом [3].

Острые сердечные события были нередким явлением во время госпитализации по поводу COVID, особенно у пациентов с сопутствующим ССЗ, и связаны с тяжелыми исходами заболевания. Пациенты с одним или более острым сердечным событием имели больший риск госпитализации в ОИТ (OR 1,9) и внутрибольничной смерти (OR 1,7). Факторы риска варьируют в зависимости от наличия в анамнезе заболевания сердца. У 11,4% из 8460 пациентов с COVID во время госпитализации возник острый сердечный приступ (23% у пациентов с сопутствующим заболеванием сердца против 6% у пациентов без него) [41]. Инфекция SARS-CoV-2 в сочетании с сопутствующим заболеванием сердца может привести к худшему клиническому прогнозу и более высокому уровню летальности. Например, у пациентов с сопутствующим миокардитом летальность выше, чем

у пациентов без миокардита (24% против 19%) [42], а у пациентов с сопутствующей легочной эмболией летальность значительно выше, чем у пациентов с неокоронавирусом без сочетанной легочной эмболии (29% против 18%) [43].

Почти 3/4 пациентов, госпитализированных по поводу COVID с миокардитом, имели индекс коморбидности Эликсхаузера ≥ 3 . Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у этих пациентов были АГ, гиперлипидемия и застойная СН. Вероятность остановки сердца, развития кардиогенного шока и ОРДС, потребность в ИВЛ и внутрибольничная летальность у пациентов, госпитализированных по поводу COVID с миокардитом, значительно выше, чем без миокардита (30% против 17,5%) [44].

Пациенты были классифицированы как имеющие сопутствующее заболевание сердца, если в анамнезе у них были острый ИМ, фибрилляция предсердий, ИБС, застойная СН, легочная гипертензия или пороки клапанов. Наиболее частыми сердечно-сосудистыми событиями были острая ИБС (5,5%) и острая СН (5,4%); обе патологии значительно чаще встречались у пациентов с сопутствующим ССЗ, чем у пациентов без него. По данным многофакторного анализа, риск возникновения острой СН во время госпитализации, связанной с COVID, значительно выше у пациентов с анамнезом застойной СН (OR 13,5), фибрилляции предсердий (OR 1,6) или АГ (OR 1,3). ИБС в анамнезе парадоксальным образом ассоциирована с более низким риском острой СН во время госпитализации, связанной с COVID (OR 0,7). По данным многофакторного анализа, риск развития острой ИБС во время госпитализации по поводу COVID значительно выше у пациентов, имевших в анамнезе ХБП, заболевание клапанов или АГ. Мерцательная аритмия в анамнезе связана с повышенным риском острой СН во время госпитализации по поводу COVID. Все эти результаты имеют значение для клинической практики. У пациентов, перенесших острый сердечный приступ во время госпитализации, почти вдвое увеличен риск тяжелых исходов. Авторы не считают возможным приписать эти тяжелые исходы заболевания острому сердечному приступу; однако ассоциация между острыми сердечными событиями и госпитализацией в ОИТ указывает на необходимость предупредительной госпитализации пациентов из группы высокого риска для мониторинга состояния на случай возникнове-

ния острого сердечного события. Пациенты с хроническим заболеванием сердца должны получать рекомендованное лечение COVID на основе тщательной оценки потенциальных преимуществ, рисков и побочных эффектов любого терапевтического вмешательства, чтобы предотвратить прогрессирование легкой или умеренной формы COVID в тяжелое заболевание [41, 45].

Артериальная гипертензия (АГ) является фактором повышенного риска респираторных инфекций и сильным индикатором тяжести течения COVID. У большинства пациентов с тяжелым течением COVID быстро повышаются уровни цитокинов IL-1, IL-6, IL-17 и TNF- α в крови, что приводит к цитокиновому шторму и способствует повреждению органов и сосудистой дисфункции. В воспалительной среде у пациентов с АГ наблюдаются более высокие уровни циркулирующих моноцитов, макрофагов, CD8+Т-клеток и CD4+Т-клеток. Уровни IgG, IgM и IgA, а также количество SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток CD4+и Т-клеток CD8+, продуцирующих IFN, снижены в летальных случаях, что указывает на решающее значение Т-клеток для клинических исходов у пациентов с COVID и сопутствующей АГ [45].

АГ может быть основным сопутствующим заболеванием и фактором риска более тяжелых клинических исходов COVID [4]. Распространенность АГ у лиц, инфицированных SARS-CoV-2, составляет 26%. Уровень смертности пациентов с АГ и COVID (25% против 15%), доля тяжелых пациентов (64% против 42%), доля пациентов, переведенных в ОИТ (24% против 12%), превышает таковые у пациентов без АГ. Поправка на возраст, пол, наличие ССЗ, диабета или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) не повлияла на ассоциацию АГ с неблагоприятным исходом (OR 2,7). Иммуновоспалительные реакции при АГ в основном регулируются IL-6, медиатором цитокинового шторма, который тесно связан с клиническими исходами COVID [3]. Опубликовано описание случая острого ИМ, развившегося во время лечения COVID из-за обширного тромба в левой передней нисходящей артерии у пациентки с АГ, гиперлипидемией и диабетом, госпитализированной с COVID-ассоциированной пневмонией, стенокардиальной болью и одышкой [46].

В исследовании, выполненном в Китае (1590 пациентов), летальность была значительно выше у пациентов с АГ (19,7% против 5,9%), чем у пациентов без сопутствующих за-

болеваний [47]. В исследовании, проведенном в Индии, 74% пациентов, умерших от COVID, имели одно или несколько сопутствующих заболеваний, наиболее распространенным из них была АГ (43%) [31]. Масштабное исследование [32] подчеркнуло значимость сопутствующей АГ (OR 2,3) как фактора риска смерти у пациентов с COVID. G. Lippi и соавт. [48] продемонстрировали увеличение риска смерти в 2,5 раза у пациентов с АГ, преимущественно в гериатрической возрастной группе. Возможно, в части случаев это связано с тем, что пациентам с АГ назначают такие препараты, как ингибиторы ACE2 и блокаторы рецепторов ангиотензина, которые приводят к гиперэкспрессии ACE2 и увеличивают частоту фатальных исходов COVID [49].

Сосудистый эндотелий, сердце и легкие экспрессируют ACE2, что обеспечивает механизм мультиорганной дисфункции при COVID. Присутствие рецепторов ACE2 на клетках миокарда способствует высокому риску заражения SARS-CoV-2 у людей с уже существующими ССЗ. Белок ACE2, универсальный фермент с множеством биологических субстратов, известен своей ролью в развитии АГ. Путем негативной регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ACE2 регулирует АД. Влияние РААС на ремоделирование сердца и вазоконстрикцию играет значительную роль в регуляции АД. ACE2 трансформирует ангиотензин II (AngII) — основной физиологически активный эффекторный пептид РААС — в Ang(1-7), который снижает АД и уменьшает воспаление. Баланс между двумя основными путями РААС — ACE2/Ang-(1-7) и ACE/AngII — играет решающую роль в сердечно-сосудистых и почечных заболеваниях, а также в возникновении, прогрессировании и ремиссии АГ. Пациенты с АГ, инфицированные SARS-CoV-2, имеют в 2,3 и 3,5 раза более высокий риск тяжелого течения и смерти от COVID по сравнению со случаями COVID без АГ. Связывание вируса SARS-CoV-2 с ACE2 может снизить физиологическую функцию ACE2 и вызвать немедленные неблагоприятные последствия АГ, включая полиорганную дисфункцию. АГ независимо повышает тяжесть заболевания и риск неблагоприятного исхода инфекции SARS-CoV-2 [4].

Сердечная недостаточность (СН) является одним из наиболее важных сопутствующих заболеваний, вызывающих осложнения у пациентов с COVID и существенно влияющих на прогноз, важным фактором риска тяжелого клинического течения с общим уровнем ле-

тальности COVID до 40% и может развиваться как осложнение острой инфекции SARS-CoV-2 [45, 50, 51]. РААС играет существенную роль в патогенезе не только АГ, но и других ССЗ. Уровень ACE2 повышен в тканях сердца при СН и в атеросклеротических артериях. Повышенная активность ACE2 при СН может быть вызвана выбросом мембраносвязанного ACE2 [4].

У 6,6% (422 из 6439) госпитализированных пациентов с COVID в анамнезе была СН. По сравнению с пациентами без анамнестической СН пациенты с СН в анамнезе чаще имели другие сопутствующие заболевания (АГ 90,5% против 31%, ожирение 40% против 27%, диабет 64% против 20%, дислипидемия 54% против 15%, ИБС 56% против 11%, инсульт 27% против 4%, мерцательная аритмия 40% против 5%, ХБП 42% против 4%, ХОБЛ 22% против 4%, астма 14% против 5%, ночное апноэ 13,5% против 2%), а также наибольшее число ССО и наиболее высокую летальность в острой и пост-острой фазах инфекции [52].

МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ФАЗЫ COVID

Экспрессия клеточного рецептора ACE2 значительно повышена у пациентов с заболеваниями сердца (например, СН, дилатационной и гипертрофической кардиомиопатией и миокардитом, не связанным с COVID) по сравнению со здоровыми людьми. Следовательно, прямое инфицирование кардиомиоцитов вирусом SARS-CoV-2 делает пациентов с сопутствующими ССЗ более уязвимыми и склонными к повреждению и сократительной дисфункции миокарда и развитию СН во время госпитализации [53].

Хронические заболевания имеют некоторые общие черты с инфекционными заболеваниями, такие как провоспалительное состояние и ослабление врожденного иммунного ответа. Воспалительные состояния увеличивают тяжесть заболевания и риск осложнений у пациентов с COVID. Гипервоспалительное состояние дыхательных путей препятствует выведению вируса SARS-CoV-2. Метаболические нарушения способствуют снижению иммунной функции и развитию осложнений из-за лимфопении и нарушения функции макрофагов и лимфоцитов. Например, синергетический эффект воспаления вследствие АГ и COVID может усугубить это воздействие на сердце и привести к кардиомиопатии [5].

В исследовании J. Mehta и соавт. [54] сопутствующие заболевания были у 47% пациентов с COVID. Наиболее частой сопутствующей патологией у пациентов была АГ (31%), за которой следовал диабет (22%). У 21,5% пациентов были другие сопутствующие заболевания, в том числе ИБС, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), хронические заболевания легких, почек и печени, астма и др. Этих пациентов сравнивали с пациентами без сопутствующих заболеваний (53%). Маркеры воспаления — сывороточные уровни С-реактивного белка, ферритина, D-димера и лактатдегидрогеназы, повышены у всех пациентов с COVID, особенно у пациентов с сопутствующими заболеваниями. Уровня значимости достигли различия по биомаркерам тромбовоспаления — уровни ферритина и ЛДГ были повышены у пациентов с COVID и сопутствующими заболеваниями по сравнению с пациентами с COVID без сопутствующих заболеваний [54]. Эти результаты подтверждают данные других авторов о том, что системное воспаление и повреждение тканей, определяемые по уровням СРБ, ферритина, D-димера и ЛДГ, ухудшают состояние пациентов с COVID, страдающих такими сопутствующими заболеваниями, как АГ и диабет [55, 56].

Исследование молекулярных механизмов ишемической кардиомиопатии и COVID идентифицировало 81 дифференциально экспрессируемый ген, общий для ишемической кардиомиопатии и COVID. В регуляторной сети факторов транскрипции и микроРНК три гена — *HSP90AA1* (heat shock protein 90 alpha family class A member 1), *HSPA9* (heat shock proteins A member 9) и *SRSF1* (serine/arginine-rich splicing factor 1) — идентифицированы как гены-хабы совместного патогенеза ишемической кардиомиопатии и COVID, активность которых вместе регулируют микроРНК-16-5p и транскрипционный фактор KLF9 (Krüppel-like factor 9) [57]. Эти три гена продемонстрировали высокую диагностическую эффективность в четырех независимых наборах данных. Гены *HSP90AA1*, *HSPA9* и *SRSF1* являются ключевыми генами патогенеза сопутствующих ССЗ и потенциальными биомаркерами коморбидности COVID и ишемической кардиомиопатии [5].

ЗАВИСИМОСТЬ ВЛИЯНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОТ ФАЗЫ COVID

Коморбидность и мультиморбидность (наличие двух или более сопутствующих забо-

леваний) сами по себе являются серьезной, растущей проблемой общественного здравоохранения. Известно, что 1,7 миллиарда человек во всем мире (22% населения) имеют по меньшей мере одно сопутствующее заболевание, которое ассоциировано с повышенным риском развития тяжелой формы COVID [58]. Некоторые сопутствующие заболевания усугубляют иммуноопосредованное повреждение легких, снижая клиренс вируса или усугубляя воспаление, тогда как другие ухудшают функцию легких на исходном уровне, предрасполагая к дыхательной недостаточности на уровне повреждения легких. Несколько различных патологических механизмов, которые активны не у каждого пациента, определяют влияние на здоровье в различных фазах COVID — начальной фазе репликации вируса, воспалительного поражения легких и последствий острой фазы. Специфические сопутствующие заболевания и общая мультиморбидность могут либо усугубить эти патологические процессы, либо снизить толерантность пациента к повреждению органов. Факторы риска указывают на механизмы формирования указанных расстройств [23].

СТАДИИ ПАТОГЕНЕЗА COVID

1. Фаза острого вирусного заболевания

Сопутствующие заболевания влияют либо на устойчивость к вирусной инфекции, либо на переносимость ее последствий. Значимая связь широкого спектра сопутствующих заболеваний с госпитализацией и смертью пациентов с COVID и тем, что мультиморбидность является существенным фактором риска тяжелого течения COVID, позволяет предположить, что влияние сопутствующих заболеваний не является специфичным для COVID. При этом величина эффекта превышает влияние возраста [59]. Это обосновывает вывод, что основное влияние большинства сопутствующих заболеваний в фазе острого вирусного заболевания является следствием снижения физиологического резерва [23].

2. Фаза выздоровления и пост-острые последствия COVID

Характерной особенностью фазы пост-COVID последствий является неразрешающееся воспаление. Выздоровевшие от COVID с сопутствующими заболеваниями более склонны к развитию пост-COVID состояния (post-acute sequelae of COVID, PASC) и имеют более чем вдвое больший риск экстренной повторной госпитализации по сравнению с

реконвалесцентами без сопутствующих заболеваний. Распространенность PASC варьирует в диапазоне 2,8–5,5% у людей с ранее существовавшими заболеваниями по сравнению с 1,8% у людей без хронических заболеваний [60].

МУЛЬТИМОРБИДНОСТЬ

Треть взрослого населения во всем мире страдает двумя или более хроническими заболеваниями, а среди людей в возрасте 65 лет и старше это количество увеличивается до более чем двух третей. В международном исследовании госпитализированных пациентов с COVID (n=4684) общая смертность пациентов с мультиморбидностью (58%) более чем вдвое (37% против 17%) превышала смертность пациентов без мультиморбидности (42%) [61].

Среди госпитализированных с инфекцией SARS-CoV-2 участников Британского биобанка 25% имели мультиморбидность. Наиболее распространенной была комбинация инсульта и АГ, а с самым высоким риском тяжелого течения COVID ассоциируется комбинация ХБП и диабета (OR 4,9) [62]. Кластеры кардиометаболических состояний, таких как ожирение, диабет и хронические заболевания сердца, ассоциированы как с тяжестью COVID, так и с развитием ССО. Анализ 65 624 госпитализированных с COVID пациентов показал, что исходные кардиометаболические состояния независимо ассоциированы с увеличением вероятности внутрибольничных осложнений и что кардиометаболическая мультиморбидность увеличивает риск сердечно-сосудистых/почечных осложнений: два кардиометаболических состояния вдвое, а три и более — втрое по сравнению с отсутствием кардиометаболических заболеваний [63]. Риск госпитализации или смерти от COVID зависит от характера мультиморбидности: единственным из 6 паттернов мультиморбидности у мужчин 65–79 лет, связанным с повышенным риском, оказался кардиометаболический паттерн (OR 1,8), включающий в себя ожирение, АГ, дислипидемию и диабет [64]. Эти данные свидетельствуют о наличии механизмов хронического воспаления низкой степени выраженности, общих для сопутствующих заболеваний, объединенных в кластер.

Мультиморбидность осложняет клиническое ведение пациентов и может увеличить риск вреда, причиняемого клиническими вмешательствами. Это означает, что клинические

рекомендации по лечению COVID требуют тонкой интерпретации и адаптации к индивидуальным особенностям пациента, необходим индивидуальный и тщательный баланс пользы и потенциального вреда лечения, особенно при рассмотрении вопроса о начале инвазивного лечения [23].

КОМОРБИДНОСТЬ И РИСК ПРОРЫВНОЙ ИНФЕКЦИИ

Ретроспективное исследование 110 380 пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, установило, что сочетания сопутствующих заболеваний присутствовали у 11 800 (10,7%) пациентов. Сочетание АГ с анемией, хроническими заболеваниями печени, ХБП, дефицитом витамина D или ожирением подвергает пациентов дополнительному риску прорывной инфекции. Пациенты с сердечной аритмией в дополнение к диабету имели значительно более высокий риск прорывной инфекции, чем пациенты только с диабетом. Максимальному риску подвержены пациенты с АГ и ХБП терминальной стадии [65].

В исследовании факторов тяжелого течения прорывной инфекции SARS-CoV-2 на основании данных о медицинских обращениях за период 24 месяца до вакцинации оценивали индекс коморбидности Чарлсона (Charlson Comorbidity Index, CCI), который учитывает число и тяжесть сопутствующих заболеваний и имеет хорошую прогностическую достоверность в отношении летальности пациентов с COVID [66]. Ревакцинацию получили 47% участников исследования. В большинстве случаев умершие во время госпитализации (15%) имели два хронических заболевания и более (46% против 18%). Более высокий балл CCI связан с более высоким риском тяжелой прорывной инфекции. После поправки на демографические и другие показатели среди сопутствующих заболеваний наиболее выраженное влияние на риск госпитализации при прорывной инфекции оказали заболевания почек, а также цереброваскулярные заболевания, диабет, болезни сердца и рак. Связь между АГ и риском госпитализации из-за COVID у вакцинированных лиц не обнаружена. Однако люди с ИБС или структурной болезнью сердца подвергались риску госпитализации из-за прорывного COVID, вполне предсказуемому, если принять во внимание разрушительное действие респираторных вирусов на эндотелий мелких интрамиокардиальных и коронарных сосудов сердца. Этот процесс, индуцируемый реакцией системы

врожденного иммунитета на репликацию вируса, играет важную роль в патогенезе инфекционного поражения сердца, формировании микротромбозов и коронарного вазоспазма у инфицированных организмов [40].

ОСЛОЖНЕНИЯ COVID У ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

С начала пандемии накапливаются доказательства того, что инфекция SARS-CoV-2 часто сопровождается сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как повреждение миокарда, определяемое повышенным уровнем тропонина I (TnI), миокардит, острый ИМ, СН и аритмии [14]. У 10–12% пациентов, госпитализированных по поводу COVID, имеет место повышение уровней сердечных тропонинов, NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) и миоглобина, причем у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции выявлены более высокие уровни NT-proBNP и миоглобина, чем у пациентов с более легким течением. У умерших пациентов наблюдался пиковый уровень сердечного тропонина I за неделю до смерти. Риск развития острого ИМ при COVID увеличивается повреждением атеросклеротических бляшек [67]. Распространенная форма сердечной дисфункции при COVID — фибрилляция предсердий, развитию которой могли способствовать сопутствующие диабет, ИБС, застойная СН, ХБП [11].

Частота повреждения миокарда у пациентов с COVID повышается с увеличением тяжести заболевания и несет значимую прогностическую информацию. До 66% госпитализированных пациентов имели повышенный уровень тропонина. Анамнестические АГ (OR 1,8) и ХБП (OR 9) независимо предсказывают повреждение миокарда. Биохимические признаки повреждения миокарда ассоциированы с повышенным риском развития аритмии, ОРДС, потребностью в ИВЛ и летальностью у госпитализированных пациентов. Пациентам с пиковым уровнем тропонина чаще требовалась неинвазивная (OR 2,4; $p=0,007$) или инвазивная ИВЛ (OR 6,8, $p<0,001$). Пиковые уровни тропонина независимо связаны с острым повреждением почек (OR 7, $p<0,001$), венозной тромбоэмболией (OR 12; $p<0,001$), фибрилляцией предсердий (OR 10,7; $p=0,026$) и смертью во время госпитализации (OR 2,4; $p=0,003$) [68]. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) обнаруживается при аутопсии у 58% и ТЭЛА у 33% умерших

пациентов с COVID. ИБС была наиболее распространенным сопутствующим заболеванием у этих пациентов (50%) [69].

Уже в 2020 г. было замечено, что частота нарушений сознания и инсульта достоверно выше у пациентов с более тяжелым течением COVID. В небольшой серии пациентов с COVID, госпитализированных в больницы штата Вашингтон (США), инсульт наблюдался у 8%. У 58% из них в анамнезе отмечен диабет [70].

Тяжелое течение заболевания чаще наблюдается у пожилых пациентов, у которых имеются сопутствующие заболевания, повышающие риск инсульта, такие как диабет, гиперлипидемия, синдром гиперкоагуляции, ТГВ. Среди 42 688 пациентов с COVID зарегистрированы 187 случаев инсультов. Острые ишемические инсульты (ОИИ) у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 встречаются нечасто и обычно возникают при наличии других факторов риска, особенно сопутствующих патологий. С повышенным риском ОИИ ассоциированы диабет (72% с COVID против 29,5% без COVID), АГ (67% с COVID против 29,5% без COVID), гиперлипидемия (11% с COVID против 1,5% без COVID), ИБС (9% против 5% без COVID) и ТГВ (3,7% против 5% без COVID) [71].

Метаанализ 145 сообщений установил, что среди 108 571 пациента с COVID острые ССО возникли у 1,4%. Наиболее частым проявлением был ОИИ (87,4%); реже встречался геморрагический инсульт (11,6%). Пациенты с COVID, у которых развились острые ССО, чаще имели в анамнезе АГ (62%, OR 7,35), диабет (37%, OR 5,6) и ИБС (16%, OR 3,1). Пациентов с инсультом, развившимся во время острой фазы COVID, характеризует более высокая частота окклюзии крупных сосудов (80%, OR 2,7) и более высокая внутрибольничная летальность (33%, OR 5,2) по сравнению с теми, кто перенес инсульт без инфекции. Пациенты с COVID, осложнившимся ОИИ, как правило, старше по возрасту и чаще имеют в анамнезе АГ, ИБС, ТГВ, гиперлипидемию и диабет [72].

COVID может привести к острому повреждению миокарда, выявляемому по увеличению концентрации сердечного тропонина, особенно у пациентов с ССЗ или факторами сердечно-сосудистого риска. Повышенный уровень сердечного тропонина связан с худшим прогнозом. В британском многоцентровом исследовании COVID-HEART по изучению природы и степени повреждения миокарда у

пациентов, госпитализированных с COVID, проведено сравнение группы пациентов с COVID и повышенным уровнем сердечного тропонина (основная исследуемая группа COVID+/тропонин+) с двумя проспективными контрольными группами (пациенты с COVID и нормальным уровнем тропонина [COVID+/тропонин–] и пациенты без COVID и повышенным уровнем тропонина [COVID–/коморбидность+]), соответствующие по возрасту и сопутствующим заболеваниям [73]. В исследовании приняли участие 25 центров магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца Великобритании. В исследуемую популяцию вошли 7273 (15%) пациента из 49 025 с признаками повреждения миокарда, определяемыми по повышению уровня сердечного тропонина, госпитализированных с диагнозом COVID. Часто встречающиеся сопутствующие заболевания включали АГ (47%), ожирение (43%) и диабет (25%). Причинами повышенного уровня сердечного тропонина были ИМ, СН, кардиомиопатия, миокардит, неишемическое поражение сердца вследствие сепсиса или почечной недостаточности, во многих случаях диагноз не был установлен. Частота аномалий со стороны сердца, определяемых как повреждение левого или правого желудочка, рубцы или заболевание перикарда, была в 2 раза выше в основной группе (61%), чем в контрольных группах (36% [COVID+/тропонин–] и 31% [COVID–/коморбидность+]). В большем количестве случаев, чем в контрольных группах, наблюдалась желудочковая недостаточность (17% против 3% и 7%) или рубец (42% против 7% и 23%). Характер повреждения миокарда был разным: у пациентов с большей вероятностью, чем в контрольных группах, был ИМ (13% против 2% и 7%; $p < 0,01$) или микроИМ (9% против 0% и 1%). По данным МРТ, распространенность вероятного недавнего миокардита составила 6,7% (23 и 342) в случаях по сравнению с 1,7% (2 и 113) в контрольной группе без COVID ($p = 0,045$). Рубец на миокарде (но не уровень тропонина) был независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (OR 2,25). По сравнению с пациентами контрольных групп пациенты COVID+/тропонин+ имеют больше желудочковых нарушений и рубцов миокарда в раннем периоде выздоровления. МРТ сердца выявила у этих пациентов картину микроИМ, свидетельствующую о его тромботической природе. Протромботическое состояние развивается во время воспалительной фазы инфекции. В группе COVID+/тропонин+ при

визуализации выявлен рубец в 42% случаев, что в 6 раз выше, чем в контрольной группе с COVID (7%) и вдвое больше, чем в контрольной группе без COVID (23%). Наличие рубца на миокарде у них независимо связано с наличием ССО через 12 месяцев. В целом результаты МРТ-картирования переориентируют внимание с миокардита на тромбоз (ИМ и микроИМ как его последствия). У пациентов COVID+/тропонин+ наблюдалась более высокая частота ИМ (13% против 2%) и микроИМ (9% против 1%), чем в объединенной контрольной группе. В случаях с ИМ и микроИМ уровни сердечных тропонинов были выше, чем в случаях без ИМ и микроИМ [73].

У выздоравливающих пациентов с COVID, у которых во время госпитализации было острое повреждение миокарда, было больше желудочковых нарушений и рубцов на миокарде, чем у пациентов с COVID без повышения концентраций сердечного тропонина и у пациентов из контрольной группы без COVID, сопоставимых по сопутствующим ССЗ. Избыточный рубец обычно имел место при инфаркте миокарда или микроИМ, при этом воспаление миокарда наблюдалось реже. Эти результаты позволяют предположить, что макро- и микроангиопатический тромбоз может быть ключевым патологическим процессом повреждения миокарда у выживших после COVID. Это проспективное исследование типа «случай–контроль» позволило дифференцировать последствия инфекции COVID от предсуществовавших рубцов и поражений миокарда, связанных с сопутствующими ССЗ, и установить высокую распространенность сопутствующих ССЗ. Установлено также, что у пациентов с COVID и повреждением миокарда вероятность возникновения ССО в 2 раза выше, чем у пациентов из обеих контрольных групп. Возможно, клиницисты недооценивают ранее существовавший рубец у мультиморбидных пациентов и, следовательно, ошибочно относят его к интеркуррентному эпизоду COVID (систематическая ошибка при установлении случая) [73].

АГ и ССЗ увеличивают количество госпитализаций в ОИТ. Распространенность АГ и ССЗ, существовавших у пациентов с COVID до заражения, составила 17 и 16% соответственно, причем у пациентов ОИТ АГ и ССЗ встречаются в 2 и 3 раза (острого повреждения сердца — в 13 раз) чаще, чем у пациентов, не нуждающихся в интенсивной терапии. Сравнение распространенности заболеваний у тяжелых (находящихся в ОИТ) и нетяжелых (не находящихся в ОИТ) пациентов показало,

что на АГ приходится 29% случаев в ОИТ и 14% случаев вне ОИТ (OR 2, $p < 0,00001$); на ССЗ — 17% случаев в ОИТ и 6% случаев вне ОИТ (OR 3, $p < 0,00001$). У пациентов с сопутствующими АГ, ССЗ или диабетом после заражения вирусом SARS-CoV-2 чаще развиваются тяжелые формы COVID. Учет распространенности ССО по острому повреждению миокарда сделал разницу между пациентами ОИТ и пациентами, не находящимися в ОИТ, более резкой (OR 13,5; $p = 0,0001$). Еще одним важным открытием является вред, который вирус нанес сердцу. По меньшей мере 8% пациентов с COVID перенесли острое повреждение сердца (частота повреждений миокарда в 13 раз выше у пациентов в ОИТ, чем у пациентов, не находящихся в ОИТ). Если рассматривать креатинкиназу как биомаркер сердечного повреждения, то эта доля составляет 11,5%. Пациенты с COVID и сопутствующей нестабильной стенокардией или ИМ с подъемом сегмента *ST* в анамнезе имеют низкий сердечный резерв, низкую толерантность к тяжелой пневмонии и с большей вероятностью развивают СН [30].

Систематический обзор 16 исследований с участием 3994 пациентов установил, что наличие АГ (OR 3) и ССЗ (OR 5) у пациентов с COVID-19 значимо ассоциировано с серьезными осложнениями. Общая распространенность сопутствующих ССЗ у пациентов с COVID составила 7%. Сопутствующие ССЗ в 4,5 раза повышают риск развития серьезных осложнений и смерти [29].

Исследование, проведенное в Швейцарии, подтвердило, что госпитализированные пациенты с COVID, имеющие в анамнезе ССЗ (33%), больше подвержены риску ССО. У 47% этих пациентов в анамнезе была АГ, у 27% — ожирение, у 24% — дислипидемия, у 20% — диабет (преимущественно СД2), у 11% — острый коронарный синдром или ИМ (с подъемом или без подъема *ST*), у 12% — аритмия (в основном фибрилляция предсердий), у 9% — инсульт или транзиторная ишемическая атака, у 7% — СН и у 5% — заболевания периферических артерий. Другими наиболее значимыми сопутствующими заболеваниями были умеренная или тяжелая ХПБ (11%), обструктивное апноэ во сне (8%), астма (7%), ХОБЛ (6%), недостаточность питания (6%). Частота тяжелых ССО (включая СН, тяжелую аритмию, ИМ с подъемом или без подъема *ST* и смерть от ССЗ) была выше у пациентов с сопутствующими ССЗ, чем без них (51% против 15%, OR 6,0, $p < 0,001$) [74].

Более высокая летальность COVID с сопутствующими АГ и ССЗ отчасти объясняется отсутствием полного понимания того, как коморбидные заболевания и COVID взаимодействуют на молекулярном уровне, которое позволило бы применять адаптированные методы лечения. D. Barh и соавт. [75] использовали наборы данных мультиомики и биоинформатический подход для выявления перекрестных взаимодействий между COVID и ССЗ. Авторы обнаружили общие с COVID молекулярные пути развития и ключевые гены-хабы для каждого коморбидного состояния, которые могут быть терапевтическими мишенями у пациентов с COVID и сопутствующими заболеваниями. На основании этих открытий они предложили перепрофилировать ряд существующих одобренных препаратов (например, дигоксин, церитиниб, иделалисиб, фелбамат для пациентов с COVID и диабетом). Не удалось найти общие мишени для сложных коморбидных состояний, таких как диабет+АГ, диабет+ССЗ+рак, диабет+ХБП+рак, ССЗ+рак, ХБП+рак и диабет+АГ+ССЗ+ХБП+рак.

Y.A. Makarova и соавт. [51] описали взаимодействие атеросклероза и COVID. Рассмотрены особенности коморбидного патогенеза на различных уровнях (сосудистом, клеточном и молекулярном), в частности двунаправленное влияние этих состояний: наличие ССЗ влияет на восприимчивость к вирусной инфекции, а коронавирус SARS-CoV-2, в свою очередь, оказывает негативное воздействие на эндотелий и кардиомиоциты, вызывая секрецию провоспалительных цитокинов и тем самым усугубляя развитие атеросклероза. Патогенез коморбидности определяется влиянием вируса на различные звенья атерогенеза: генерацию окисленных форм липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), индукцию цитокинового шторма, повреждение эндотелиального гликокаликса и митохондрий, трансформацию стабильной бляшки в нестабильную. Воздействие SARS-CoV-2 на крупные сосуды, такие как аорта, является более сложным, чем считалось ранее, учитывая его влияние на *vasa vasorum*. Кратко обобщена современная информация о взаимном влиянии лекарственных средств, применяемых при лечении атеросклероза, и острого заболевания COVID [51].

До 25% случаев COVID сопровождаются развитием ССО, преимущественно у пожилых людей с клиническими проявлениями уже имеющегося атеросклероза. Сердечно-сосудистые последствия COVID наиболее опасны для тех, у кого на почве ранее существовавшего атеро-

склероза уже имеются хронические поражения коронарных/церебральных артерий и сниженные перфузионные резервы миокарда и других жизненно важных органов. Провоспалительное и тромбофилическое состояние является неотъемлемой особенностью атеросклероза, повышающей риск прогрессирования COVID в тяжелую форму, поскольку лежащая в его основе эндотелиальная дисфункция представляет собой deregulированную иммунологическую среду, в которой SARS-CoV-2 вызывает цитокиновый шторм. Системный гипервоспалительный ответ при COVID благоприятствует атерогенезу и ускоряет образование атеросклеротической бляшки. За относительно короткое время достигнут значительный прогресс в понимании сложного, взаимно усиливающего патогенеза ССО COVID. Выявленные основные патогенетические механизмы представляют собой терапевтические мишени для защиты сердечно-сосудистой системы от долгосрочных последствий повреждающего воздействия COVID [51].

Сердечно-сосудистые осложнения возникли у 18% (300 и 1645) пациентов, госпитализированных с COVID-ассоциированной внебольничной пневмонией в больницы Луисвилла (США). Летальность в этой группе составила 45% против 13% у пациентов без ССО. Основной причиной смерти стали ССО, развившиеся у пациентов с застойной СН (OR 1,6), ИБС (OR, 1,3) и фибрилляцией предсердий (OR 1,4), которые уже имелись до заражения вирусом SARS-CoV-2 [8]. Авторы пришли к заключению, что госпитализированные пациенты с SARS-CoV-2-ассоциированной пневмонией и сопутствующими заболеваниями подвергаются повышенному риску ССО.

В многоцентровом обсервационном исследовании в анамнезе у 290 из 937 госпитализированных пациентов с COVID-ассоциированным ОРДС были заболевания сердца, наиболее распространенной среди них была ИБС (15,4%). Это исследование показало, что тяжесть COVID и риск развития ССО связаны с сопутствующими ССЗ [76].

ОСЛОЖНЕНИЯ COVID У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Анализ данных реестра ССЗ Американской ассоциации кардиологов «АНА COVID» продемонстрировал более высокую степень тяжести COVID и внутрибольничную летальность онкологических пациентов с анамнестической СН, особенно у пациентов со сниженной фракцией выброса, чем у пациентов без СН (32% против 17%) [77].

Результаты ретроспективного многоцентрового исследования продемонстрировали, что степень тяжести COVID у онкологических пациентов коррелирует с коморбидными ССЗ (особенно СН) и факторами сердечно-сосудистого риска (ФССР), а также с АГ и диабетом. Онкологические пациенты с коморбидными ССЗ/ФССР имели более высокую степень тяжести COVID и летальность (35% против 17%), чем пациенты без ССЗ/ФССР. Осложнения COVID также чаще развиваются у пациентов с этими коморбидными заболеваниями, включая ВТЭ, ИМ, фибрилляцию предсердий, фибрилляцию желудочков, кардиомиопатию, симптоматическую СН и острые нарушения мозгового кровообращения, чем у пациентов без ССЗ/ФССР. Частота госпитализаций и потребность в дополнительном кислороде, интенсивной терапии, ИВЛ и вазопрессорах выше у онкологических пациентов с коморбидными ССЗ/ФССР по сравнению с пациентами без ССЗ/ФССР в течение периода наблюдения до 180 дней после излечения от острого COVID [78].

ПОСТ-COVID СИНДРОМ

Со временем выяснилось, что COVID вызывает не только респираторные симптомы, но и долгосрочные осложнения в других системах органов. К ним относится и сердечно-сосудистая система [67]. Риск ССО, вызванных инфекцией SARS-CoV-2, значительно увеличивается в течение первых шести месяцев после заражения. Учитывая связь COVID с тяжелым сердечно-сосудистым поражением во время острой фазы инфекции и связанный с этим повышенный риск смерти, многие пациенты с COVID могут испытывать широкий спектр послеинфекционных ССО: от отсутствия клинических признаков заболевания сердца или бессимптомной сердечной аритмии до симптоматического заболевания сердца. У небольшого процента пациентов в пост-остром периоде COVID наблюдаются симптомы, которые могут указывать на заболевание сердца, включая сердцебиение и боль в груди у 20% через 60 дней и у 5% через 6 месяцев. У выздоровевших от COVID часто выявляются отклонения на ЭКГ, включая подъем или депрессию сегмента ST, депрессию/инверсию зубца T и зубца Q, а также отклонения результатов лабораторных тестов, включая повышение уровней сердечного тропонина, NT-proBNP и D-димера. Повышенные уровни тропони-

на, NT-proBNP и D-димера связаны с более тяжелыми клиническими исходами и более высокими показателями летальности. Через 30 дней после выписки выжившие после COVID имеют повышенный риск развития миокардита (OR 5,4), острой ИБС (OR 2), ИМ (OR 2), ишемической кардиомиопатии (OR 3) и стенокардии (OR 3) [52].

Среди выздоровевших от COVID пациентов более 10% были повторно госпитализированы. Большинство случаев повторной госпитализации и смерти происходят в течение 30 дней после выписки. Смертность от всех причин в течение 30 дней, 90 дней и одного года после выписки составила 7,9, 7,6 и 7,5% соответственно [79]. Наиболее распространенной причиной повторной госпитализации по поводу ССО была острая СН (8,5%), за которой следовал острый ИМ (5,2%). Венозные тромбозы (ВТЭ) и инсульт во время 30-дневной повторной госпитализации встречались с частотой 4,6 и 3,6% соответственно. Повторные госпитализации, связанные с ССЗ, ассоциированы с более высокой летальностью по сравнению с повторными госпитализациями по причинам, не связанным с ССЗ (16,5% против 7,5%, $p < 0,01$). У повторно госпитализированных пациентов наблюдалось более высокое бремя заболеваний, существовавших до инфекции вируса SARS-CoV-2, по шкале коморбидности Чарлсона. Характеристики 26 725 повторных госпитализаций в течение 30 дней по поводу ССЗ сравнивали с характеристиками 461 089 лиц, выздоровевших от COVID, которые не были повторно госпитализированы. Независимые факторы риска 30-дневной повторной госпитализации, связанной с ССО острой фазы COVID, включали ранее существовавшие АГ (OR 1,1), СН (OR 2,0), ИБС (OR 1,2), ХОБЛ (OR 1,2), легочную гипертензию (OR 3,4), фибрилляцию предсердий (OR 2,0), ВТЭ при поступлении (OR 1,25), хроническую болезнь почек (OR 1,1) [80].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние сопутствующих хронических заболеваний на степень тяжести острой фазы COVID было признано с самых первых дней пандемии. Со временем выяснилось, что COVID вызывает не только респираторные симптомы, но и долгосрочные осложнения в других системах органов. Большое внимание сосредоточено на проблемах коморбидности, связанных с инфекцией коронавируса SARS-CoV-2 и долго-

срочными последствиями COVID. Результаты многочисленных исследований показали значимую связь между некоторыми сопутствующими заболеваниями, с одной стороны, и степенью тяжести и риском смерти от COVID — с другой стороны. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями у пациентов с COVID являются ожирение, гиперлипидемия, диабет и сердечно-сосудистые заболевания, в том числе артериальная гипертензия (многие авторы рассматривают артериальную гипертензию отдельно, не включая ее в число сердечно-сосудистых заболеваний). Хронические сердечно-сосудистые заболевания наиболее сильно влияют на летальность COVID. Таким образом, сопутствующие метаболические и сердечно-сосудистые заболевания существенно влияют на развитие и прогноз COVID-19.

У многих пациентов, особенно лиц пожилого возраста, имеются в анамнезе два хронических заболевания или более. Установить индивидуальный вес коморбидных заболеваний как факторов риска тяжелого течения COVID-19 непросто. Определение этих факторов важно, поскольку стратегии предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий зависят от лежащих в их основе механизмов. Во-первых, необходимо выяснить, влияет ли каждый фактор на тяжесть инфекции и на риск смертности. Многие молекулярные и биохимические факторы риска связаны с сопутствующими заболеваниями, создавая статистические ассоциации, которые не всегда указывают на причинно-следственную связь. Необходимо также проанализировать, чем именно обусловлено влияние конкретного заболевания. Хронические заболевания, которые приводят к слабости и зависимости, делают пациентов более склонными к инфекциям. Несмотря на существование прогностических шкал для отбора пациентов с инфекцией SARS-CoV-2, которые могли бы получить пользу от терапевтических вмешательств в дополнение к стандартному лечению, до сих пор неизвестно, каков вклад каждого из этих факторов в развитие осложнений. Эта проблема составляет предмет будущих исследований.

В целом взаимное отягощение хронических заболеваний и COVID интуитивно понятно. При COVID особенно страдает сердечно-сосудистая и нервная системы, совершенно аналогично тому, что происходит при диабете. Итог один, а молекулярные механизмы разные. Например, при COVID поражение эндотелия начинается с прикрепления коро-

навируса к рецептору ангиотензин-конвертирующего фермента 2. Тогда как при сахарном диабете поражение эндотелия связано с возможностью вхождения глюкозы в клетки эндотелия без использования инсулина посредством транспортера глюкозы с последующим повреждением клетки повышенным осмотическим давлением на фоне гипергликемии из-за дефицита инсулина. По этой причине следует остерегаться заявлений о том, что патогенез COVID похож на патогенез других заболеваний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patidar S., Mahor D., Dubey A. et al. Prognostic significance of comorbidities in COVID 19 patients. *J Cardiovasc Dis Res.* 2023; 14(5): 1944–50.
2. Gupta A., Marzook H., Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. *Clin Exp Med.* 2023; 23(2): 313–31. DOI: 10.1007/s10238-022-00821-4.
3. Müller-Wieland D., Marx N., Dreher M. et al. COVID-19 and cardiovascular comorbidities. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2022; 130(3): 178–89. DOI: 10.1055/a-1269-1405.
4. Santra D., Banerjee A., De S.K. et al. Relation of ACE2 with co-morbidity factors in SARS-CoV-2 patho-

- genicity. *Comp Clin Path.* 2023; 32(2): 179. DOI: 10.1007/s00580-023-03434-9.
5. Luo S., Zhang X., Xiao X. et al. Exploring potential biomarkers and molecular mechanisms of ischemic cardiomyopathy and COVID-19 comorbidity based on bioinformatics and systems biology. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(7): 6511. DOI: 10.3390/ijms24076511.
 6. Rief M., Eichinger M., West D. et al. Using cardiovascular risk indices to predict mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a cross sectional study. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 11452. DOI: 10.1038/s41598-023-38732-3.
 7. Owens C.D., Pinto C.B., Detwiler S. et al. Cerebral small vessel disease pathology in COVID-19 patients: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2023; 88: 101962. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101962.
 8. Ali A.S., Sheikh D., Chandler T.R. et al. Cardiovascular complications are the primary drivers of mortality in hospitalized patients with SARS-CoV-2 community-acquired pneumonia. *Chest.* 2023; 163(5): 1051–60. DOI: 10.1016/j.chest.2022.11.013.
 9. Candel F.J., Barreiro P., Salavert M. et al. Expert consensus: main risk factors for poor prognosis in COVID-19 and the implications for targeted measures against SARS-CoV-2. *Viruses.* 2023; 15(7): 1449. DOI: 10.3390/v15071449.
 10. Camacho Moll M.E., Mata Tijerina V.L., Silva Ramírez B. et al. Sex, age, and comorbidities are associated with SARS-CoV-2 infection, COVID-19 severity, and fatal outcome in a mexican population: a retrospective multi-hospital study. *J Clin Med.* 2023; 12(7): 2676. DOI: 10.3390/jcm12072676.
 11. Patel S.R., Mukhera S.R., Tucker L. et al. Characteristics, comorbidities, complications, and outcomes among 802 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in a community hospital in Florida. *Crit Care Explor.* 2021; 3(5). DOI: 10.1097/CCE.0000000000000416.
 12. McAlister F.A., Nabipour M., Wang T., Bakal J.A. Emergency Visits or Hospitalizations for Cardiovascular Diagnoses in the Post-Acute Phase of COVID-19. *JACC Adv.* 2023; 2(6): 100391. DOI: 10.1016/j.jacadv.2023.100391.
 13. Razipour S., El Hajjar A.H., Pottle C. et al. Cardiovascular comorbidities predispose to cardiovascular complications in hospitalized patients with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(9): 2135. DOI: 10.1016/S0735-1097(22)03126-6.
 14. Zdanyte M., Martus P., Nestele J. et al. Risk assessment in COVID-19: prognostic importance of cardiovascular parameters. *Clin Cardiol.* 2022; 45(9): 943–51. DOI: 10.1002/clc.23883.
 15. Delerue Matos A., Fonseca de Paiva A., Cunha C., Voss G. Precautionary behaviours of individuals with multimorbidity during the COVID-19 pandemic. *Eur J Ageing.* 2022; 19(4): 827–35. DOI: 10.1007/s10433-021-00632-8.
 16. Коршунова А.А. Тромбо-геморрагические осложнения у больных с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции COVID-19. Дис. ... канд. мед. наук: 3.1.18. СПб.; 2022.
 17. Dissanayake H. COVID-19 and metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023; 101753. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101753.
 18. Zhao Y., Han X., Li C. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a study of pathophysiology and interpopulation variability. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1213111. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1213111.
 19. Omidi F., Hajikhani B., Kazemi S.N. et al. COVID-19 and cardiomyopathy: a systematic review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 695206. DOI: 10.3389/fcvm.2021.695206.
 20. Aluganti Narasimhulu C., Singla D.K. Mechanisms of COVID-19 pathogenesis in diabetes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2022; 323(3): H403–20. DOI: 10.1152/ajpheart.00204.2022.
 21. Discacciati M.G., Siani S., Campa A., Nakaya H.I. Why should obese youth be prioritized in COVID-19 vaccination programs? A nationwide retrospective study. *Lancet Reg Health Am.* 2022; 7: 100167. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100167.
 22. Raesi T., Mozaffari H., Sepehri N. et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord.* 2022; 27(3): 893–911. DOI: 10.1007/s40519-021-01269-3.
 23. Russell C.D., Lone N.I., Baillie J.K. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med.* 2023; 29(2): 334–43. DOI: 10.1038/s41591-022-02156-9.
 24. Uribe-Querol E., Rosales C. Neutrophils actively contribute to obesity-associated inflammation and pathological complications. *Cells.* 2022; 11(12): 1883. DOI: 10.3390/cells11121883.
 25. McKenna E., Wubben R., Isaza-Correa J.M. et al. Neutrophils in COVID-19: not innocent bystanders. *Front. Immunol.* 2022; 13: 864387. DOI: 10.3389/fimmu.2022.864387.
 26. Wang Chau C., Sugimura R. Locked in a pro-inflammatory state. *eLife.* 2022; 11: e80699. DOI: 10.7554/eLife.80699.
 27. Grewal T., Buechler C. Adipokines as diagnostic and prognostic markers for the severity of COVID-19. *Biomedicines.* 2023; 11(5): 1302. DOI: 10.3390/biomedicines11051302.
 28. Martinez-Colon G.J., Ratnasiri K., Chen H. et al. SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages. *Sci. Transl. Med.* 2022; 14(674): eabm9151. DOI: 10.1126/scitranslmed.abm9151.
 29. Nandy K., Salunke A., Pathak S.K. et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(5): 1017–25. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.064.
 30. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in Chi-

- na. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109(5): 531–8. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
31. Gupta R., Singh B., Gautam A. et al. SARS-COV-2 infection related mortality and comorbidities in a dedicated COVID-19 facility: a record based analysis from Uttar Pradesh. *Asian J Med Sci.* 2022; 13(3): 3–10. DOI: 10.3126/ajms.v13i3.41331.
 32. Singh P., Bhaskar Y., Verma P. et al. Impact of comorbidity on patients with COVID-19 in India: A nationwide analysis. *Front Public Health.* 2023; 10: 1027312. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1027312.
 33. Kastora S., Patel M., Carter B. et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022; 5(3): e00338. DOI: 10.1002/edm2.338.
 34. Manchanda V., Mitra S., Rafique I. et al. Is Omicron really mild? — Comparative analysis of comorbidities and disease outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variants. *Indian J Med Microbiol.* 2023; 45: 100391. DOI: 10.1016/j.ijmm.2023.100391.
 35. Rawshani A., Kjölhede E.A., Rawshani A. et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021; 4: 100105. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100105.
 36. Wong R., Hall M., Vaddavalli R. et al. Glycemic Control and Clinical Outcomes in U.S. Patients With COVID-19: Data From the National COVID Cohort Collaborative (N3C) Database. *Diabetes Care.* 2022; 45(5): 1099–1106. DOI: 10.2337/dc21-2186.
 37. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature.* 2021; 600(7889): 472–7. DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x.
 38. Llauradó G., Vlachó B., Wargny M. et al. The association between macrovascular complications and intensive care admission, invasive mechanical ventilation, and mortality in people with diabetes hospitalized for coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21(1): 216. DOI: 10.1186/s12933-022-01657-8.
 39. Hadjadj S., Saulnier P.J., Ruan Y. et al. Associations of microvascular complications with all-cause death in patients with diabetes and COVID-19: The CORONADO, ABCD COVID-19 UK national audit and AMERICADO study groups. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(1): 78–88. DOI: 10.1111/dom.14845.
 40. Meister T., Kolde A., Fischer K. et al. A retrospective cohort study of incidence and risk factors for severe SARS-CoV-2 breakthrough infection among fully vaccinated people. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 8531. DOI: 10.1038/s41598-023-35591-w.
 41. Woodruff R.C., Garg S., George M.G. et al. Acute cardiac events during COVID-19-associated hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81(6): 557–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.044.
 42. Keller K., Sagoschen I., Konstantinides S. et al. Incidence and risk factors of myocarditis in hospitalized patients with COVID-19. *J. Med. Virol.* 2023; 95(3): e28646. DOI: 10.1002/jmv.28646.
 43. Hobohm L., Sagoschen I., Barco S. et al. COVID-19 infection and its impact on case fatality in patients with pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2023; 61(1): 2200619. DOI: 10.1183/13993003.00619-2022.
 44. Rubens M., Ramamoorthy V., Saxena A. et al. Hospital outcomes among COVID-19 hospitalizations with myocarditis from the California state inpatient database. *Am. J. Cardiol.* 2022; 183: 109–14. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.08.009.
 45. Lundstrom K., Hromić-Jahjefendić A., Bilajac E. et al. COVID-19 signalome: Pathways for SARS-CoV-2 infection and impact on COVID-19 associated comorbidity. *Cell Signal.* 2023; 101: 110495. DOI: 10.1016/j.cellsig.2022.110495.
 46. Tedeschi D., Rizzi A., Biscaglia S., Tumscitz C. Acute myocardial infarction and large coronary thrombosis in a patient with COVID-19. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 97(2). DOI: 10.1002/ccd.29179.
 47. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020; 55(5). DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
 48. Lippi G., Wong J., Henry B.M. Hypertension and its severity or mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130: 304–9. DOI: 10.20452/pamw.15272.
 49. Malik J.A., Ahmed S., Shinde M. et al. The impact of COVID-19 on comorbidities: a review of recent updates for combating it. *Saudi J Biol Sci.* 2022; 29(5): 3586–99. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.02.006.
 50. John K.J., Mishra A.K., Ramasamy C. et al. Heart failure in COVID-19 patients: Critical care experience. *World J Virol.* 2022; 11(1): 1–19. DOI: 10.5501/wjv.v11.i1.1.
 51. Makarova Y.A., Ryabkova V.A., Salukhov V.V. et al. Atherosclerosis, cardiovascular disorders and COVID-19: comorbid pathogenesis. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(3): 478. DOI: 10.3390/diagnostics13030478.
 52. Kole C., Stefanou E., Karvelas N. et al. Acute and Post-Acute COVID-19 Cardiovascular Complications: A Comprehensive Review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023; 1–16. DOI: 10.1007/s10557-023-07465-w.
 53. Yang Y., Wei Z., Xiong C., Qian H. Direct mechanisms of SARS-CoV-2-induced cardiomyocyte damage: an update. *Virol J.* 2022; 19(1): 108. DOI: 10.1186/s12985-022-01833-y.
 54. Mehta J., Nidhi J., Rawat J. Association of inflammatory markers in COVID-19 patients with and without comorbidity. *Eur J Cardiovasc Med.* 2023; 13(2): 1233–40. Website: <https://www.healthcare-bulletin.co.uk/>
 55. Fachri M., Hatta M., Widowati E. et al. Correlations between comorbidities, chest x-ray findings, and C-Reactive protein

- level in patients with COVID-19. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022; 77: 103553. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103553.
56. Hashim Ibrahim Elbashir I., Kamal Ali Mohamed H., Adam Essa M.E., Seri A. Comparison between D-dimer levels in diabetic and non-diabetic positive COVID-19 adult patients: A hospital-based study. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2022; 5(4): e349. DOI: 10.1002/edm2.349.
 57. Thakkar C., Alikunju S., Niranjana N. et al. Klf9 plays a critical role in GR -dependent metabolic adaptations in cardiomyocytes. *Cell Signal*. 2023; 110886. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110886.
 58. Clark A., Jit M., Warren-Gash C. et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020; 8(8): e1003–17. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30264-3.
 59. Mutch C.P., Ross D.A., Bularga A. et al. Performance status: A key factor in predicting mortality in the first wave of COVID-19 in South-East Scotland. *J R Coll Physicians Edinb*. 2022; 52(3): 204–12. DOI: 10.1177/14782715221120137.
 60. UK Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 2022. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsand-diseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/7july2022>
 61. Agrawal U., Azcoaga-Lorenzo A., Fagbamigbe A.F. et al. Association between multimorbidity and mortality in a cohort of patients admitted to hospital with COVID-19 in Scotland. *J R Soc Med*. 2022; 115(1): 22–30. DOI: 10.1177/01410768211051715.
 62. Chudasama Y.V., Zaccardi F., Gillies C.L. et al. Patterns of multimorbidity and risk of severe SARS-CoV-2 infection: an observational study in the U.K. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 908. DOI: 10.1186/s12879-021-06600-y.
 63. Norris T., Razieh C., Zaccardi F. et al. Impact of cardiometabolic multimorbidity and ethnicity on cardiovascular/renal complications in patients with COVID-19. *Heart*. 2022; 108(15): 1200–8. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-320047.
 64. Carmona-Pérez J., Gimeno-Miguel A., Bliet-Bueno K. et al. Identifying multimorbidity profiles associated with COVID-19 severity in chronic patients using network analysis in the PRECOVID Study. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 2831. DOI: 10.1038/s41598-022-06838-9.
 65. Hogarth M., John D., Li Y. et al. Clinical characteristics and comorbidities associated with SARS-CoV-2 breakthrough infection in the University of California Healthcare Systems. *Am J Med Sci*. 2023; 366(2): 102–13. DOI: 10.1016/j.amjms.2023.04.019.
 66. Comoglu S., Kant A. Does the Charlson comorbidity index help predict the risk of death in COVID-19 patients? *North Clin. Istanbul*. 2022; 9(2): 117–21. DOI: 10.14744/nci.2022.33349.
 67. Szpulak A., Garlak U., Ćwirko H. et al. SARS-CoV-2 and its impact on the cardiovascular and digestive systems — The interplay between new virus variants and human cells. *Comput Struct Biotechnol J*. 2023; 21: 1022–9. DOI: 10.1016/j.csbj.2023.01.024.
 68. Papageorgiou N., Sohrabi C., Prieto Merino D. et al. High sensitivity troponin and COVID-19 outcomes. *Acta Cardiol*. 2022; 77(1): 81–8. DOI: 10.1080/00015385.2021.1887586.
 69. Siripanthong B., Asatryan B., Hanff T.C. et al. The pathogenesis and long-term consequences of COVID-19 cardiac injury. *JACC Basic Transl Sci*. 2022; 7(3): 294–308. DOI: 10.1016/j.jacbs.2021.10.011.
 70. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M. et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region — case series. *N Engl J Med*. 2020; 382(21): 2012–22. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
 71. Alotaibi B.A., Aldali J.A., Aldali H.J. et al. The risk factors for acute cerebrovascular accident (stroke) in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2). *Viruses*. 2023; 15(5): 1140. DOI: 10.3390/v15051140.
 72. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke*. 2021; 16(2): 137–49. DOI: 10.1177/1747493020972922.
 73. Artico J., Shiwani H., Moon J.C. et al. Myocardial involvement after hospitalization for COVID-19 complicated by troponin elevation: a prospective, multicenter, observational study. *Circulation*. 2023; 147(5): 364–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060632.
 74. Tessitore E., Carballo D., Poncet A. et al. Mortality and high risk of major adverse events in patients with COVID-19 and history of cardiovascular disease. *Open Heart*. 2021; 8(1): e001526. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001526.
 75. Barh D., Aljabali A.A., Tambuwala M.M. et al. Predicting COVID-19 — comorbidity pathway crosstalk-based targets and drugs: towards personalized COVID-19 management. *Biomedicines*. 2021; 9(5): 556. DOI: 10.3390/biomedicines9050556.
 76. Linschoten M., Peters S., van Smeden M. et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020; 9: 817–23. DOI: 10.1177/2048872620974605.
 77. Tehrani D.M., Wang X., Rafique A.M. et al. Impact of cancer and cardiovascular disease on in-hospital outcomes of COVID-19 patients: results from the American heart association COVID-19 cardiovascular disease registry. *Cardio-oncology*. 2021; 7(1): 28. DOI: 10.1186/s40959-021-00113-y.
 78. Moey MY., Hennessy C., French B. et al. COVID-19 severity and cardiovascular outcomes in SARS-CoV-2-infected patients with cancer and cardiovascular disease. *Transl Oncol*. 2023; 34: 101709. DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101709.

79. Ramzi Z.S. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients; a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022; 51: 267–79. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.10.059.
80. Zahid S., Khan M.Z., Shatla I. et al. Thirty-day cardiovascular readmissions following discharge with COVID-19: A US Nationwide Readmission Database analysis from the pandemic year 2020. *CJC Open.* 2023; 5(7): 554–66. DOI: 10.1016/j.cjco.2023.04.007.

REFERENCES

1. Patidar S., Mahor D., Dubey A. et al. Prognostic significance of comorbidities in COVID 19 patients. *J Cardiovasc Dis Res.* 2023; 14(5): 1944–50.
2. Gupta A., Marzook H., Ahmad F. Comorbidities and clinical complications associated with SARS-CoV-2 infection: an overview. *Clin Exp Med.* 2023; 23(2): 313–31. DOI: 10.1007/s10238-022-00821-4.
3. Müller-Wieland D., Marx N., Dreher M. et al. COVID-19 and cardiovascular comorbidities. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2022; 130(3): 178–89. DOI: 10.1055/a-1269-1405.
4. Santra D., Banerjee A., De S.K. et al. Relation of ACE2 with co-morbidity factors in SARS-CoV-2 pathogenicity. *Comp Clin Path.* 2023; 32(2): 179. DOI: 10.1007/s00580-023-03434-9.
5. Luo S., Zhang X., Xiao X. et al. Exploring potential biomarkers and molecular mechanisms of ischemic cardiomyopathy and COVID-19 comorbidity based on bioinformatics and systems biology. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(7): 6511. DOI: 10.3390/ijms24076511.
6. Rief M., Eichinger M., West D. et al. Using cardiovascular risk indices to predict mortality in COVID-19 patients with acute respiratory distress syndrome: a cross sectional study. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 11452. DOI: 10.1038/s41598-023-38732-3.
7. Owens C.D., Pinto C.B., Detwiler S. et al. Cerebral small vessel disease pathology in COVID-19 patients: A systematic review. *Ageing Res Rev.* 2023; 88: 101962. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101962.
8. Ali A.S., Sheikh D., Chandler T.R. et al. Cardiovascular complications are the primary drivers of mortality in hospitalized patients with SARS-CoV-2 community-acquired pneumonia. *Chest.* 2023; 163(5): 1051–60. DOI: 10.1016/j.chest.2022.11.013.
9. Candel F.J., Barreiro P., Salavert M. et al. Expert consensus: main risk factors for poor prognosis in COVID-19 and the implications for targeted measures against SARS-CoV-2. *Viruses.* 2023; 15(7): 1449. DOI: 10.3390/v15071449.
10. Camacho Moll M.E., Mata Tijerina V.L., Silva Ramírez B. et al. Sex, age, and comorbidities are associated with SARS-CoV-2 infection, COVID-19 severity, and fatal outcome in a mexican population: a retrospective multi-hospital study. *J Clin Med.* 2023; 12(7): 2676. DOI: 10.3390/jcm12072676.
11. Patel S.R., Mukkera S.R., Tucker L. et al. Characteristics, comorbidities, complications, and outcomes among 802 patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in a community hospital in Florida. *Crit Care Explor.* 2021; 3(5). DOI: 10.1097/CCE.0000000000000416.
12. McAlister F.A., Nabipoor M., Wang T., Bakal J.A. Emergency Visits or Hospitalizations for Cardiovascular Diagnoses in the Post-Acute Phase of COVID-19. *JACC Adv.* 2023; 2(6): 100391. DOI: 10.1016/j.jacadv.2023.100391.
13. Razipour S., El Hajjar A.H., Pottle C. et al. Cardiovascular comorbidities predispose to cardiovascular complications in hospitalized patients with COVID-19 infection. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79(9): 2135. DOI: 10.1016/S0735-1097(22)03126-6.
14. Zdanyte M., Martus P., Nestele J. et al. Risk assessment in COVID-19: prognostic importance of cardiovascular parameters. *Clin Cardiol.* 2022; 45(9): 943–51. DOI: 10.1002/clc.23883.
15. Delerue Matos A., Fonseca de Paiva A., Cunha C., Voss G. Precautionary behaviours of individuals with multimorbidity during the COVID-19 pandemic. *Eur J Ageing.* 2022; 19(4): 827–35. DOI: 10.1007/s10433-021-00632-8.
16. Korshunova A.A. Trombo-gemorragicheskiye oslozheniya u bol'nykh s tyazhelyoy formoy novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19. [Thrombo-hemorrhagic complications in patients with severe form of the new coronavirus infection COVID-19]. *Dis. ... kand. med. nauk.* 3.1.18. Sankt-Peterburg; 2022. (in Russian).
17. Dissanayake H. COVID-19 and metabolic syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2023; 101753. DOI: 10.1016/j.beem.2023.101753.
18. Zhao Y., Han X., Li C. et al. COVID-19 and the cardiovascular system: a study of pathophysiology and interpopulation variability. *Front Microbiol.* 2023; 14: 1213111. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1213111.
19. Omidi F., Hajikhani B., Kazemi S.N. et al. COVID-19 and cardiomyopathy: a systematic review. *Front. Cardiovasc. Med.* 2021; 8: 695206. DOI: 10.3389/fcvm.2021.695206.
20. Aluganti Narasimhulu C., Singla D.K. Mechanisms of COVID-19 pathogenesis in diabetes. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2022; 323(3): H403–20. DOI: 10.1152/ajpheart.00204.2022.
21. Discacciati M.G., Siani S., Campa A., Nakaya H.I. Why should obese youth be prioritized in COVID-19 vaccination programs? A nationwide retrospective study. *Lancet Reg Health Am.* 2022; 7: 100167. DOI: 10.1016/j.lana.2021.100167.
22. Raeisi T., Mozaffari H., Sepehri N. et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord.* 2022; 27(3): 893–911. DOI: 10.1007/s40519-021-01269-3.
23. Russell C.D., Lone N.I., Baillie J.K. Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nat Med.* 2023; 29(2): 334–43. DOI: 10.1038/s41591-022-02156-9.

24. Uribe-Querol E., Rosales C. Neutrophils actively contribute to obesity-associated inflammation and pathological complications. *Cells*. 2022; 11(12): 1883. DOI: 10.3390/cells11121883.
25. McKenna E., Wubben R., Isaza-Correa J.M. et al. Neutrophils in COVID-19: not innocent bystanders. *Front. Immunol.* 2022; 13: 864387. DOI: 10.3389/fimmu.2022.864387.
26. Wang Chau C., Sugimura R. Locked in a pro-inflammatory state. *eLife*. 2022; 11: e80699. DOI: 10.7554/eLife.80699.
27. Grewal T., Buechler C. Adipokines as diagnostic and prognostic markers for the severity of COVID-19. *Biomedicines*. 2023; 11(5): 1302. DOI: 10.3390/biomedicines11051302.
28. Martinez-Colon G.J., Ratnasiri K., Chen H. et al. SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages. *Sci. Transl. Med.* 2022; 14(674): eabm9151. DOI: 10.1126/scitranslmed.abm9151.
29. Nandy K., Salunke A., Pathak S.K. et al. Coronavirus disease (COVID-19): A systematic review and meta-analysis to evaluate the impact of various comorbidities on serious events. *Diabetes Metab Syndr.* 2020; 14(5): 1017–25. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.064.
30. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020; 109(5): 531–8. DOI: 10.1007/s00392-020-01626-9.
31. Gupta R., Singh B., Gautam A. et al. SARS-COV-2 infection related mortality and comorbidities in a dedicated COVID-19 facility: a record based analysis from Uttar Pradesh. *Asian J Med Sci.* 2022; 13(3): 3–10. DOI: 10.3126/ajms.v13i3.41331.
32. Singh P., Bhaskar Y., Verma P. et al. Impact of comorbidity on patients with COVID-19 in India: A nationwide analysis. *Front Public Health.* 2023; 10: 1027312. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1027312.
33. Kastora S., Patel M., Carter B. et al. Impact of diabetes on COVID-19 mortality and hospital outcomes from a global perspective: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022; 5(3): e00338. DOI: 10.1002/edm2.338.
34. Manchanda V., Mitra S., Rafique I. et al. Is Omicron really mild? — Comparative analysis of comorbidities and disease outcomes associated with SARS-CoV-2 Omicron (B.1.1.529) and Delta (B.1.617.2) variants. *Indian J Med Microbiol.* 2023; 45: 100391. DOI: 10.1016/j.ijmm.2023.100391.
35. Rawshani A., Kjölhede E.A., Rawshani A. et al. Severe COVID-19 in people with type 1 and type 2 diabetes in Sweden: A nationwide retrospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021; 4: 100105. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100105.
36. Wong R., Hall M., Vaddavalli R. et al. Glycemic Control and Clinical Outcomes in U.S. Patients With COVID-19: Data From the National COVID Cohort Collaborative (N3C) Database. *Diabetes Care.* 2022; 45(5): 1099–1106. DOI: 10.2337/dc21-2186.
37. COVID-19 Host Genetics Initiative. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. *Nature.* 2021; 600(7889): 472–7. DOI: 10.1038/s41586-021-03767-x.
38. Llauroadó G., Vlachó B., Wargny M. et al. The association between macrovascular complications and intensive care admission, invasive mechanical ventilation, and mortality in people with diabetes hospitalized for coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21(1): 216. DOI: 10.1186/s12933-022-01657-8.
39. Hadjadj S., Saulnier P.J., Ruan Y. et al. Associations of microvascular complications with all-cause death in patients with diabetes and COVID-19: The CORONADO, ABCD COVID-19 UK national audit and AMERICADO study groups. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25(1): 78–88. DOI: 10.1111/dom.14845.
40. Meister T., Kolde A., Fischer K. et al. A retrospective cohort study of incidence and risk factors for severe SARS-CoV-2 breakthrough infection among fully vaccinated people. *Sci Rep.* 2023; 13(1): 8531. DOI: 10.1038/s41598-023-35591-w.
41. Woodruff R.C., Garg S., George M.G. et al. Acute cardiac events during COVID-19-associated hospitalizations. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81(6): 557–69. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.11.044.
42. Keller K., Sagoschen I., Konstantinides S. et al. Incidence and risk factors of myocarditis in hospitalized patients with COVID-19. *J. Med. Virol.* 2023; 95(3): e28646. DOI: 10.1002/jmv.28646.
43. Hobohm L., Sagoschen I., Barco S. et al. COVID-19 infection and its impact on case fatality in patients with pulmonary embolism. *Eur. Respir. J.* 2023; 61(1): 2200619. DOI: 10.1183/13993003.00619-2022.
44. Rubens M., Ramamoorthy V., Saxena A. et al. Hospital outcomes among COVID-19 hospitalizations with myocarditis from the California state inpatient database. *Am. J. Cardiol.* 2022; 183: 109–14. DOI: 10.1016/j.amjcard.2022.08.009.
45. Lundstrom K., Hromić-Jahjefendić A., Bilajac E. et al. COVID-19 signalome: Pathways for SARS-CoV-2 infection and impact on COVID-19 associated comorbidity. *Cell Signal.* 2023; 101: 110495. DOI: 10.1016/j.cell-sig.2022.110495.
46. Tedeschi D., Rizzi A., Biscaglia S., Tumscitz C. Acute myocardial infarction and large coronary thrombosis in a patient with COVID-19. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2021; 97(2). DOI: 10.1002/ccd.29179.
47. Guan W.J., Liang W.H., Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020; 55(5). DOI: 10.1183/13993003.00547-2020.
48. Lippi G., Wong J., Henry B.M. Hypertension and its severity or mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020; 130: 304–9. DOI: 10.20452/pamw.15272.

49. Malik J.A., Ahmed S., Shinde M. et al. The impact of COVID-19 on comorbidities: a review of recent updates for combating it. *Saudi J Biol Sci.* 2022; 29(5): 3586–99. DOI: 10.1016/j.sjbs.2022.02.006.
50. John K.J., Mishra A.K., Ramasamy C. et al. Heart failure in COVID-19 patients: Critical care experience. *World J Virol.* 2022; 11(1): 1–19. DOI: 10.5501/wjv.v11.i1.1.
51. Makarova Y.A., Ryabkova V.A., Salukhov V.V. et al. Atherosclerosis, cardiovascular disorders and COVID-19: comorbid pathogenesis. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13(3): 478. DOI: 10.3390/diagnostics13030478.
52. Kole C., Stefanou E., Karvelas N. et al. Acute and Post-Acute COVID-19 Cardiovascular Complications: A Comprehensive Review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2023; 1–16. DOI: 10.1007/s10557-023-07465-w.
53. Yang Y., Wei Z., Xiong C., Qian H. Direct mechanisms of SARS-CoV-2-induced cardiomyocyte damage: an update. *Virol J.* 2022; 19(1): 108. DOI: 10.1186/s12985-022-01833-y.
54. Mehta J., Nidhi J., Rawat J. Association of inflammatory markers in COVID-19 patients with and without comorbidity. *Eur J Cardiovasc Med.* 2023; 13(2): 1233–40. Website: <https://www.healthcare-bulletin.co.uk/>
55. Fachri M., Hatta M., Widowati E. et al. Correlations between comorbidities, chest x-ray findings, and C-Reactive protein level in patients with COVID-19. *Ann Med Surg (Lond).* 2022; 77: 103553. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.103553.
56. Hashim Ibrahim Elbashir I., Kamal Ali Mohamed H., Adam Essa M.E., Seri A. Comparison between D-dimer levels in diabetic and non-diabetic positive COVID-19 adult patients: A hospital-based study. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2022; 5(4): e349. DOI: 10.1002/edm2.349.
57. Thakkar C., Alikunju S., Niranjana N. et al. Klf9 plays a critical role in GR -dependent metabolic adaptations in cardiomyocytes. *Cell Signal.* 2023; 110886. DOI: 10.1016/j.cellsig.2023.110886.
58. Clark A., Jit M., Warren-Gash C. et al. Global, regional, and national estimates of the population at increased risk of severe COVID-19 due to underlying health conditions in 2020: a modelling study. *Lancet Glob Health.* 2020; 8(8): e1003–17. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30264-3.
59. Mutch C.P., Ross D.A., Bularga A. et al. Performance status: A key factor in predicting mortality in the first wave of COVID-19 in South-East Scotland. *J R Coll Physicians Edinb.* 2022; 52(3): 204–12. DOI: 10.1177/14782715221120137.
60. UK Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 2022. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsand-diseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/7july2022>.
61. Agrawal U., Azcoaga-Lorenzo A., Fagbamigbe A.F. et al. Association between multimorbidity and mortality in a cohort of patients admitted to hospital with COVID-19 in Scotland. *J R Soc Med.* 2022; 115(1): 22–30. DOI: 10.1177/01410768211051715.
62. Chudasama Y.V., Zaccardi F., Gillies C.L. et al. Patterns of multimorbidity and risk of severe SARS-CoV-2 infection: an observational study in the U.K. *BMC Infect Dis.* 2021; 21(1): 908. DOI: 10.1186/s12879-021-06600-y.
63. Norris T., Razieh C., Zaccardi F. et al. Impact of cardiometabolic multimorbidity and ethnicity on cardiovascular/renal complications in patients with COVID-19. *Heart.* 2022; 108(15): 1200–8. DOI: 10.1136/heart-jnl-2021-320047.
64. Carmona-Pérez J., Gimeno-Miguel A., Bliëk-Bueno K. et al. Identifying multimorbidity profiles associated with COVID-19 severity in chronic patients using network analysis in the PRECOVID Study. *Sci Rep.* 2022; 12(1): 2831. DOI: 10.1038/s41598-022-06838-9.
65. Hogarth M., John D., Li Y. et al. Clinical characteristics and comorbidities associated with SARS-CoV-2 breakthrough infection in the University of California Healthcare Systems. *Am J Med Sci.* 2023; 366(2): 102–13. DOI: 10.1016/j.amjms.2023.04.019.
66. Comoglu S., Kant A. Does the Charlson comorbidity index help predict the risk of death in COVID-19 patients? *North Clin. Istanbul.* 2022; 9(2): 117–21. DOI: 10.14744/nci.2022.33349.
67. Szpulak A., Garlak U., Ćwirko H. et al. SARS-CoV-2 and its impact on the cardiovascular and digestive systems — The interplay between new virus variants and human cells. *Comput Struct Biotechnol J.* 2023; 21: 1022–9. DOI: 10.1016/j.csbj.2023.01.024.
68. Papageorgiou N., Sohrabi C., Prieto Merino D. et al. High sensitivity troponin and COVID-19 outcomes. *Acta Cardiol.* 2022; 77(1): 81–8. DOI: 10.1080/00015385.2021.1887586.
69. Siripanthong B., Asatryan B., Hanff T.C. et al. The pathogenesis and long-term consequences of COVID-19 cardiac injury. *JACC Basic Transl Sci.* 2022; 7(3): 294–308. DOI: 10.1016/j.jacbs.2021.10.011.
70. Bhatraju P.K., Ghassemieh B.J., Nichols M. et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region — case series. *N Engl J Med.* 2020; 382(21): 2012–22. DOI: 10.1056/NEJMoa2004500.
71. Alotaibi B.A., Aldali J.A., Aldali H.J. et al. The risk factors for acute cerebrovascular accident (stroke) in patients with severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2). *Viruses.* 2023; 15(5): 1140. DOI: 10.3390/v15051140.
72. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Stroke.* 2021; 16(2): 137–49. DOI: 10.1177/1747493020972922.
73. Artico J., Shiwani H., Moon J.C. et al. Myocardial involvement after hospitalization for COVID-19 complicated by troponin elevation: a prospective, multicenter, observational study. *Circulation.* 2023; 147(5): 364–74. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060632.

74. Tessitore E., Carballo D., Poncet A. et al. Mortality and high risk of major adverse events in patients with COVID-19 and history of cardiovascular disease. *Open Heart*. 2021; 8(1): e001526. DOI: 10.1136/openhrt-2020-001526.
75. Barh D., Aljabali A.A., Tambuwala M.M. et al. Predicting COVID-19 — comorbidity pathway crosstalk-based targets and drugs: towards personalized COVID-19 management. *Biomedicines*. 2021; 9(5): 556. DOI: 10.3390/biomedicines9050556.
76. Linschoten M., Peters S., van Smeden M. et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2020; 9: 817–23. DOI: 10.1177/2048872620974605.
77. Tehrani D.M., Wang X., Rafique A.M. et al. Impact of cancer and cardiovascular disease on in-hospital outcomes of COVID-19 patients: results from the American heart association COVID-19 cardiovascular disease registry. *Cardiooncology*. 2021; 7(1): 28. DOI: 10.1186/s40959-021-00113-y.
78. Moey MYY., Hennessy C., French B. et al. COVID-19 severity and cardiovascular outcomes in SARS-CoV-2-infected patients with cancer and cardiovascular disease. *Transl Oncol*. 2023; 34: 101709. DOI: 10.1016/j.tranon.2023.101709.
79. Ramzi Z.S. Hospital readmissions and post-discharge all-cause mortality in COVID-19 recovered patients; a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med*. 2022; 51: 267–79. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.10.059.
80. Zahid S., Khan M.Z., Shatla I. et al. Thirty-day cardiovascular readmissions following discharge with COVID-19: A US Nationwide Readmission Database analysis from the pandemic year 2020. *CJC Open*. 2023; 5(7): 554–66. DOI: 10.1016/j.cjco.2023.04.007.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.99.98.004

УДК 577.125.8+616-056.52-008.6-053.2+616.12-008.331.1+616.379-008.64

ДИСЛИПИДЕМИЯ КАК ФАКТОР РИСКА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ У ДЕТЕЙ

© Анастасия Евгеньевна Разгоняева, Нина Викторовна Евдокимова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Нина Викторовна Евдокимова — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней с курсом общего ухода за детьми. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru SPIN: 6552-7359

Для цитирования: Разгоняева А.Е., Евдокимова Н.В. Дислипидемия как фактор риска артериальной гипертензии при ожирении у детей // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 49–57. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.99.98.004>

Поступила: 17.09.2023

Одобрена: 20.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Дислипидемия (ДЛП) — нарушение физиологического обмена липидов и липопротеинов. При разных вариациях дислипидемии может наблюдаться как повышение содержания липидов и липопротеинов выше нормального значения, так и снижение некоторых показателей липидограммы, например, концентрации липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Такие патологические нарушения жирового обмена могут быть вызваны первичными (генетическими) и вторичными (приобретенными) факторами. Приобретенная дислипидемия выявляется чаще первичной и может быть детерминирована, в первую очередь, инсулинорезистентностью и взаимосвязанными с ней состояниями: артериальной гипертензией (АГ), ожирением, сахарным диабетом (СД). Важно отметить, что дальнейшие исследования связи дислипидемии как одного из факторов развития АГ при ожирении в детском возрасте будут иметь большое значение в медицине.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; дислипидемия; ожирение; артериальная гипертензия.

DYSLIPIDEMIA IS A RISK FACTOR FOR ARTERIAL HYPERTENSION IN OBESITY IN CHILDREN

© Anastasia E. Razgonyaeva, Nina V. Evdokimova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Nina V. Evdokimova — Candidate of Medical Sciences, assistant at the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases with a course in general child care. E-mail: posohova.nina2014@yandex.ru SPIN: 6552-7359

For citation: Razgonyaeva AE, Evdokimova NV. Dyslipidemia is a risk factor for arterial hypertension in obesity in children. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):49-57. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.99.98.004>

Received: 17.09.2023

Revised: 20.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. Dyslipidemia (DLP) is a disorder of the physiological metabolism of lipids and lipoproteins. With different variations of dyslipidemia, both an increase in the content of lipids and lipoproteins above the normal value, and a decrease in some lipid profile indicators, for example, the concentration of high-density lipoproteins (HDL), can be observed. Such pathological disorders of fat metabolism can be caused by primary (genetic) and secondary (acquired) factors. Acquired dyslipidemia is detected more often than primary dyslipidemia and can be determined primarily by insulin resistance and related conditions: arterial hypertension (AH), obesity, diabetes mellitus (DM). It is important to note that further studies of the relationship between dyslipidemia as one of the factors in the development of hypertension in childhood obesity will be of great importance in medicine.

KEY WORDS: children; dyslipidemia; obesity; arterial hypertension.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из важных проблем здравоохранения, стоящих перед странами всего мира, является рост распространенности ожирения у детей. Развитие ожирения происходит в результате дисбаланса между поглощением и затратами энергии в организме, которые ведут к развитию вторичной дислипидемии, в том числе и при артериальной гипертензии [1]. Так, артериальная гипертензия (АГ) среди детей и подростков ориентировочно колеблется от 0 до 8%.

В свою очередь, дислипидемия при высоком уровне распространенности [2] существенно отягощает здоровье детей и способствует развитию соматических заболеваний. Показатели детского и подросткового ожирения во всем мире увеличились с менее чем 1% в 1975 году до 6% среди девочек и почти 8% среди мальчиков в 2016 году. [3, 4]. Причины таких масштабов проблемы выражаются, прежде всего, сформированными нездоровыми пищевыми привычками и ростом гиподинамии на фоне цифрового прогресса и существенного сокращения объемов физического труда. В настоящее время на эндогенные факторы приходится 1–5% всех случаев ожирения [5].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами выполнен поиск научных публикаций на русском или английском языке, индексированных в базах данных PubMed, Elibrary, Cyberleninka за период с 2016 по 2023 год. В единичных случаях использованы более ранние публикации, имеющие приоритет или историческую ценность.

ГЕНЕТИКА ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Большое значение в изучении дислипидемий как фактора в развитии атеросклероза и других заболеваний имеет липидный обмен. Нарушение его структуры способно вызвать многочисленные патологические состояния в организме.

Приобретенные дислипидемии в большей части зависят от экзогенных факторов. Что же касается патогенеза наследственных форм, вопрос неоднозначный и требующий расширенного подхода в изучении.

В настоящее время выявлено большое количество генов, отвечающих за предрасположенность к дислипидемиям. Так, можно вы-

делять основные гены: *APOB*, *APOE*, *APOC3*, *PON1*, *PCSK9*.

Ген *APOB* занимается кодированием апо-липопротеина В-100 (ApoB-100), лиганда рецептора липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). ApoB-100 способен связываться с рецептором ЛПНП и отвечает за транспорт холестерина. Полиморфизм R3500Q (rs5742904), вызванный заменой G на A в 10 708-м положении нуклеотидной последовательности, приводит к синтезу белка, связывание которого с ЛПНП-рецептором снижено. Это патологическое состояние называется «наследственный дефект апопротеина В».

Ген *APOE* кодирует апопротеин Е (apo E), который является метаболически активным апопротеином, входящим в компонент липопротеинов нескольких классов, таких как хиломикроны, липопротеины низкой и высокой плотности. Два полиморфизма T/C с rs429358 и rs7412 формируют три аллельных варианта *APOE*: e2, e3, e4.

Так, в 2023 году в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины г. Новосибирска было проведено большое научное исследование по теме полиморфизма гена аполипопротеина Е и его значение в системе различных заболеваний. По результатам: носители аллеля *APOE4* имели самый высокий уровень холестерина в плазме и желчи и наименьшее содержание желчных кислот в желчи, чем носители других аллелей. Риск желчекаменной болезни снижался на 12% у носителей аллеля *APOE2* по сравнению с обладателями *APOE3/3*. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа с генотипом *E3/4* отмечалось повышение показателя общего холестерина, ЛПНП и холестерина, не ассоциированного с липопротеидами высокой плотности ЛПВП, по сравнению с пациентами с генотипом *E3/E3* [6].

Таким образом, ген аполипопротеин Е (*APOE*) имеет большое значение в системе липидного обмена. Все аллели в той или иной степени связаны с риском возникновения сердечно-сосудистой патологии и дислипидемии.

Ген *APOC3* кодирует аполипопротеин С3, который входит в состав ЛПНП, ингибирует липазы печени, тем самым принимает участие в процессе распада триглицеридов и развитии атеросклероза [7].

Ген *PON1* кодирует фермент параоксоназу 1, ответственный за гидролиз широкого спектра фосфорорганических соединений. Параоксоназа 1 в сыворотке крови находится в связанном состоянии с ЛПВП. Она обладает

большим антиоксидантным действием, а также снижает уровень окисления липопротеинов низкой плотности, препятствует захвату макрофагами окисленных липопротеинов низкой плотности и превращению их в пенистые клетки [7].

Ген *PCSK9* кодирует фермент гидролазу семейства пропротеиновых конвертаз подсемейства протеиназ К. Уровень активности *PCSK9* выявляет концентрацию холестерина в крови, делая его одним из важнейших регуляторов жирового обмена. Ген находится на хромосоме 1, в положении 1p32.3, кроме того, он кодирует белок из 692 аминокислот. *PCSK9* считается высокополиморфным, а также отмечено его участие в регуляции синтеза апопротеина В [8].

ОСНОВНЫЕ ЗВЕНЬЯ ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Атеросклероз, который лежит в основе большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), начинает формироваться уже в детском и подростковом возрастах. Экзогенными факторами риска развития ССЗ у детей являются: пол, возраст, гиподинамия, психоэмоциональное напряжение [9]. Одним из видов заболеваний сердечно-сосудистой системы выступает артериальная гипертензия.

Артериальная гипертензия у детей на протяжении многих лет рассматривалась как редкая патология, что, по всей видимости, было связано с трудностью определения уровня артериального давления (АД). В настоящее время АД у детей стала регистрироваться все чаще. Распространение первичной артериальной гипертензии среди школьников в России находится в диапазоне от 1 до 18%. В течение дальнейших 4–7 лет артериальное давление остается повышенным у 33–42% подростков, а у 17–26% АД способствует развитию гипертонической болезни. Тенденция увеличения процента артериальной гипертензии тесно связана с развитием ожирения в детском возрасте [10].

Факторами риска развития АД для детей раннего возраста с ожирением являются: инсулинорезистентность, скорость распространения пульсовой волны более 8,5 м/с, окружность талии более 69,5 см и дислипидемия. Для подростков: инсулинорезистентность, скорость распространения пульсовой волны более 10 м/с, окружность талии более 96 см и дислипидемия.

Наибольшее значение в патогенезе ассоциированной с ожирением АД отдается на-

рушению состояния сосудистого эндотелия. У пациентов с данной патологией особенное значение приобретает оценка динамико-механических свойств сосудов: жесткости, растяжимости, податливости их стенки. Поражение сосудов при АД на фоне ожирения характеризуется следующими изменениями: дисфункцией эндотелия, утолщением комплекса интима–медиа сонных артерий, а также увеличением жесткости артерий крупного калибра. Такой клинический симптом, как гиперурикемия является одним из факторов развития эндотелиальной дисфункции. Другим фактором выступает высокая концентрация свободных жирных кислот в крови. Они приводят к ухудшению эндотелийзависимой и инсулинопосредованной вазодилатации. Проводились также исследования, где была показана роль повышения свободных жирных кислот в активации ренин-ангиотензиновой системы [11, 12].

Наиболее ранние предвестники субклинического поражения органов-мишеней у подростков с ожирением при различных вариациях повышенного АД представлены комплексными нарушениями со стороны сердца, включая гипертрофию миокарда левого желудочка, увеличение левого предсердия, а также учитываются начальные проявления диастолической дисфункции миокарда левого желудочка, сопоставимые с почечной гиперfiltrацией. Дети пубертатного возраста с абдоминальным ожирением при всех вариантах повышенного АД характеризуются большей степенью выраженности ремоделирования миокарда с соответствующими высокими показателями индекса массы миокарда левого желудочка, относительной толщины стенок левого желудочка и размера левого предсердия. Для детей со стабильной АД также значимы проявления диастолической дисфункции по типу замедленной релаксации миокарда левого желудочка [13].

Дети с высоким АД, а также с транзиторным повышением АД, ассоциированные с избыточной массой тела и ожирением, требуют пристального внимания. Развивающаяся проблема детского ожирения в настоящее время актуализирует поиск прогностических параметров и дополнительных биологических маркеров для оценки риска формирования кардиометаболических нарушений.

В 2019 году С.Ю. Новиковым и А.В. Шестопаловым было проведено исследование на базе Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. Были обследованы 392 подростка от 12 до

18 лет. Основная группа включала 273 человека с первичной АГ с нормальной массой тела и ожирением, группу контроля составили 119 пациентов с нормальным уровнем артериального давления. Антропометрия, исследование показателей биохимического анализа крови (липидограмма, мочевиная кислота, глюкоза, инсулин, кортизол), измерение АД и проведение холтеровского мониторирования входили в протокол исследования. По результатам проведенной работы были сделаны выводы, что АГ у детей с избыточной массой тела и ожирением характеризуется наличием дислипидемии с преобладанием высокой гипертриглицеридемии, повышенными значениями индекса атерогенности, гиперурикемией, гиперинсулинемией. У пациентов с нормальной массой тела регистрируются более высокие значения кортизола, умеренная гипертриглицеридемия, умеренное снижение уровня холестерина (ЛПВП) и увеличение индекса атерогенности, гиперурикемия, а обменные изменения выражены незначительно. Таким образом, данные этого исследования позволяют сделать заключение о преобладании в патогенезе АГ у подростков с избыточной массой тела и ожирением эндотелиальной дисфункции, обусловленной гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, гиперурикемией и гипертриглицеридемией. А у детей с нормальной массой тела в основе АГ лежит повышенный тонус вегетативной нервной системы в сочетании с дисфункцией эндотелия, обусловленной гиперурикемией [12].

ВИДЫ ДИСЛИПИДЕМИЙ. ВЗАИМОСВЯЗЬ ДИСЛИПИДЕМИИ И ОЖИРЕНИЯ

Для детей с артериальной гипертензией и ожирением характерно развитие дислипидемии (более 80% случаев), которая в половине из того процента является атерогенной [14]. Существует тесная связь между дислипидемией и ожирением по абдоминальному (висцеральному) типу. Преимущественно это связано с повышенной чувствительностью висцеральных адипоцитов к липолитическому действию гормонов и других биологически активных факторов. Прямая связь прослеживается между окружностью талии ребенка и уровнем триглицеридов, инсулина, и обратная — с уровнем антиатерогенного холестерина липопротеинов высокой плотности. Гипертриглицеридемия — самый распространенный показатель дислипидемии как у детей, так и у взрослых с ожирением. Этот показатель ассоциирован с атерогенезом,

во-первых, как маркер метаболических нарушений в обмене липопротеинов, во-вторых, мелкие, богатые триглицеридами липопротеины подвергаются окислению и, взаимодействуя с рецепторами на макрофагах, вызывают инфильтрацию сосудистой стенки. На фоне нарастающей инсулинорезистентности, активации провоспалительных цитокинов запускается целый каскад патологических механизмов, приводящих к развитию комплекса расстройств — метаболическому синдрому. В богатой триглицеридами плазме, что имеет место при ожирении, происходит обмен триглицеридами между липопротеинами. Следовательно, сниженный показатель антиатерогенной фракции липопротеинов высокой плотности — второй значимый компонент дислипидемии при ожирении и метаболическом синдроме [15].

Однако приобретенные дислипидемии (ДЛП) представляют собой лишь одну из насущных проблем. Генетические ДЛП могут не характеризоваться избыточной массой тела или ожирением, но приводят к раннему развитию атеросклероза и заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ССС). Статистика ДЛП при нормальном индексе массы тела (ИМТ) у детей почти отсутствует, ведь в педиатрической практике не включают такой метод исследования, как липидограмма, у детей без определенных на то жалоб или показаний.

В обновленной информации о консенсусном заявлении Европейского общества атеросклероза от 2023 года по гомозиготной семейной гиперхолестеринемии: новые методы лечения и клинические рекомендации, сказано о том, что уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) >10 ммоль/л указывает на гомозиготную семейную гиперхолестеринемия [16].

В свою очередь, для выявления наследственных форм гиперхолестеринемии специалистами широко используется классификация D. Fredrickson, адаптированная экспертами Всемирной организации здравоохранения. Эта классификация помогает определить риск развития атеросклероза в зависимости от типа. Так, типы IIa, IIb и III относят к атерогенным, а типы I, IV и V — относительно атерогенным. Фенотип IIa непосредственно связан с развитием атеросклероза коронарных сосудов. При наследственных формах дислипидемии этот фенотип диагностирует людей с семейной гиперхолестеринемией. Фенотип IIb, в свою очередь, является рас-

пространственным и атерогенным и встречается больше у пациентов с семейной гиперлипидемией и часто является вторичным. Фенотип III — один из редко встречающихся вариантов дислипидемий, характеризующийся нарушением метаболизма, например в системе метаболического синдрома. Фенотип IV относится к распространенному варианту дислипидемии и встречается меньше чем у половины пациентов с нарушениями метаболизма липидов и обнаруживается при семейном варианте гипертриглицеридемии, а также при вторичных дислипидемиях, коррекция которых включает терапию основного заболевания. Выраженная гипертриглицеридемия, которая наблюдается при фенотипе V, связана по большей части с риском развития панкреатита [17].

Критерии Саймона Брума также применимы для выявления семейной гиперхолестеринемии у детей и подростков до 16 лет.

После обследования определенный диагноз выставляется на основании следующих показателей: общий холестерин $>6,7$ ммоль/л или ЛНП $>4,0$ ммоль/л у ребенка младше 16 лет; наличие сухожильных ксантом у пациента или родственника первой степени родства / у родственника второй степени родства и/или положительное генетическое тестирование, подтверждающее мутации гена *LDLR*, *APOB-100* или *PCSK9*.

В 2019 году состоялось исследование по взаимосвязи ожирения и дислипидемии в Азербайджанском медицинском университете (г. Баку). Было обнаружено, что подавляющее число школьников с ожирением выявлено при высоком уровне холестерина в крови — $81,8 \pm 3,9\%$ случаев. Еще $18,2 \pm 3,9\%$ случаев ожирения отмечено среди школьников с пограничным уровнем холестерина в крови ($t=11,52$; $p<0,001$). При нормальном содержании холестерина в крови случаи ожирения не наблюдали. Весьма показательны данные по избыточной массе тела: ее выявляемость примерно одинаковая как при нормальном, так и при высоком содержании холестерина в крови — соответственно $22,0 \pm 3,8\%$ и $27,6 \pm 4,0\%$ случаев ($t=1,01$; $p>0,05$). При этом при повышенном уровне холестерина в крови показатели избыточной массы возрастают — $50,4 \pm 4,5\%$ случаев ($t=3,79$; $p<0,001$). Следовательно, по мере повышения уровня холестерина в крови масса тела детей увеличивается и впоследствии перерастает в ожирение [18].

Для своевременной диагностики нарушений липидного обмена необходимо обследо-

вать детей, родители которых имеют раннее (до 55 лет) развитие ССЗ, высокий уровень общего холестерина ($\geq 6,2$ ммоль/л), а также семейную природу нарушений [19].

Дети и подростки, у которых присутствует ожирение, должны находиться под пристальным медицинским наблюдением в связи с высоким риском развития метаболического синдрома и хронических заболеваний во взрослом периоде жизни. Ранняя диагностика такого осложнения ожирения у детей, как дислипидемия, нуждается в дополнительных критериях для обоснования мер по ее коррекции.

Так, О.В. Поварова и соавт. провели исследование двух популяций. Первая — пациенты с экзогенно-конституциональным ожирением ($n=40$; SD индекса массы тела (ИМТ) $>+2,0$), вторая — пациенты с нормальной массой тела ($n=32$; $-1,0 \leq \text{SD ИМТ} \leq +1,0$). Оценка проводилась по таким показателям, как SD ИМТ, УЗИ печени, липидограмма, ферменты печени (АЛТ, АСТ), плазменный уровень коэнзима Q10. В ходе проведенного исследования у детей первой группы были выявлены нарушения липидного обмена, изменения активности печеночных ферментов, степень выраженности которых нарастала по мере увеличения степени ожирения. Во второй группе детей с нормальной массой тела была отслежена связь коэнзима Q10 с общим холестерином и отношением АЛТ/АСТ, которые присутствовали у пациентов с I степенью ожирения и исчезали по мере прогрессирования заболевания. Делая вывод, можно четко сказать, что нарушение соответствующего обеспечения холестерина коэнзимом Q10 у детей с экзогенно-конституциональным ожирением отображает патогенетическую роль окислительного стресса в развитии дислипидемий [20–24].

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

Изменение уровня общего холестерина и ЛПНП корректируется с помощью физической нагрузки, диеты и медикаментозной терапии. Так, к высокому риску атерогенеза относится липидная триада. Она включает в себя повышение липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), которое отражается умеренным повышением триглицеридов, увеличением числа малых частиц ЛПНП и снижением ЛПВП.

Общий холестерин и липопротеины низкой плотности остаются главными мишенями лечения больных с дислипидемией. Кроме

этого, в последние годы для контроля показателей гиперхолестеринемии предлагают ссылаться на уровень холестерина неЛПВП [25].

В связи с этим дети с дислипидемией, в том числе и семейными формами, нуждаются в ранней диагностике и терапии. В случае недостаточной эффективности диеты целесообразно задуматься о назначении гиполипидемических средств. Целью терапии при дислипидемии является снижение содержания ЛПНП с поддержанием нормального уровня ЛПВП. При уровне ЛПНП более 130 мг/дл пациентам с двухлетнего возраста корректируется диета. Детям в возрасте до двух лет необходима сбалансированная диета в соответствии с возрастными особенностями [26].

«Золотым стандартом» терапии для снижения в плазме крови холестерина в составе липопротеинов низкой плотности являются статины, но в силу нежелательных побочных действий, таких как миалгии, высокие сердечно-сосудистые риски, пациенты часто пренебрегают выполнением предписаний врача, что приводит к недостаточному эффекту препарата, связанному с нарушением его приема, или прекращению приема лекарств.

Однако новое направление в повышении эффективности гиполипидемической терапии открылось после выявления роли белка — пропротеинконвертазы субтилизина/кексина 9-го типа (PCSK9). Препараты с наибольшей эффективностью являются моноклональными антителами (МАТ), вызывающими подавление синтеза PCSK9 с помощью процесса, называемого РНК-интерференцией, и представляющими собой двухцепочечную модифицированную РНК, связанную с углеводной молекулой N-ацетилгалактозамина (GalNAc). Угнетение активности белка при помощи малой интерферирующей РНК (миРНК) приводит к долговременному снижению концентрации липопротеинов низкой плотности в плазме крови пациента. Использование специальной деградации белков с помощью миРНК для улучшения работы внутриклеточного гомеостаза применяется для коррекции нарушений липидного обмена. Таким препаратом нового поколения является инклизирин [27, 28]. Препарат был протестирован с помощью программы ORION, включающей большое число клинических исследований от I до III фазы, и впоследствии был зарегистрирован Министерством здравоохранения РФ. Благодаря долговременному эффекту инклизирин и схеме его введения (вводится 2 раза — изначально, через 3 месяца, затем повторение каждые 6 месяцев), он отличается

от препарата МАТ (алирокумаб), инъекции которого нужно осуществлять каждые 2–4 недели. Результаты проведенных исследований ORION-9, ORION-11 предоставляют большой пласт информации о влиянии инклизирин на липидный обмен у больных с ССС. Вопрос, беспокоящий медицинское сообщество в настоящее время: с какого возраста возможно назначать данный препарат детям с доказанной генетическим исследованием гомозиготной формой семейной гиперлипидемии? Применение инклизирин у пациентов, в терапии которых не предполагается внедрять высокие дозы статинов для достижения целевого уровня гиполипидемического эффекта, находится в стадии изучения (ORION-PREVENT-2) [27].

Следовательно, диетотерапия при дислипидемии является важным компонентом лечения. В основном она заключается в модификации жирового состава рациона питания. Доля жира в рационе должна составлять не более 25–30% общей калорийности рациона, насыщенные жиры должны быть ограничены до 8–10%, трансжиры исключаются. Однако в случае безрезультатности диетотерапии специалисты в большей степени склоняются к медикаментозному лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что дислипидемия и развитие АГ при ожирении в системе детской заболеваемости неразрывно связаны между собой. Высококалорийное питание, сочетающееся с малоподвижным образом жизни, способствует широкому распространению среди детей разного возраста ожирения и дислипидемии. Для уменьшения процента детского ожирения в глобальном масштабе необходимо создание эффективной системы первичной профилактики и вторичной коррекции этого патологического состояния, основанного на определенном поиске факторов риска, начиная с раннего возраста. Таковыми для развития ожирения и ассоциированных с ним заболеваний являются наследственная отягощенность в виде сочетания обменной и сердечно-сосудистой патологии (артериальной гипертензии). Осуществление мер по правильной коррекции ожирения и дислипидемии будет способствовать улучшению состояния здоровья ребенка.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, про-

ведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Василос Л.В., Арамэ М.Г. Экологические предпосылки к развитию избыточного веса и ожирения у детей. 2016; 4(67): 20–5.
2. Современный взгляд специалистов на проблему ожирения у детей. Педиатрическая фармакология. 2021; 18(2): 166–8.
3. Kovtun O.P., Anufrieva E.V., Neupokoeva L.Y. Body component composition features of children with overweight and obesity. 2019; 174(6): 164.
4. Savchuk D.V., Shin V.F., Teplyakova E.D. et al. Gut microbiota and its correlation with obesity in children. Pediatric Nutrition. 2019; 17(5): 54–61.
5. Евдокимова Н.В. Риск артериальной гипертензии у детей различного возраста с ожирением. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9(4): 55–8.
6. Григорьева И.Н., Нотова Т.Е. Полиморфизм гена апополипротеина Е, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет 2 типа и нарушения липидного обмена. Атеросклероз. 2023; 19(1): 47–56.
7. Шварц Ю.Г., Елькина А.Ю., Акимов Н.С. и др. Гены, ассоциированные с нарушениями липидного обмена и регуляции артериального давления, и психовегетативные изменения у молодых, относительно здоровых лиц. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 15(6): 53–7.
8. Чурилин М.И., Кононов С.И., Маль Г.С. и др. Гены регуляции липидного обмена и предрасположенность к ишемической болезни сердца. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019; 14(2): 401–7.
9. Муратов А.А., Кошукеева М.К., Айтбаев К.А. и др. Исследование кардиоваскулярных факторов риска у детей с наследственной отягощенностью. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(1): 2377.
10. Бекезин В.В. Артериальная Гипертензия у детей и подростков. Смоленский Медицинский Альманах. 2016; (3): 192–208.
11. Новиков С.Ю., Шестопапов А.В. Сравнительный анализ показателей липидного и углеводного обмена у подростков с артериальной гипертензией и ожирением. Вопросы детской диетологии. 2019; 17(3): 18–27.
12. Мильнер Е.Б., Евдокимова Н.В., Новикова В.П., Хавкин А.И. Кардиоваскулярные риски подросткового ожирения. Вопросы практической педиатрии. 2022; 17(5): 83–9.
13. Лукьянов В.Ф., Райгородский Ю.М., Болотова Н.В., Посохова Н.В. Коррекция артериальной гипертензии при ожирении у лиц молодого возраста. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2016; 15(3): 146–50.
14. Болотова Н.В., Посохова Н.В., Дронова Е.Г., Лукьянов В.Ф. Факторы риска формирования артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2013; 92(5): 40–4.
15. Поленова Н.В., Шумилов П.В. Профилактика преждевременного атеросклероза. Общая характеристика дислипидемии у детей. 2021; (5): 84–103.
16. Обновленная информация о консенсусном заявлении Европейского общества атеросклероза по гомозиготной семейной гиперхолестеринемии: новые методы лечения и клинические рекомендации. 2023; 44(25): 2277–91.
17. Камалова А.А. Диета при гиперхолестеринемии у детей. Вопросы современной педиатрии. 2020; 19(4): 309–15.
18. Chobanov R.E., Tagiyeva A.A. Azerbaijan Medical University, Baku. Interdependence of population prevalence of body excessive weight, obesity and hypercholesterolemia in school-age children. Meditsinskie novosti. 2019; (5): 74–7.
19. Firsova L.A., Evdokimova N.V., Novikova V.P. et al. Markers of endothelial dysfunction in children with obesity. University Therapeutic Journal. 2022; (4): 135.
20. Поварова О.В., Городецкая Е.А., Куляк О.Ю. и др. Обоснование подходов к коррекции нарушений липидного обмена и неалкогольной жировой болезни печени у детей с экзогенно-конституциональным ожирением. Ожирение и метаболизм. 2022; 19(1): 19–26.
21. Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Педиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
22. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М. и др. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. СПб.: СпецЛит; 2014.

23. Булавко Я.Э., Успенский Ю.П., Александрович Ю.С. и др. Формирование метаболического синдрома в детском возрасте: теоретические и прикладные клинические аспекты. *Педиатр.* 2019; 10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78.
24. Медяник М.И., Похлебкина А.А., Мильнер Е.Б. Ожирение у детей. Роль желчных кислот в патофизиологии ожирения. *Университетский терапевтический вестник.* 2021; 3(1): 36–48.
25. Catapano A., Reiner Z., De Backer G. et al. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). 2011; 32(14): 1769–818.
26. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016; 14; 37(39): 2999–3058.
27. Сумароков А.Б. Инклисиран — липид-снижающий препарат, использующий метод РНК-терапии. *Гиполипидемический потенциал. Кардиологический вестник.* 2022; 17(4): 32–7.
28. Воевода М.И., Гуревич В.С., Ежов М.В., Сергиенко И.В. Инклисиран — новая эра в гиполипидемической терапии. *Кардиология.* 2022; 62(6): 57–62.
8. Churilin M.I., Kononov S.I., Mal' G.S. i dr. Geny regulyatsii lipidnogo obmena i predispozitsionnost' k ishemicheskoy bolezni serdtsa. [Genes associated with disorders of lipid metabolism and blood pressure regulation, and psychovegetative changes in young, relatively healthy individuals]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2016; 15(6): 53–7. (in Russian).
9. Muratov A.A., Koshukayeva M.K., Aytbayev K.A. i dr. Issledovaniye kardiovaskulyarnykh faktorov riska u detey s nasledstvennoy otyagoshchennost'yu. [Study of cardiovascular risk factors in children with hereditary complications]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2020; 19(1): 2377. (in Russian).
10. Bekezin V.V. Arterial'naya Gipertenziya u detey i podrostkov. [Arterial hypertension in children and adolescents]. *Smolenskiy Meditsinskiy Al'manakh.* 2016; (3): 192–208. (in Russian).
11. Novikov S.Yu., Shestopalov A.V. Sravnitel'nyy analiz pokazateley lipidnogo i uglevodnogo obmena u podrostkov s arterial'noy gipertenziyey i ozhireniyem. [Comparative analysis of lipid and carbohydrate metabolism indicators in adolescents with arterial hypertension and obesity]. *Voprosy detskoy diyetologii.* 2019; 17(3): 18–27. (in Russian).
12. Mil'ner Ye.B., Yevdokimova N.V., Novikova V.P., Khavkin A.I. Kardiovaskulyarnyye riski podrostkovogo ozhireniya. [Cardiovascular risks of adolescent obesity]. *Voprosy prakticheskoy pediatrii.* 2022; 17(5): 83–9. (in Russian).
13. Luk'yanov V.F., Raygorodskiy Yu.M., Bolotova N.V., Posokhova N.V. Korrektsiya arterial'noy gipertonii pri ozhireнии u lits molodogo vozrasta. [Correction of arterial hypertension in obesity in young people]. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya.* 2016; 15(3): 146–50. (in Russian).
14. Bolotova N.V., Posokhova N.V., Dronova Ye.G., Luk'yanov V.F. Faktory riska formirovaniya arterial'noy gipertenzii u detey i podrostkov s ozhireniyem. [Risk factors for the development of arterial hypertension in obese children and adolescents]. *Pediatrica.* Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2013; 92(5): 40–4. (in Russian).
15. Polenova N.V., Shumilov P.V. Profilaktika prezhdvremennogo ateroskleroza. Obshchaya kharakteristika dislipidemii u detey. [Prevention of premature atherosclerosis. General characteristics of dyslipidemia in children]. 2021; (5): 84–103. (in Russian).
16. Obnovlennaya informatsiya o konsensusnom zayavlenii Yevropeyskogo obshchestva ateroskleroza po gomozigotnoy semeynoy giperkholesterinemii: novyye obmena i regulyatsii arterial'nogo davleniya, i psichovegetativnyye izmeneniya u molodykh, odnositel'no zdorovykh lits. [Genes associated with disorders of lipid metabolism and blood pressure regulation, and psychovegetative changes in young, relatively healthy individuals]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2016; 15(6): 53–7. (in Russian).

REFERENCES

1. Vasilos L.V., Arame M.G. Ekologicheskiye predispositsii k razvitiyu izbytochnogo vesa i ozhireniya u detey. [Environmental prerequisites for the development of overweight and obesity in children]. 2016; 4(67): 20–5. (in Russian).
2. Sovremennyy vzglyad spetsialistov na problemu ozhireniya u detey. [Modern views of specialists on the problem of obesity in children]. *Pediatriceskaya farmakologiya.* 2021; 18(2): 166–8. (in Russian).
3. Kovtun O.P., Anufrieva E.V., Neupokoeva L.Y. Body component composition features of children with overweight and obesity. 2019; 174(6): 164.
4. Savchuk D.V., Shin V.F., Teplyakova E.D. et al. Gut microbiota and its correlation with obesity in children. *Pediatric Nutrition.* 2019; 17(5): 54–61.
5. Yevdokimova N.V. Risk arterial'noy gipertenzii u detey razlichnogo vozrasta s ozhireniyem. [The risk of arterial hypertension in children of different ages with obesity]. *Children's Medicine of the North-West.* 2021; 9(4): 55–8. (in Russian).
6. Grigor'yeva I.N., Notova T.Ye. Polimorfizm gena apolipoproteina Ye, zhelchnokamennaya bolezni, sakharnyy diabet 2 tipa i narusheniya lipidnogo obmena. [Polymorphism of the apolipoprotein E gene, cholelithiasis, type 2 diabetes mellitus and lipid metabolism disorders]. *Ateroskleroz.* 2023; 19(1): 47–56. (in Russian).
7. Shvarts Yu.G., Yel'kina A.Yu., Akimova N.S. i dr. Geny, assotsirovannyye s narusheniyami lipidnogo

- metody lecheniya i klinicheskiye rekomendatsii. [Update on the European Atherosclerosis Society consensus statement on homozygous familial hypercholesterolemia: new treatments and clinical recommendations]. 2023; 44(25): 2277–91. (in Russian).
17. Kamalova A.A. Diyeta pri giperkholesterinemii u detey. [Diet for hypercholesterolemia in children. Issues of modern pediatrics]. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2020; 19(4): 309–15. (in Russian).
 18. Chobanov R.E., Tagiyeva A.A. Azerbaijan Medical University, Baku. Interdependence of population prevalence of body excessive weight, obesity and hypercholesterolemia in school-age children. Meditsinskie novosti. 2019; (5): 74–7.
 19. Firsova L.A., Evdokimova N.V., Novikova V.P. et al. Markers of endothelial dysfunction in children with obesity. University Therapeutic Journal. 2022; (4): 135.
 20. Povarova O.V., Gorodetskaya Ye.A., Kulyak O.Yu. i dr. Obosnovaniye podkhodov k korrektsii narusheniy lipidnogo obmena i nealkogol'noy zhirovoy bolezni pecheni u detey s ekzogennno-konstitutsional'nym ozhireniyem. Ozhireniye i metabolizm. [Rationale for approaches to the correction of lipid metabolism disorders and non-alcoholic fatty liver disease in children with exogenous constitutional obesity. Obesity and metabolism]. 2022; 19(1): 19–26. (in Russian).
 21. Avdeyeva T.G., Alekseyeva Ye.I., Bakradze M.D. i dr. Pediatriya. [Pediatrics]. Natsional'noye rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2014. (in Russian).
 22. Aleshina Ye.I., Andriyanov A.I., Bogdanova N.M. i dr. Metody issledovaniya nutritivnogo statusa u detey i podrostkov. [Methods for studying nutritional status in children and adolescents]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2014. (in Russian).
 23. Bulavko YA.E., Uspenskiy Yu.P., Aleksandrovich Yu.S. i dr. Formirovaniye metabolicheskogo sindroma v detskom vozraste: teoreticheskiye i prikladnyye klinicheskiye aspekty. [Formation of metabolic syndrome in childhood: theoretical and applied clinical aspects]. Pediatr. 2019; 10(4): 67–78. DOI: 10.17816/PED10467-78 (in Russian).
 24. Medyanik M.I., Pokhlebkina A.A., Mil'ner Ye.B. Ozhireniye u detey. Rol' zhelchnykh kislot v patofiziologii ozhireniya. [Obesity in children. The role of bile acids in the pathophysiology of obesity]. Universitetskiy terapevticheskiy vestnik. 2021; 3(1): 36–48. (in Russian).
 25. Catapano A., Reiner Z., De Backer G. et al. EAS/EAS Guidelines for the management of dyslipidemias. The Task Force for the management of dyslipidemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). 2011; 32(14): 1769–818.
 26. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J. 2016; 14; 37(39): 2999–3058.
 27. Sumarokov A.B. Inklisiran — lipid-snizhayushchiy preparat, ispol'zuyushchiy metod RNK-terapii. Gipo-lipidemicheskiy potentsial. [Inclisiran is a lipid-lowering drug using RNA therapy. Hypolipidemic potential]. Kardiologicheskiy vestnik. 2022; 17(4): 32–7. (in Russian).
 28. Voyevoda M.I., Gurevich V.S., Yezhov M.V., Sergiyenko I.V. Inklisiran — novaya era v gipolipidemicheskoy terapii. [Inclisiran is a new era in lipid-lowering therapy]. Kardiologiya. 2022; 62(6): 57–62. (in Russian).

DOI: 10.56871/UTJ.2024.50.65.005

УДК 616.33-083.2-036.11-089+617-089.844+338.45+611.08+616-08-039.75

ОПЫТ УСПЕШНОГО ИМПОРТОЗАМЕЩЕНИЯ ПУНКЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЭНТЕРАЛЬНОГО ДОСТУПА ДЛЯ КОРМЛЕНИЯ ПАЛЛИАТИВНЫХ БОЛЬНЫХ

© Максим Владимирович Гавшук

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Максим Владимирович Гавшук — к.м.н., доцент кафедры общей медицинской практики. E-mail: gavshuk@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4521-6361 SPIN: 2703-3589

Для цитирования: Гавшук М.В. Опыт успешного импортозамещения пункционных технологий организации энтерального доступа для кормления паллиативных больных // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 58–63. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.50.65.005>

*Поступила: 15.09.2023**Одобрена: 21.11.2023**Принята к печати: 01.12.2023*

РЕЗЮМЕ. Введение. Для организации энтерального питания паллиативных больных отдается предпочтение пункционным способам формирования гастростомы, которые могут быть недоступны вследствие ограничения импорта необходимых расходных материалов. В рамках проведенной научно-исследовательской работы разработана оригинальная малоинвазивная технология формирования питательного свища. **Цель.** Представить накопленный опыт успешного формирования энтерального доступа для кормления паллиативных больных путем минимальной гастростомии через мини-лапаротомию. **Материалы и методы.** Исследование проведено на клинической базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в Городской больнице № 26. Критерием отбора пациентов служили: дисфагия III–IV степени, невозможность радикального устранения причины дисфагии и выполнения пункционной гастростомии, информированное добровольное согласие пациента. **Результаты.** Минимальная гастростомия через мини-лапаротомию выполнена 24 больным в возрасте от 37 до 85 лет, средний возраст — $60,6 \pm 13,87$ года. Операция выполнена под общим наркозом в 22 (91,7%) случаях, в 2 (8,3%) случаях — под местной анестезией. Длительность вмешательства составила от 25 до 65 минут, в среднем — $31,3 \pm 8,24$ минуты. Больших осложнений со стороны гастростомы не было. В раннем послеоперационном периоде в 5 (20,8%) случаях наблюдались малые осложнения. Выписаны из стационара на амбулаторное лечение или переведены в хоспис 19 (79,2%) больных, 5 (20,8%) пациентов умерли в период стационарного лечения от причин, не связанных с операцией. После выписки из стационара наблюдались 18 (75%) больных. На момент написания статьи умерли 14 (58,3%) пациентов в сроки от 4 до 69 дней, среднее — $27,1 \pm 19,18$ дней. Другие 4 больных продолжают наблюдаться в сроки 38, 79, 94 и 310 дней. **Выводы.** Представленный пятилетний опыт применения минимальной гастростомии через мини-лапаротомию позволяет рассматривать эту операцию как возможный способ импортозамещения при недоступности пункционных способов гастростомии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: энтеральное питание; гастростома; питательный свищ; малоинвазивная гастростомия; импортозамещение; организация энтерального питания; паллиативная помощь; дисфагия.

SUCCESSFUL EXPERIENCE OF IMPORT SUBSTITUTION OF PUNCTURE TECHNOLOGIES FOR THE ENTERAL FEEDING OF PALLIATIVE PATIENTS

© Maksim V. Gavshchuk

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Maksim V. Gavshchuk — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General Medical Practice. E-mail: gavshuk@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-4521-6361 SPIN: 2703-3589

For citation: Gayshchuk MV. Successful experience of import substitution of puncture technologies for the enteral feeding of palliative patients. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):58–63. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.50.65.005>

Received: 15.09.2023

Revised: 21.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. Introduction. To organize enteral nutrition for palliative patients, preference is given to percutaneous methods of forming a gastrostomy, which may be unavailable due to import restrictions on the necessary consumables. As part of the conducted research, an original minimally invasive technology for creating a feeding fistula has been developed. **The aim of the study** is to present accumulated experience of the successful use of enteral access for feeding palliative patients through minimal gastrostomy via minilaparotomy. **Materials and methods.** The study was conducted at the clinical base of the Saint Petersburg State Pediatric Medical University in City Hospital No. 26. Patient selection criteria included dysphagia grades III–IV, inability to radically eliminate the cause of dysphagia and perform a puncture gastrostomy, and informed voluntary patient consent. **The results and discussion.** Minimal gastrostomy via minilaparotomy was performed in 24 patients aged from 37 to 85 years, with an average age of 60.6 ± 13.87 years. The procedure was performed under general anesthesia in 22 (91.7%) cases and under local anesthesia in 2 (8.3%) cases. The duration of the intervention ranged from 25 to 65 minutes, with an average of 31.3 ± 8.24 minutes. There were no major complications related to gastrostomy. Minor complications were observed in 5 (20.8%) cases in the early postoperative period. Nineteen (79.2%) patients were discharged for outpatient care or transferred to hospice care, while 5 (20.8%) patients died during the hospitalization period due to causes unrelated to the surgery. After discharge, 18 (75%) patients were under observation. At the time of writing this article, 14 (58.3%) patients died within a range of 4 to 69 days, with an average of 27.1 ± 19.18 days. Another 4 patients continued to be monitored for periods of 38, 79, 94, and 310 days. **Conclusion.** The presented five-year experience of using minimal gastrostomy via minilaparotomy allows us to consider this procedure as a potential means of import substitution when percutaneous gastrostomy methods are not feasible.

KEY WORDS: enteral nutrition; gastrostomy; nutritional fistula; minimally invasive gastrostomy; import substitution; organization of enteral nutrition; palliative care; dysphagia.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность организации питания паллиативных больных с тяжелой дисфагией не вызывает сомнений. В случаях невозможности кормления естественным путем общепризнаны преимущества энтерального питания. При длительной дисфагии III–IV степени требуется обеспечение энтерального доступа для введения питательной смеси в желудочно-кишечный тракт [5, 7, 10]. Для этого пациенту в рамках специализированной медицинской помощи хирургического профиля формируется искусственный питательный свищ — гастростома или еюностома. Современные медицинские технологии позволяют выполнять эти вмешательства пункционным способом под контролем фиброгастроскопии, рентгеноскопии или ультразвукового исследования, что минимизирует операционную травму для пациента и делает эти методики операцией выбора [1, 2, 9, 10, 12]. В США формируется более 200 000 чрескожных пункционных гастростом в год [6], в Великобритании ежегодно выполня-

ется 17 000 таких операций [11]. Главным недостатком этих вмешательств для отечественной системы здравоохранения является необходимость импортных одноразовых наборов расходных материалов, которые отличаются высокой стоимостью и могут быть недоступны вследствие ограничительных санкций со стороны стран, где локализовано производство. Именно поэтому в российских стационарах для паллиативной коррекции дисфагии наиболее часто применяют традиционные операции через травматичный лапаротомный доступ [3, 8]. Таким образом, обеспечение энтерального доступа является не только хирургической, но и организационной проблемой. В рамках проведенной диссертационной научно-исследовательской работы изучены хирургические и организационные аспекты энтерального питания паллиативных больных с дисфагией, одним из результатов чего стала разработка оригинальной малоинвазивной технологии формирования питательного свища — минимальной гастростомии через мини-лапаротомию (патент RU2745655C1) [4].

ЦЕЛЬ

Представить накопленный опыт успешного формирования энтерального доступа для кормления паллиативных больных путем минимальной гастростомии через мини-лапаротомию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Минимальная гастростомия через мини-лапаротомию выполнялась больным с дисфагией III–IV степени на клинической базе Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета в Городской больнице № 26. Технология операции проста: под местной анестезией или наркозом производилась мини-лапаротомия в проекции тела желудка длиной около 3 см. Зона доступа выбиралась с учетом расположения газового пузыря желудка на обзорной рентгенографии органов брюшной полости стоя, до операции. После вскрытия брюшной полости края раны разводились крючками, производился осмотр и пальпация прилежащей к доступу зоны брюшной полости. При возможности установки назогастрального зонда желудок раздувался воздухом. Пинцетом или атравматическим зажимом типа Алиса захватывалась передняя стенка желудка в верхней трети тела, подтягивалась в рану. На 1,5 см от точки будущего разреза стенки желудка накладывались несколько швов-держалок, из них 2 — вдоль оси раны передней брюшной стенки. Между швами вскрывался просвет желудка, проверялся гемостаз, заводился конец гастростомической трубки баллонного типа в просвет желудка, заполнялся баллон водой. После подтягивания стенку желудка свободными концами швов-держалок подшивали к париетальной брюшине передней брюшной стенки. При тонкой передней брюшной стенке в верхний и нижний швы по ходу раны захватывались края стенок влагалища прямой мышцы живота. Рана послойно ушивалась. После ушивания кожи гастростомическая трубка фиксировалась к коже с незначительным натяжением узловым швом или наружной прижимной пластиной [4].

Критерием отбора пациентов служили дисфагия III–IV степени, невозможность радикального устранения причины дисфагии или выполнения пункционной гастростомии, информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании. Проведение работы одобрено Этическим комитетом

Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

С апреля 2017 года по сентябрь 2023 минимальная гастростомия через мини-лапаротомию выполнена 24 больным в возрасте от 37 до 85 лет, средний возраст — $60,6 \pm 13,87$ года. Среди оперированных было 15 (62,5%) мужчин и 9 (37,5%) женщин.

Дисфагия носила механический характер у 21 (87,5%) больного, страдавшего запущенной онкологической патологией. В 3 (12,5%) случаях причиной функциональной дисфагии были последствия тяжелой черепно-мозговой травмы.

Операция выполнена под общим наркозом в 22 (91,7%) случаях, в 2 (8,3%) случаях — под местной анестезией. Выбор способа анестезии проводился с учетом пожеланий пациентов, которые в большинстве случаев предпочитали наркоз. Длительность вмешательства составила от 25 до 65 минут, в среднем — $31,3 \pm 8,24$ минуты. Выполнение 1 операции в течение 65 минут было обусловлено техническими трудностями из-за фиксированной диафрагмальной грыжи, потребовавшими расширения доступа. При исключении этого случая средняя длительность операции — $29,8 \pm 4,12$ минут.

Кормление через гастростому начиналось на 1-е сутки после операции 5–6 раз в день с постепенным увеличением объема питания от 100 до 250 мл. Продолжительность стационарного лечения после операции составила от 4 до 22 койко-дней, в среднем — $6,3 \pm 3,7$ дня. Длительное (22 койко-дня) лечение в стационаре наблюдалось в 1 (4,2%) случае, закончившемся летальным исходом, обусловленным основной патологией и развитием тяжелого сепсиса.

В раннем послеоперационном периоде больших осложнений, требовавших хирургического вмешательства, не было. В 5 (20,8%) случаях наблюдались малые осложнения. У 3 (12,5%) пациентов произошло выпадение гастростомической трубки из-за повреждения желудочного баллона при психомоторном возбуждении или произвольных движениях больного во сне. Во всех случаях успешно произведена повторная установка гастростомической трубки баллонного типа, что подтверждает надежность операции. В 2 (8,3%) случаях развилась мацерация кожи вокруг свища, которая потребовала дополнительных перевязок с цинковой пастой. Других осложнений со сто-

роны гастростомы во время стационарного лечения не наблюдалось.

Выписаны из стационара на амбулаторное лечение или переведены в хоспис 19 (79,2%) больных. Госпитализация завершилась летальным исходом в 5 (20,8%) случаях на 4, 5, 6 и 22-е сутки после операции. В 2 случаях проведено патологоанатомическое вскрытие, в 3 случаях вскрытие не производилось в связи с отказом родственников и отсутствием сомнений в причине смерти. Причинами смерти явились прогрессирующая полиорганная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, сепсис вследствие гнойного менингита.

После выписки из стационара наблюдались 18 (75%) больных, информацию об 1 (4,2%) пациенте получить не удалось. На момент написания статьи умерли 14 (58,3%) больных в сроки от 4 до 69 дней, среднее — $27,1 \pm 19,18$ дня. Другие 4 больных продолжают наблюдаться в сроки 38, 79, 94 и 310 дней.

Больших осложнений у пациентов не наблюдалось. В 5 (20,8%) случаях были периоды небольшого подтекания желудочного содержимого помимо трубки с мацерацией кожи вокруг свища, что требовало дополнительных перевязок с цинковой пастой. У 1 (4,2%) пациента произошло расширение свищевого канала и выпадение питательной трубки диаметром 24 Fr, что было обусловлено дефектами ухода и избыточным натяжением гастростомической трубки при фиксации наружной прижимной пластинкой. Пациенту установлена гастростомическая трубка большего диаметра (30 Fr), проведено повторное обучение родственников уходу. У 4 (16,7%) больных произошла перфорация желудочного баллона гастростомической трубкой с последующим выпадением из свища, что потребовало повторной установки гастростомической трубки баллонного типа.

ОБСУЖДЕНИЕ

Отличительной особенностью пункционных методов гастростомии является минимальное повреждение тканей передней брюшной стенки, что обуславливает преимущества этих операций. Однако доступность этих методик недостаточна из-за необходимости импортных одноразовых расходных материалов. Организация отечественного производства требует времени и вложения ресурсов. С учетом пока сохраняющегося импорта и возможных изменений политической ситуации, экономически целесообразна разработка альтернативных технологий форми-

рования питательного свища. Предлагаемая методика приближается по травматичности к чрескожной эндоскопической гастростомии, отличается простой техникой выполнения и надежностью формирования свищевого канала за счет гастропексии, что подтверждается отсутствием случаев несостоятельности свища после выпадения и повторной установки питательной трубки. По длительности операция приближается к чрескожной пункционной гастростомии под контролем гастроскопии, которая в Городской больнице № 26 в стандартных случаях занимает около 20 минут. Малая продолжительность жизни неизлечимых пациентов после операции ожидаема и затрудняет накопление отдаленных результатов, однако имеющиеся результаты позволяют сделать вывод о перспективности разработанной технологии малоинвазивной гастростомии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимальным способом импортозамещения пункционных методик гастростомии является не копирование иностранных изделий, а разработка оригинальных отечественных малоинвазивных технологий.

Представленный пятилетний опыт применения минимальной гастростомии через мини-лапаротомию позволяет рассматривать эту операцию как возможный способ импортозамещения при недоступности пункционных способов гастростомии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Автор получил письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. The author received was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белевич В.Л., Струков Е.Ю., Бреднев А.О., Овчинников Д.В. Чрескожная эндоскопическая гастростомия — метод выбора для длительного энтерального питания. *Новости хирургии*. 2014; 22(6): 750–4.
2. Гавшук М.В., Лисовский О.В., Гостимский А.В. и др. Подготовительный этап к импортозамещению в паллиативной педиатрии на примере гастростомии. *Children's medicine of the North-West*. 2021; 9(1): 84–5.
3. Гавшук М.В., Лисовский О.В., Гостимский А.В. и др. Хирургические методы коррекции дисфагии у взрослых паллиативных больных по данным системы ОМС. *Медицина и организация здравоохранения*. 2021; 2(6): 21–6.
4. Гавшук М.В., Лисовский О.В., Гостимский А.В. и др. Клинические наблюдения минимальной гастростомии через минилапаротомию у паллиативных больных. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2022; 7(1): 182–8. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.1.21.
5. Гостимский А.В., Гавшук М.В., Завьялова А.Н. и др. Особенности нутритивной поддержки и ухода за пациентами с гастростомой. *Медицина: теория и практика*. 2018; 3(2): 3–10.
6. Гурциев М.Х., Ярцев П.А., Тетерин Ю.С. Лапароскопически-ассистированное устранение послеоперационного осложнения чрескожной эндоскопической гастростомии. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2021; 10(4): 808–12. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-808-812.
7. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Лисовский О.В. и др. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей. *Педиатр*. 2017; 6(8): 105–13. DOI: 10.17816/PED86105-113.
8. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Орел В.И. и др. Организация питания стомированного пациента. Выбор пищевого субстрата. *Педиатр*. 2023; 14(2): 93–104. DOI: 10.17816/PED14293-104.
9. Красильников И.А., Орел В.И., Кузнецова Е.Ю. и др. Общественное здоровье и здравоохранение. СПб.: Петрополис; 2000.
10. Петровский А.Н., Попов А.Ю., Барышев А.Г. Чрескожная эндоскопически-ассистированная гастростомия. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019; 8: 69–73.
11. Gkolfakis P., Arvanitakis M., Despott E.J. et al. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients — Part 2: Peri- and post-procedural management. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy*. 2021; 53(2): 178–95. DOI: 10.1055/a-1331-8080.
12. Nunes G., Fonseca J., Barata A.T. et al. Nutritional Support of Cancer Patients without Oral Feed-

ing: How to Select the Most Effective Technique? *GE Port J Gastroenterol*. 2020; 27(3): 172–84. DOI: 10.1159/000502981.

REFERENCES

1. Belevich V.L., Strukov E.Y., Brednev A.O. i dr. Chreskozhnaya endoskopicheskaya gastrostomiya — metod vybora dlya dlitel'nogo enteral'nogo pitaniya. [Percutaneous endoscopic gastrostomy — the method of choice for long-term enteral nutrition]. *Novosti Khirurgii*. 2014; 22(6): 750–4. (in Russian).
2. Gavshchuk M.V., Lisovskij O.V., Gostimskij A.V. i dr. Podgotovitel'nyj etap k importozameshcheniyu v palliativnoj pediatrii na primere gastrostomii. [The preparatory stage for import substitution in palliative pediatrics on the example of gastrostomy]. *Children's medicine of the North-West*. 2021; 9(1): 84–5. (in Russian).
3. Gavshchuk M.V., Lisovsky O.V., Gostimsky A.V. i dr. Khirurgicheskie metody korrektsii disfagii u vzroslykh palliativnykh bol'nykh po dannym sistemy OMS. [Surgical methods for the correction of dysphagia in adult palliative patients according to the CHI system]. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraniya*. 2021; 2(6): 21–6. (in Russian).
4. Gavshchuk M.V., Lisovsky O.V., Gostimsky A.V. i dr. Klinicheskie nablyudeniya minimal'noy gastrostomii cherez minilaparotomiyu u palliativnykh bol'nykh. [Clinical observations of minimal gastrostomy through minilaparotomy in palliative patients]. *Acta Biomedica Scientifica*. 2022; 7(1): 182–8. DOI: 10.29413/ABS.2022-7.1.21. (in Russian).
5. Gostimskij A.V., Gavshchuk M.V., Zav'yalova A.N. i dr. Osobennosti nutritivnoj podderzhki i uhoda za pacientami s gastrostomij. [Features of nutritional support and care for patients with gastrostomy]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2018; 3(2): 3–10. (in Russian).
6. Gurtsiyev M.K., Yartsev P.A., Teterin Yu.S. i dr. Laparoskopicheski-assistirovannoe ustranenie posleoperatsionnogo oslozheniya chreskozhnoy endoskopicheskoy gastrostomii. [Laparoscopically-Assisted Elimination of Postoperative Complications of Percutaneous Endoscopic Gastrostomy]. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'* Russian Sklifosovsky. 2021; 10(4): 808–12. DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-808-812. (in Russian).
7. Zavyalova A.N., Gostimskii A.V., Lisovskii O.V. i dr. Enteral'noe pitanie v palliativnoy meditsine u detey. [Enteral nutrition in palliative medicine in children]. *Pediatr*. 2017; 6(8): 105–13. DOI: 10.17816/PED86105-113. (in Russian).
8. Zav'yalova A.N., Novikova V.P., Orel V.I. i dr. Organizatsiya pitaniya stomirovannogo pacienta. Vybora pishchevogo substrata. [Organization of nutrition of the

- stomatized patient. The choice of a food substrate]. *Pediatr.* 2023; 14(2): 93–104. DOI: 10.17816/PED14293-104. (in Russian).
9. Krasil'nikov I.A., Orel V.I., Kuznecova E.Yu. i dr. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdravooohranenie*. [Public health and healthcare]. Sankt-Peterburg: Petropolis Publ.; 2000. (in Russian).
 10. Petrovskiy A.N., Popov A.Yu., Baryshev A.G. *Chreskozhnaya endoskopicheski-assistirovannaya gastrostomiya*. [Percutaneous endoscopic gastrostomy]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019; 8: 69–73. (in Russian).
 11. Gkolfakis P., Arvanitakis M., Despott E.J. et al. Endoscopic management of enteral tubes in adult patients — Part 2: Peri- and post-procedural management. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. Endoscopy*. 2021; 53(2): 178–95. DOI: 10.1055/a-1331-8080.
 12. Nunes G., Fonseca J., Barata A.T. et al. Nutritional Support of Cancer Patients without Oral Feeding: How to Select the Most Effective Technique? *GE Port J Gastroenterol*. 2020; 27(3): 172–84. DOI: 10.1159/000502981.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.52.56.006
УДК 578.834.1+616-036.21+616.33/.34-008.1+616.98

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ SARS-CoV-2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫМ ТРАКТОМ

© Рустам Мурадович Ниязов¹, Яна Вячеславовна Савченко²

¹ Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по г. Санкт-Петербургу и Ленинградской области. 194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, 2

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Рустам Мурадович Ниязов — заведующий гастроэнтерологическим отделением Клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД РФ по СПб и ЛО». E-mail: rustspb@mail.ru
ORCID ID: 0000-0003-0845-3234 SPIN: 3425-7297

Для цитирования: Ниязов Р.М., Савченко Я.В. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2. Эпидемиология, патогенез. Клинические проявления, связанные с желудочно-кишечным трактом // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 64–78. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.52.56.006>

Поступила: 26.10.2023

Одобрена: 28.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Впервые РНК вируса SARS-CoV-2 была выявлена 8 декабря 2019 года у пациента с пневмонией. 31 декабря 2019 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) была оповещена о нескольких случаях вирусной пневмонии, вызванной неизвестным патогеном. 7 января 2020 года информация о новом вирусе была подтверждена, а сам вирус был отнесен к коронавирусам. В январе 2020 года ВОЗ объявила вспышку, связанную с SARS-CoV-2, а 11 марта 2020 года охарактеризовала принявшее мировой масштаб распространение болезни как пандемию. COVID-19 широко известен как заболевание, вызывающее респираторную дисфункцию, однако оно также связано с массой внелегочных проявлений: нарушение свертываемости крови, дисфункция миокарда и аритмия, острый коронарный синдром, острая почечная недостаточность, желудочно-кишечные расстройства, гепатоцеллюлярные повреждения, гипергликемия и кетоз, неврологические заболевания, глазные симптомы и дерматологические осложнения. В данном обзоре затронута эпидемиология, патогенез новой коронавирусной инфекции, а также поражения желудочно-кишечного тракта вирусом SARS-CoV-2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НКВИ-19 — новая коронавирусная инфекция; КОВИД-19; пандемия; SARS-CoV-2; ЖКТ; диарея; постковидная гепатопатия.

NEW CORONAVIRUS INFECTION SARS-CoV-2. EPIDEMIOLOGY, PATHOGENESIS. CLINICAL MANIFESTATIONS, ASSOCIATED WITH THE GASTROINTESTINAL TRACT

© Rustam M. Niyazov², Yana V. Savchenko²

¹ Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for St. Petersburg and Leningrad Region. Kulrury pr., 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194291

² Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Rustam M. Niyazov — Head of the Gastroenterological Department of the Federal State Health Institution “Medical and Sanitary Unit of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation for St. Petersburg and Leningrad Region”. E-mail: rustspb@mail.ru ORCID ID: 0000-0003-0845-3234 SPIN: 3425-7297

For citation: Niyazov RM, Savchenko YaV. New coronavirus infection SARS-CoV-2. Epidemiology, pathogenesis. clinical manifestations, associated with the gastrointestinal tract. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):64-78. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.52.56.006>

Received: 26.10.2023

Revised: 28.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. The RNA of the SARS-CoV-2 virus was first detected on December 8, 2019 in a patient with pneumonia. On December 31, 2019, the World Health Organization (WHO) was alerted to several cases of viral pneumonia caused by an unknown pathogen. On January 7, 2020, information about the new virus was confirmed, and the virus itself was classified as a coronavirus. In January 2020, WHO declared an outbreak associated with SARS-CoV-2, and on March 11, 2020, characterized the global spread of the disease as a pandemic. COVID-19 is widely known as a disease that causes respiratory dysfunction, however, it is also associated with a host of extrapulmonary manifestations: bleeding disorders, myocardial dysfunction and arrhythmia, acute coronary syndrome, acute renal failure, gastrointestinal disorders, hepatocellular damage, hyperglycemia and ketosis, neurological diseases, ocular symptoms and dermatological complications. This review covers the epidemiology, pathogenesis of NCVI, as well as damage to the gastrointestinal tract by the SARS-CoV-2 virus.

KEY WORDS: NCVI-19 — new coronavirus infection; COVID-19; pandemic; SARS-CoV-2; gastrointestinal tract; diarrhea; post-Covid hepatopathy.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Природным резервуаром вируса SARS-CoV-2 являются летучие мыши. Дополнительным резервуаром могут служить млекопитающие, поедающие летучих мышей, с дальнейшим распространением среди людей. Филогенетические исследования выделенных штаммов показали, что геномные последовательности вирусов, найденных в летучих мышах, на 99% идентичны тем, что выделены у пациентов с COVID-19. В настоящее время основным источником инфекции является инфицированный человек, в том числе находящийся в конце инкубационного, продромального периоде (начало выделения вируса из клеток-мишеней) и во время клинических проявлений.

Механизм передачи — аспирационный.

Пути передачи — воздушно-капельный (выделение вируса при кашле, чихании, разговоре) при контакте на близком расстоянии. Контактнo-бытовой путь реализуется через факторы передачи: воду, пищевые продукты и предметы (дверные ручки, экраны смартфонов), контаминированные возбудителем. Риск переноса вируса с рук на слизистые оболочки глаз, носовой и ротовой полости и заболевания доказан. Возможна реализация фекально-орального механизма (в образцах фекалий от пациентов, зараженных SARS-CoV-2, был обнаружен возбудитель) [1].

Установлен факт реализации искусственного механизма передачи SARS-CoV-2. В КНР зарегистрировано более 1700 подтвержденных случаев заболевания медицинских работников, оказывавших помощь больным COVID-19. Восприимчивость к возбудителю высокая у всех групп населения. К группам

риска тяжелого течения заболевания и риска летального исхода относятся люди старше 60 лет, пациенты с хроническими болезнями (болезнями органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, сахарным диабетом, онкологическими заболеваниями).

При комнатной температуре (20–25 °C) SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в высушенном виде до 3 суток, в жидкой среде — до 7 суток. Вирус остается стабильным в широком диапазоне значений pH (до 6 дней при значении pH от 5 до 9 и до 2 дней при pH 4 и pH 11). При температуре +4 °C стабильность вируса сохраняется более 14 дней. При нагревании до 37 °C полная инаktivация вируса происходит в течение 1 дня, при 56 °C — в течение 45 минут, при 70 °C — в течение 5 минут. Вирус чувствителен к ультрафиолетовому облучению дозой не менее 25 мДж/см² и действию различных дезинфицирующих средств в рабочей концентрации [1].

ПАТОГЕНЕЗ

Входные ворота возбудителя — эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (ACE2). TMPRSS2 — клеточная трансмембранная сериновая протеаза II типа способствует связыванию вируса с ACE2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку.

ACE2 располагается в цитоплазматической мембране многих типов клеток человека, в том

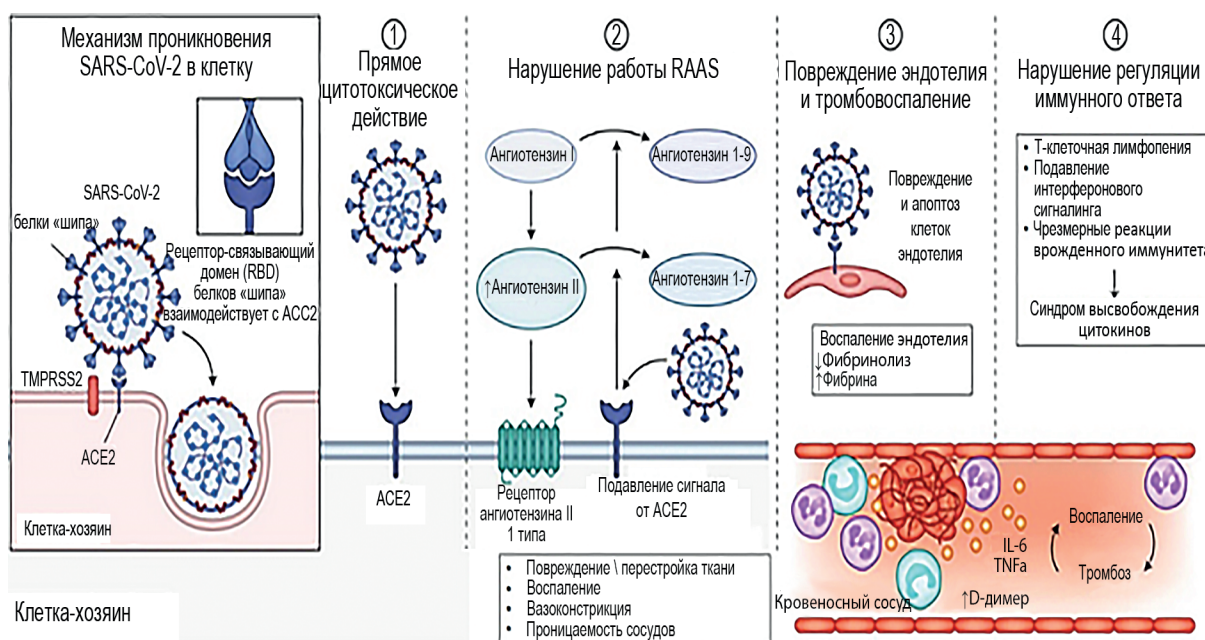


Рис. 1. Рецепторы ангиотензин-превращающего фермента II типа (ACE2). SARS-CoV-2 проникает в клетки-хозяева посредством взаимодействия его «шипов» с рецептором ACE2 в присутствии TMPRSS2. Основные механизмы COVID-19 включают: 1 — прямое повреждение клеток вирусом; 2 — нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как следствие подавления ACE2 после взаимодействия с вирусом, что приводит к снижению расщепления ангиотензина I и ангиотензина II; 3 — повреждение эндотелиальных клеток и тромбовоспаление; 4 — нарушение регуляции иммунного ответа и гипервоспаление, вызванное ингибированием передачи сигналов интерферона, лимфодеплецией Т-лимфоцитов и выработкой провоспалительных цитокинов, особенно IL-6 и TNF α [2–5]

Fig. 1. Angiotensin converting enzyme type II receptors (ACE2). SARS-CoV-2 enters host cells through the interaction of its spikes with the ACE2 receptor in the presence of TMPRSS2. The underlying mechanisms of COVID-19 include: 1 — direct cell damage by the virus; 2 — dysregulation of the RAAS as a consequence of suppression of ACE2 after interaction with the virus, which leads to a decrease in the breakdown of angiotensin I and angiotensin II; 3 — endothelial cell damage and thromboinflammation; 4 — immune dysregulation and hyperinflammation caused by inhibition of interferon signaling, lymphodepletion of T cells, and production of proinflammatory cytokines, especially IL-6 and TNF α [2–5]

числе в альвеолярных клетках II типа в легких и энтероцитах тонкой кишки, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры артерий, макрофагов. ACE2 и TMPRSS2 обнаружены в клетках тканей органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга и других.

Нуклеокапсидный белок вируса был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, слезной жидкости, сперме, вагинальных выделениях. Однако основной и быстро достижимой мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа (AT2) легких, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения.

Полагают, что при COVID-19 может развиваться гастроэнтероколит, так как вирус поражает клетки эпителия желудка, тонкой и толстой кишки, имеющие рецепторы ACE2 [3, 5, 6].

На основании способности SARS-CoV-2 поражать различные органы и ткани высказывается идея о существовании дополнительных рецепторов и ко-рецепторов вируса помимо ACE2. В частности, обсуждается роль CD147 и других рецепторов в инвазии клеток SARS-CoV-2 [1].

В патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. Для поражения легких при COVID-19 характерны выраженное полнокровие капилляров межальвеолярных перегородок, а также ветвей легочных артерий и вен, с замедлением кровотока, со сладжами эритроцитов, свежими фибриновыми и организующимися тромбами; внутрибронхиальные, внутрибронхиолярные и интраальвеолярные кровоизлияния, являющиеся субстратом для кровохарканья, а также периваскулярные кровоизлияния. Поражение сосудистого русла легких — важный фактор патогенеза гипоксии и острого

респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Выраженный альвеолярно-геморрагический синдром характерен для большинства наблюдений, вплоть до формирования, фактически, геморрагических инфарктов (хотя и истинные геморрагические инфаркты нередки). Тромбы сосудов легких важно отличать от тромбоэмболов, так как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) также характерна для COVID-19 [4].

У пациентов с критическим течением COVID-19 развивается васкулярная эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы с наличием антител к фосфолипидам, с клинической картиной, напоминающей катастрофический антифосфолипидный синдром. Клинические и патологические изменения трудно дифференцировать от полиорганного тромбоза, развивающегося при диссеминированном внутрисосудистом свертывании (ДВС) и тромботической микроангиопатии (ТМА). Цитокиновый шторм при COVID-19, как правило, приводит к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода. Уникальной особенностью цитокинового шторма COVID-19 является резкое повышение интерлейкина-10 (IL-10) у критически тяжелых больных пациентов. Периферические концентрации IL-10 значительно выше у пациентов с COVID-19 в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) по сравнению с больными, не являющимися пациентами ОИТ [4].

Основными клетками-мишенями для коронавируса являются клетки альвеолярного эпителия, в цитоплазме которых происходит репликация вируса. После сборки вирионов они переходят в цитоплазматические вакуоли, которые мигрируют к мембране клетки и путем экзоцитоза выходят во внеклеточное пространство. Экспрессии антигенов вируса на поверхность клетки до выхода вирионов из клетки не происходит, поэтому антителообразование и синтез интерферонов стимулируются относительно поздно. Образование синцития под воздействием вируса обуславливает возможность последнего быстро распространяться в ткани. Действие вируса вызывает повышение проницаемости клеточных мембран и усиленный транспорт жидкости, богатой альбумином, в интерстициальную ткань легкого и просвет альвеол. При этом разрушается сурфактант, что ведет к коллапсу альвеол, в результате резкого нарушения газообмена развивается ОРДС. Иммуносупрессивное состояние больного способствует развитию оппортунистических бактериальных

и микотических инфекций респираторного тракта.

БАСИГИН (CD147)

Басигин (CD147, EMMPRIN) — рекомбинантный белок человека из семейства иммуноглобулинов, экспрессирующийся на многих типах клеток, в том числе эпителиальных, эндотелиальных и Т-лимфоцитах. Участвует в развитии малярии, а также поражается вирусом SARS-CoV-2.

Он является членом суперсемейства иммуноглобулинов со структурой, близкой предполагаемой изначальной форме молекул семейства. Человеческий EMMPRIN содержит 269 аминокислот, которые образуют два сильно гликозилированных иммуноглобулинподобных домена типа C2 в N-концевой внеклеточной части. Вторая форма белка также содержит один дополнительный иммуноглобулин-подобный домен в его внеклеточной части. Поскольку члены суперсемейства иммуноглобулинов играют фундаментальную роль в межклеточном распознавании и вовлечены в различные иммунологические события, дифференцировку и развитие, также есть предположение, что басигин играет роль в межклеточном распознавании.

CD147 способствует развитию фиброза легочной ткани. Участвует в миграции клеток, опосредованной матриксной металлопротеиназой, через базальную мембрану в паренхиму центральной нервной системы (ЦНС). Играет решающую роль в адгезии лейкоцитов к эндотелиальным клеткам, что является первой стадией миграции иммунных клеток в ЦНС. Имеет важное значение в миграции половых клеток и их выживаемости/апоптозе в процессе сперматогенеза. Регулирует продукцию матриксных металлопротеиназ (MMPs). При циррозе печени индуцирует секрецию коллагена I и матриксной металлопротеиназы 2 (MMP2), активирующих липоциты. Регулирует экспрессию нескольких изоформ фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и плацентарного фактора роста (PLGF) и влияет на функцию клеток трофобласта. Участвует в образовании нестабильных бляшек и прогрессировании атеросклеротического процесса. Экспрессируясь в ткани головного мозга, выполняет важные регуляторные функции. Экспрессия этой молекулы регистрируется в нейронах, клетках глии, а также в клетках эндотелия церебральных микрососудов. Повреждение гена *CD147* у мышей и дрозофил

(*D. melanogaster*) приводит к потере чувствительности к раздражающим запахам (потеря обоняния). Задействован в патологических процессах ЦНС. Болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, гипоксия/ишемия сопровождаются повышением уровня экспрессии CD147, коррелирующего с продукцией MMPs в ткани головного мозга. Экспрессия CD147 модулирует уровень бета-амилоида (A β), нейротоксического пептида, вовлеченного в дегенерацию нейронов при болезни Альцгеймера. Кроме того, CD147 является посредником при инфицировании малярией.

При циррозе печени трансформирующий фактор роста- β 1 (TGF- β 1) стимулирует экспрессию CD147, которая, в свою очередь, индуцирует секрецию коллагена I и MMP2, активирующих липоциты; примечательно, что снижение экспрессии CD147 соответствует редуцированию выраженности патологического процесса. CD147 способствует и развитию фиброза легочной ткани, но насколько это похоже по механизму участия на развитие цирроза печени, не ясно [4].

TOOL LIKE RECEPTOR-4

Tool Like Receptor-4 (TLR4) является врожденным иммунным рецептором на поверхности клетки, который распознает молекулярные паттерны, связанные с патогенами (PAMPs), включая вирусные белки, и запускает выработку интерферонов I типа и провоспалительных цитокинов для борьбы с инфекцией. Он экспрессируется как на иммунных клетках, так и на тканевых клетках. ACE2, описанный входной рецептор для SARS-CoV-2, присутствует только в ~1–2% клеток легких или имеет низкую экспрессию в легких, и недавно было высказано предположение, что белок spike обладает самым сильным взаимодействием белок–белок с TLR4.

Спайковый гликопротеин SARS-CoV-2 связывает TLR4 и активирует передачу сигналов TLR4 для увеличения экспрессии ACE2 на клеточной поверхности, способствующей проникновению вируса в клетку.

Миокардит, вызванный SARS-CoV-2, и повреждение нескольких органов могут быть вызваны активацией TLR4, aberrантной передачей сигналов TLR4 и гипервоспалением у пациентов с COVID-19. Нейтрализующие антитела против SARS-CoV-2 снижаются у людей в течение всего 3 месяцев после заражения, необходимо принять параллельную стратегию лечения, которая включает

врожденную иммунную систему, помимо противовирусных препаратов.

TLR4 — это рецептор распознавания образцов (PRR), который относится к врожденной иммунной системе. Он распознает множество молекулярных паттернов, связанных с патогенами (PAMPs), от бактерий, вирусов и других патогенов. Кроме того, он распознает определенные молекулярные паттерны, связанные с повреждением (DAMPs), такие как белок 1-й группы высокой мобильности (HMGB1) и белки теплового шока (HSP), высвобождаемые из умирающих или литических клеток во время повреждения ткани хозяина или вирусной инфекции.

TLR4 экспрессируется не только на клеточной поверхности иммунных клеток, таких как макрофаги и дендритные клетки, где он участвует в регуляции острого воспаления, но также на некоторых популяциях клеток, проживающих в тканях, для защиты клеток в случае инфекции и/или для регулирования их фиброзного фенотипа в случаях повреждения тканей.

В упрощенном представлении активация TLR4 патогенными компонентами приводит к выработке провоспалительных цитокинов по каноническому пути и/или выработке интерферонов I типа и противовоспалительных цитокинов по альтернативному пути.

Существуют и другие TLR, такие как TLR3, который прикреплен к внутриклеточным эндосомам и распознает мотивы двухцепочечной РНК (dsRNA) от вторгающихся патогенов после того, как они проникли в клетки. Напротив, TLR4 присутствует как на поверхности клетки, где он распознает вирусные белки до того, как они попадут в клетку, так и в эндосомах, когда запускается его альтернативный сигнальный путь.

TLR4 играет важную роль в инициировании воспалительных реакций, и его чрезмерная стимуляция может быть вредной, приводя к гипервоспалению. Было показано, что нарушение регуляции передачи сигналов TLR4 играет определенную роль в инициации и/или прогрессировании различных заболеваний, таких как ишемия-реперфузионное повреждение, атеросклероз, гипертония, рак, нервно-психические и нейродегенеративные расстройства. Более того, TLR4 также играет важную роль в индукции иммунного ответа хозяина против инфекционных заболеваний, таких как бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, малярия.

Критическая форма COVID-19 является разновидностью цитокинового шторма, а ее

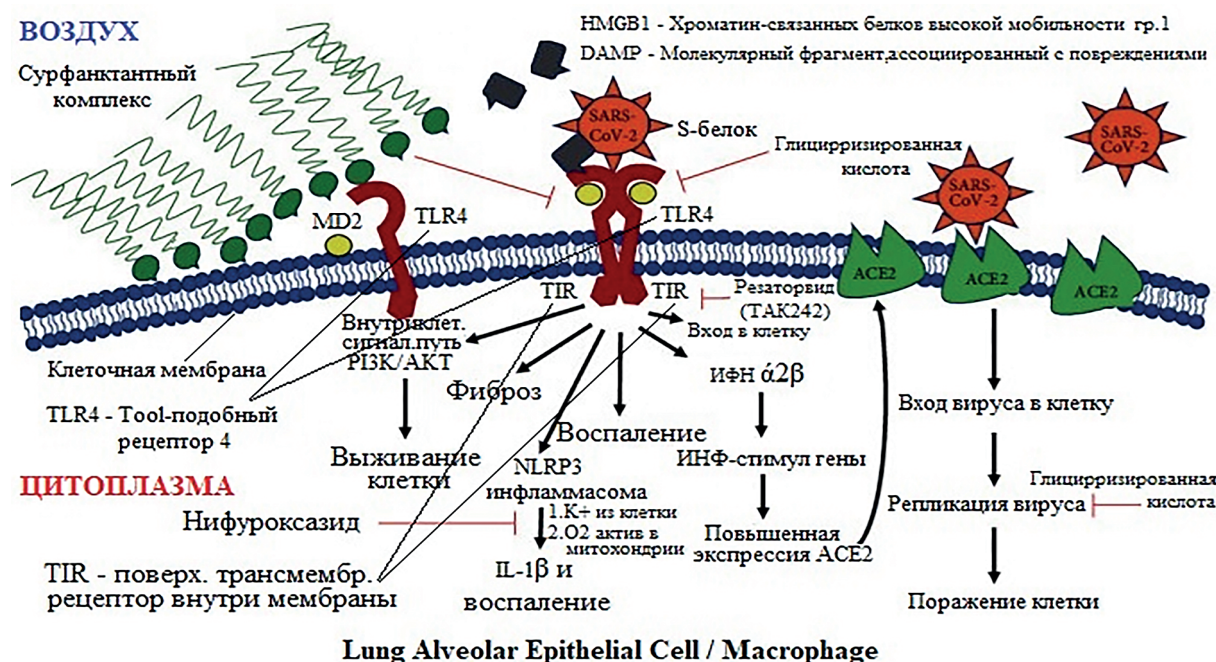


Рис. 2. Легочная секреция сурфактанта приводит к воздействию рецепторов TLR4 на альвеолярных клетках. HMGB1, высвобождаемый из лизированных клеток, активирует TLR4, вызывая чрезмерное воспаление и фиброз. Та же модель применима к сердечной клетке, за исключением того, что в ней не было бы легочных поверхностно-активных веществ, а вместо наружного воздуха это был бы внеклеточный матрикс. В сердце активация TLR4 вирусом SARS-CoV-2 и/или DAMP, высвобождаемыми из инфицированных, некротических клеток или даже регулируемые в местах повреждения, также может вызвать аномальную передачу сигналов в сторону канонического провоспалительного пути, а не альтернативного противовоспалительного пути. Это может вызвать вирусный миокардит. Активация TLR4 также снижает сократимость кардиомиоцитов. Кроме того, SARS-CoV-2 может активировать TLR4 для увеличения передачи сигналов PI3K/Akt в инфицированных клетках, предотвращая апоптоз и, таким образом, увеличивая время репликации вируса. Аберрантная воспалительная сигнализация также может быть распространена на другие ткани, экспрессирующие TLR4, такие как кожа и почки, где вирус, следовательно, вызовет повреждение нескольких органов [2–5]

Fig. 2. Pulmonary surfactant secretion results in the action of TLR4 receptors on alveolar cells. HMGB1 released from lysed cells activates TLR4, causing excessive inflammation and fibrosis. The same model would apply to a heart cell, except there would be no pulmonary surfactants and instead of outside air it would be an extracellular matrix. In the heart, activation of TLR4 by the SARS-CoV-2 virus and/or DAMPs released from infected, necrotic cells or even regulated at sites of injury may also cause abnormal signaling towards the canonical pro-inflammatory pathway rather than the alternative anti-inflammatory pathway. This can cause viral myocarditis. Activation of TLR4 also reduces cardiomyocyte contractility. Additionally, SARS-CoV-2 can activate TLR4 to increase PI3K/Akt signaling in infected cells, preventing apoptosis and thus increasing viral replication time. Aberrant inflammatory signaling can also be extended to other TLR4-expressing tissues such as skin and kidneys, where the virus will consequently cause damage to multiple organs [2–5]

проявления сходны с течением первичного и вторичного гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза (ГЛГ) или синдрома активации макрофагов (САМ). При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, дисрегуляция синтеза провоспалительных, иммунорегуляторных, противовоспалительных цитокинов и хемокинов: IL-1, IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-17, IL-18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), фактор некроза опухоли α

(ФНОα), ИФНγ-индуцируемый белок 10, ИФНα и ИФНβ, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МХБ1), макрофагальный воспалительный белок 1α (МВБ1α), а также маркеров воспаления (СРБ, ферритин) [4, 5]. Необходимо перед началом биологической терапии выполнить интерлейкиновую карту (IL-карту IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, ФНОα), чтобы принимать решение о назначении нужного ингибитора IL.

Цитокиновый шторм при COVID-19, как правило, приводит к развитию ОРДС, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода.

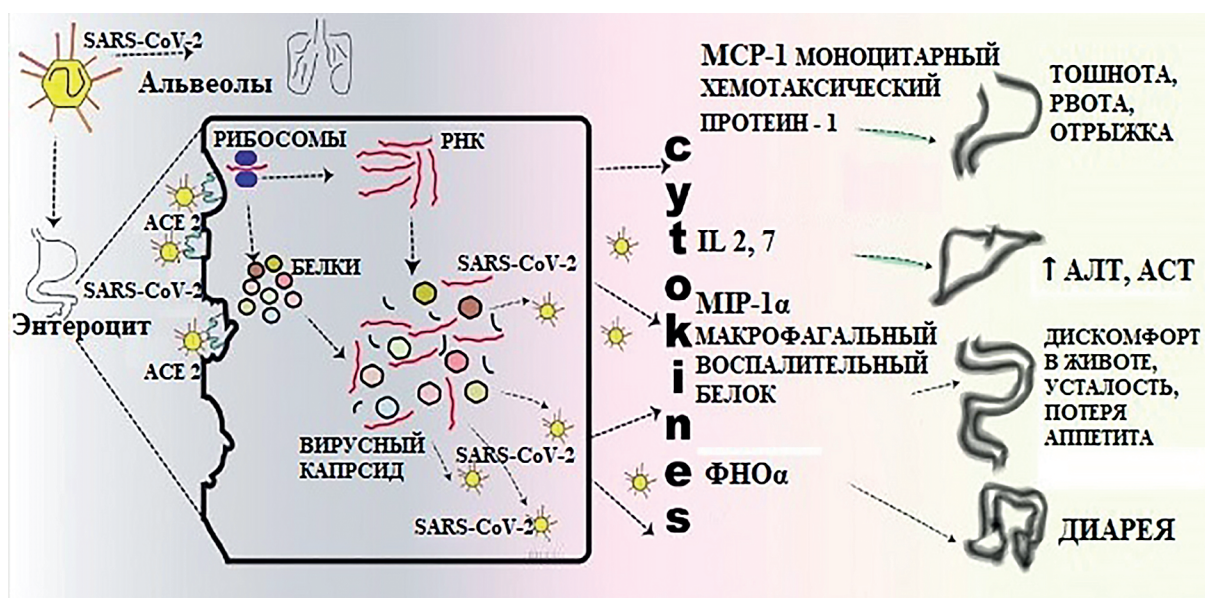


Рис. 3. Механизмы поражения желудочно-кишечного тракта коронавирусом SARS-CoV-2 [2–5]

Fig. 3. Mechanisms of damage to the gastrointestinal tract by coronavirus SARS-CoV-2 [2–5]

Описаны следующие механизмы поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) коронавирусом SARS-CoV-2:

- экспрессия рецепторов ACE2 на клетках органов ЖКТ;
- индукция воспаления и нарушение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ;
- изменение состава и функции микробиоты кишечника, нарушение взаимодействия оси «кишка–легкие».

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Рецепторы ACE2 экспрессируются в пищеводе, желудке, кишечнике, билиарном тракте, печени и поджелудочной железе. SARS-CoV-2, воздействуя на рецепторы АПФ-2 в ЖКТ, способен повышать проницаемость слизистой оболочки кишечника, что приводит к нарушению процессов всасывания жидкости и электролитов энтероцитами.

Кроме того, высказано предположение о возможной ключевой роли рецепторов АПФ-2 в связывании аминокислот из просвета кишечника. Нарушение данной функции рецептора приводит к снижению экспрессии антимикробных пептидов энтероцитами и нарушению гомеостаза кишечной микробиоты. В экспериментах на мышах показано, что вирусная нагрузка может вызывать модификации ферментов в просвете кишечника, вызывая местное воспаление слизистой оболочки и развитие секреторной диареи.

Вirus SARS-CoV-2 может непосредственно поражать клетки органов гепатобилиарной системы, что подтверждается обнаружением повышенной экспрессии рецепторов АПФ-2 в холангиоцитах [7]. Пациенты с тяжелыми заболеваниями печени имеют более высокий риск инфицирования и неблагоприятного исхода COVID-19. Повышение уровня трансаминаз (в пределах 2 раз по сравнению с нормой) было отмечено у 43–57% больных с COVID-19. Кроме того, установлено, что уровень трансаминаз может повышаться у больных с COVID-19 на фоне приема ряда противовирусных препаратов (лопинавира и ритонавира) и нормализоваться после прекращения лечения.

COVID-19, как и любая системная вирусная инфекция, часто ассоциирована с преходящим подъемом уровня трансаминаз, что может отражать общую активацию иммунной системы или воспаление, вызванное циркулирующими цитокинами, без нарушения функции печени, которое обозначается как «сторонний гепатит» (bystander hepatitis). Гистологическое исследование биоптатов печени у больных с COVID-19 выявило мелкокапельную жировую инфильтрацию и слабовыраженное воспаление в дольках печени. Инвазии вируса в гепатоциты обнаружено не было [7].

Развитие наблюдаемых нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта может быть обусловлено несколькими механизмами:

- нарушение кишечного барьера из-за местного воспаления или репликации вируса;

- нарушение регуляции ACE2, дефицит которого повышает восприимчивость кишечника к развитию воспаления; также возможно, что SARS-CoV-2, который снижает экспрессию ACE2 в легких, аналогичным образом снижает ее и в кишечнике;
- изменение состава и функций микрофлоры в результате гипоксии, вызванной вирусом;
- вовлечение оси «кишечник — головной мозг»; нервная система кишечника может поражаться либо напрямую вследствие вирусной инфекции, либо за счет компонентов иммунного ответа, в результате чего усиливается диарея и, вероятно, стимулируется блуждающий нерв, чтобы вызвать рвоту.

Было показано, что дефицит ACE2 изменяет состав микрофлоры кишечника у мышей, а у пациентов с COVID-19 развивается дисбиоз кишечника, сопровождающийся уменьшением разнообразия и численности бактерий. Этот дисбиоз имеет серьезные последствия: микрофлора кишечника может дистанционно стимулировать реакцию организма хозяина на вирусные инфекции дыхательных путей, и наоборот, дисбиоз может ухудшить исход заболевания, поскольку количество бактерий-комменсалов уменьшается, что способствует размножению патогенной флоры. Роль микрофлоры кишечника при коронавирусной инфекции еще предстоит выяснить с целью определения того, может ли микрофлора кишечника служить биомаркером тяжести заболевания или методом лечения этого заболевания [7, 8].

Точкой взаимодействия макроорганизма и его микроокружения является важнейший функциональный элемент микробно-тканевого комплекса ЖКТ — барьер слизистой оболочки, а его проницаемость определяется как ключевая опция в реализации механизмов адаптации, гомеостаза и возникновения заболеваний. Именно на этом уровне начинается формирование таких патофизиологических феноменов, как хроническое системное воспаление, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, которые составляют соматический статус пациента, в том числе и при инфицировании коронавирусом SARS-CoV-2 [8].

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

Инкубационный период составлял от 2 до 14 суток, в среднем 5–7 суток, однако сейчас мы видим ускорение до вируса гриппа (2–3 дня).

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ COVID-19

Наиболее распространенными симптомами новой коронавирусной инфекции считаются лихорадка, кашель, одышка, миалгия и утомляемость.

Из менее распространенных симптомов к пищеварительной системе относятся следующие:

- потеря вкуса (дисгевзия) и обоняния (аносмия);
- анорексия;
- диарея;
- тошнота;
- рвота;
- метеоризм;
- дискомфорт/боль в брюшной полости.

По данным нашего центра (КГ «МСЧ МВД РФ по СПб и ЛО»), постковидный синдром проявлялся в виде:

- боли в эпигастральной области и в нижних отделах живота — 48,9%;
- кашицеобразный стул — 23,9%, диарея сохранялась на протяжении 10–14 дней у 10%;
- дискомфорт в правом подреберье — 11,3%;
- склонность к запорам — 9,2%;
- одышка при физической нагрузке — 3,07%;
- слабость и головокружение — 3,63%.

На ультразвуковом исследовании органов брюшной полости (УЗИ ОБП) преобладают диффузные изменения печени и поджелудочной железы.

По результатам фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) чаще всего выявлялся поверхностный гастрит — 98%, атрофический гастрит — 2%, недостаточность кардиального жома, катаральный рефлюкс-эзофагит — 25%, скользящая грыжа пищеводного отверстия диафрагмы — 35%, эрозии и язвы желудка и двенадцатиперстной кишки — 40%.

На видеокколоноскопии в 4,68% выявлен терминальный илеит, 9,2% — воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит).

Большую часть поражения ЖКТ при НКВИ составила постковидная гепатопатия (32,4%), причем чаще всего наблюдалось изолированное повышение уровней АЛТ и АСТ, как правило, не превышающее в 1,5–2 раза верхнюю границу нормы. При тяжелом течении COVID-19 увеличение АЛТ достигало 2–5 норм и выше.

Установлено, что COVID-19 может начаться не с кашля и повышенной температуры, а с тошноты и диареи. По данным большинства зарубежных исследователей, значительная

Таблица 1

Клинические проявления различных штаммов коронавируса SARS-CoV-2

Table 1

Clinical manifestations of different strains of coronavirus SARS-CoV-2

Штамм / Strain	Выявление / Detection	Время / Time	Инкубация / Incubation	Симптомы / Symptoms	R0 заразность / R0 contagiousness
	Ухань / Wuhan	XII — 19	7–14 дней / days	Лихорадка, кашель, anosmia, мышечная боль / Fever, cough, anosmia, muscle pain	1–2 человека / people
Альфа / Alpha	Великобритания / United Kingdom	IX — 20	5–10 дней / days	Лихорадка, кашель, anosmia, мышечная боль / Fever, cough, anosmia, muscle pain	2–3 человека / people
Дельта / Delta	Индия / India	X — 20	< 5 дней / days	Лихорадка, диарея, тошнота, рвота, мышечная боль / Fever, diarrhoea, nausea, vomiting, muscle pain	5–6 человек / people
Омикрон / Omicron	ЮАР / South Africa	XI — 21	2–4 дня / days	Лихорадка, усталость, головная боль, боль в горле, мышечная боль / Fever, fatigue, headache, sore throat, muscle pain	10–13 человек / people
Стелс-омикрон / Stealth Omicron	Дания / Denmark	I — 22	2–3 дня / days	Повышение температуры, конъюнктивит, першение, сухость в горле, головокружение, сильная усталость и слабость, головные боли, дискомфорт в области спины и почек / Fever, conjunctivitis, tickling, dry throat, vertigo, extreme fatigue and weakness, headaches, discomfort in the back and kidneys	10–14 человек / people
Кентавр / Centaur	Индия / India	V — 22	2–3 дня / days	Небольшая температура, насморк, головная боль, слабость, местами заложенность горла, кашель, рвота, тошнота, диарея / low temperature, runny nose, headache, weakness, throat congestion in places, cough, vomiting, nausea, diarrhea	10–14 человек / people

часть пациентов госпитализируется с гастроинтестинальными симптомами (26–50,5%). Снижение аппетита в дебюте заболевания отмечается у 3/4 больных. Метаанализ свидетельствует, что снижение аппетита зачастую достигает выраженности анорексии. Диарея присутствовала у трети больных, рвота — лишь в 3,9%. Имеются данные о возможности развития изолированной диареи, предшествующей кашлю и лихорадке. У большинства пациентов гастроинтестинальная симптоматика сочетается с бронхопульмональной. Изолированные гастроинтестинальные симптомы, как правило, сочетаются с лихорадкой [9].

У каждого пятого больного диарея является первым симптомом болезни. Длительность диареи колеблется от 1 до 14 дней, со средней продолжительностью 5 дней и частотой 4–6 дефекаций в день.

Рецепторные поля вируса SARS-CoV-2 АПФ-2 экспрессируются не только в легких,

но и в слизистой оболочке пищевода, желудка и кишечника. Описаны не только наличие в этих органах рецепторов ACE2, но и клеточных сериновых протеаз — трансмембранных сериновых протеаз 2-го типа (TMPRSS2), которые взаимодействуют с S-белком коронавируса на клеточных мембранах.

В пищеводе ACE2 высоко экспрессируется эпителием, с чем связывают описанные случаи эрозивного эзофагита у лиц, инфицированных коронавирусом с клиническими проявлениями COVID-19 [9–11].

Лечение COVID-19-инфекции с применением высоких доз нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парацетамола в течение 7–14 дней повышает риск развития НПВП-ассоциированной гастроэнтеропатии, способствует обострению хронических заболеваний — гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) с мучительными симптомами изжоги, эозинофильного эзофа-

гита с дисфагией, язвенной болезни, хронического *H. pylori*-ассоциированного гастрита [9].

К факторам риска неблагоприятного течения COVID-19 при хронических заболеваниях пищевода и желудка относятся:

- 1) ГЭРБ с эрозивным эзофагитом;
- 2) эозинофильный эзофагит с дисфагией;
- 3) *H. pylori*-ассоциированный гастрит с эрозиями;
- 4) НПВП-ассоциированная гастроэнтеропатия;
- 5) язвенная болезнь, осложненная кровотечением;
- 6) болезнь Крона желудка, осложненная кровотечением.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ РАССТРОЙСТВА

Учитывая роль взаимодействий мозга и кишечника при функциональных расстройствах ЖКТ, предполагается, что стресс и тревога, связанные с пандемией COVID-19, возможно, способствуют обострению практически всех функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта (ФРЖКТ), отмеченных в Римских критериях IV [12–14].

АНТИБИОТИКОАССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ

Механизмы формирования антибиотикоассоциированной диареи хорошо известны. Следует лишь сказать, что в терапии COVID-19 сейчас используются достаточно серьезные антибактериальные препараты, приводящие к дисбактериозу, как следствие — к диарее. Кроме того, ряд других препаратов, не относящихся к антибиотикам, имеют в побочных эффектах ЖКТ-симптомы (гидроксихлорохин, ремдесивир, умифеновир, тоцилизумаб, парацетамол) [15]. Целесообразно говорить о факторах риска развития антибиотикоассоциированной диареи. Ее развитию может способствовать антибактериальная терапия в течение 3 дней и более, применение ингибиторов протонной помпы, блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов, возраст до 5 лет и старше 65 лет, наличие одного и более сопутствующих заболеваний, функциональные нарушения ЖКТ, низкий уровень антител к токсину В *Cl. difficile*, иммунодефицитные состояния [16]. Сюда также можно отнести факторы риска развития COVID-19: контакты с больными (причем следует отметить значимость контактов с секретами ЖКТ, в частности со рвотой, слизью

(при проведении процедуры фиброгастродуоденоскопии)), хронические заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой и дыхательной системы [15]. Для COVID-диареи характерен акт дефекации от 3 до 14 раз в сутки, при этом стул имеет пастообразную форму без примесей слизи, гноя и крови. Диарея у некоторых пациентов постепенно уменьшается и исчезает во время госпитализации, но у части больных наблюдается обратная динамика — количество актов дефекации растет вместе со временем пребывания в стационаре [16]. Типичными сопутствующими гастроэнтерологическими симптомами при диарее, вызванной SARS-CoV-2, являются рвота, тошнота, дискомфорт и болезненность в животе. При этом вирусовыделение со стулом может сохраняться до ≥ 33 дней от начала заболевания даже после отрицательных мазков, взятых из респираторного тракта [17].

ПОРАЖЕНИЕ ПЕЧЕНИ

В различных исследованиях доказано, что клетки желчных протоков высоковосприимчивы к инфекции COVID-19 и поддерживают устойчивую репликацию вируса. Не исключено, что повреждение печени при данной инфекции, прежде всего, определяется поражением холангиоцитов [18–20]. В то же время, в связи с тем что в лабораторной картине превалирует повышение трансаминаз, а не холеstaticких ферментов, существует предположение, что SARS-CoV-2 поражает клетки печени без помощи рецептора АПФ2. Постковидная гепатопатия составляет 14–52% всех поражений ЖКТ в постковидном периоде. Повреждение печени при COVID-19 может быть опосредовано и другими, не связанными с воздействием вируса непосредственно на орган факторами, важнейшим из которых является лекарственная токсичность. Многие жаропонижающие средства, которыми пользуются пациенты при появлении симптомов COVID-19, содержат гепатотоксичный парацетамол (в США допустимая доза 1–1,5 г/д, в РФ — до 3,0 г/д). Различные противовирусные препараты также оказывают на печень повреждающее действие [21].

Пациенты с неалкогольной жировой болезнью печени и неалкогольным стеатогепатитом при наличии метаболических коморбидных состояний (сахарного диабета, артериальной гипертензии и ожирения) относятся к группе повышенного риска тяжелого течения инфекции COVID-19.

Факторы тяжелого течения COVID-19 при хронических заболеваниях печени (ХЗП): тромбоцитопения, гипоальбуминемия, а также коморбидность (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, ожирение), возраст старше 65 лет [22–26].

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА И COVID-19

Высок риск инфицирования пациентов с активными воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в связи с повышенной экспрессией колоноцитами рецепторов ACE2, обеспечивающих связывание SARS-CoV-2 с клетками-мишенями, являющимися «входными воротами» данного инфекционного агента. Активный воспалительный процесс в кишке у пациента с ВЗК — фактор риска инфицирования SARS-CoV-2 и неблагоприятного течения инфекции COVID-19 [27].

Риск заражения SARS-CoV-2 одинаков независимо от того, имеет ли пациент ВЗК или нет. Пациенты с ВЗК в зависимости от проводимой терапии могут попасть в следующие группы риска развития заболевания COVID-19 [28].

Низкий риск

Если пациент принимает какое-либо из лекарств, перечисленных ниже, и если пациент не относится к категориям высокого и умеренного риска, риск развития заболевания COVID-19 такой же, как у населения в целом:

- 5-АСК (например, месалазин, сульфасалазин);
- ректальная терапия (стероидные или 5-АСК суппозитории или микроклизмы);
- топические стероиды (будесонид, будесонид ММХ);
- противодиарейные препараты (например, лоперамид);
- антибиотики.

Умеренный риск

Если пациент принимает какое-либо из лекарств, перечисленных ниже, в течение как минимум 6 недель, у него есть умеренный риск развития заболевания COVID-19 в тяжелой форме:

- генно-инженерные биологические препараты (адалиумаб, ведолизумаб, голимумаб, инфликсимаб, цертолизумаб, этанерцепт и устекинумаб);
- иммунодепрессанты (азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат, циклоспорин);
- ингибиторы янус-киназы (тофацитиниб);
- любой другой иммуносупрессивный/биологический препарат, назначенный в рамках клинического испытания.

Умеренный риск означает, что шансы на развитие тяжелого заболевания COVID-19 выше, чем у населения в целом. Это также относится к случаям, когда пациент прекратил принимать эти лекарства в течение последних 6 месяцев.

Высокий риск

Если к пациенту применимо любое из нижеперечисленного, риск развития заболевания COVID-19 у него высокий.

- В настоящее время пациент принимает пероральные или внутривенные стероиды, эквивалентные 20 мг или более преднизолона в день. Целесообразность прекращения терапии стероидами рассматривается индивидуально в каждом конкретном случае.
- Начат прием нового биологического препарата в течение последних 6 недель в сочетании с другим иммунодепрессантом.
- Наблюдается умеренная/тяжелая атака ВЗК, несмотря на прием иммуносупрессоров/биологических препаратов.
- Присутствует синдром короткой тонкой кишки, требующий парентерального питания.
- Подвержены наибольшему риску пациенты 60 лет или больше, и/или если у них имеются другие сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническое обструктивное заболевание легких, сердечная недостаточность, и пациент принимает одно из лекарств, перечисленных в разделе «умеренный риск».
- Пациентка беременна.

Пациентам настоятельно рекомендуется продолжать прием лекарственных препаратов, поскольку прекращение текущей терапии повышает вероятность обострения ВЗК, и увеличивается риск осложнений при заражении вирусом SARS-CoV-2.

Не рекомендуется назначать новый иммунодепрессант или увеличивать дозу уже действующего препарата в эндемичных зонах по SARS-CoV-2. Прекращение приема тиопуринов бессмысленно в краткосрочной перспективе, хотя данная терапия и связана с риском серьезной вирусной инфекции у пациентов с ВЗК, но требуется несколько месяцев для полного выведения тиопуринов из организма [22, 28].

Пациентам с ВЗК следует избегать терапии кортикостероидами из-за потенциальной возможности продления репликации виру-

са SARS-CoV-2, наблюдаемой у пациентов с COVID-19, если только ее продолжение не является необходимым по иным причинам.

Вместе с тем существует точка зрения, что пациенты с ВЗК, принимающие иммуносупрессивные препараты, должны продолжать их принимать. Риск обострения заболевания ВЗК превышает вероятность заражения SARS-CoV-2.

Пациентам с ВЗК целесообразно отложить все плановые хирургические вмешательства и эндоскопические исследования. Вместе с тем существуют исследования, которые имеют высокий приоритет, и пациенты могут нуждаться в их проведении (например, оценка развития малигнизации, выполнение реконструктивно-восстановительных операций, эндоскопическая оценка существенных клинических симптомов) [28].

Перед проведением экстренной операции пациентам с ВЗК необходим скрининг на SARS-CoV-2 (развернутый клинический и биохимический анализ крови, ПЦР-диагностика, исследование анти-SARS-CoV-2 IgM и анти-SARS-CoV-2 IgG, а также КТ грудной клетки).

Пациентам с ВЗК и лихорадкой, а также при подозрении или с подтвержденным COVID-19 следует приостановить применение иммунодепрессантов и биологической терапии до консультации со специалистом по ВЗК для определения оптимальной дальнейшей тактики ведения больного (рис. 4). В данном случае принятие решения о продолжении

иммуносупрессивной и биологической терапии принимается индивидуально. Учитывая необходимость проведения ограничительных мероприятий в целях соблюдения санитарно-эпидемиологического режима, особое внимание уделено вопросам увеличения интервала и переноса сроков введения генно-инженерных препаратов (ГИБП). Данные препараты можно ввести как на две недели раньше запланированного визита, так и на две недели позже намеченного срока без потери эффективности для пациента [22, 28].

Не исключено, что вирус SARS-CoV-2 остается в клетках (кишечника, печени, сердца, легких) пожизненно, и исследователям еще предстоит определение вируса RNA в тканях организма, подавление его репликации, и, как следствие, лечение характерных симптомов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Лекарственный препарат	Нет симптомов / нет контакта	Нет симптомов / есть контакт	Есть симптомы / тест не проведен	Есть симптомы / положительный COVID-тест
5-АСК	✓	✓	✓	✓
Азатиоприн, 6-Меркаптопурин, метотрексат	✓	✓	✓	Перерыв ×20 дней
Преднизолон	✓	< 20 мг/сутки	< 20 мг/сутки	< 20 мг/сутки
Ведолизумаб	✓	✓	✓	✓
Ингибиторы ФНО	✓	✓	✓	Перерыв ×20 дней
Устекинумаб	✓	✓	✓	Перерыв ×20 дней
Тофацитиниб	✓	≤10 мг/сутки	≤10 мг/сутки	Перерыв ×20 дней

Рис. 4. Рекомендации по применению лекарственных препаратов для лечения пациентов с ВЗК в период пандемии COVID-19 (Boston Medical Center, Crohn’s & Colitis Program)

Fig. 4. Recommendations for the use of medications for the treatment of patients with IBD during the COVID-19 pandemic (Boston Medical Center, Crohn’s & Colitis Program)

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14.0 (27.12.2021).
2. Wang, Q. et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. 2020; Cell 181: 894–904.e9.
3. Lei C. et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig. Nat. Commun. 2020; 11: 2070.
4. Li H. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. Lancet. 2020; 395: 1517–20.
5. Болевич С.Б., Болевич С.С. Комплексный механизм развития COVID-19. Сеченовский вестник. 2020; 11(2): 50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>.
6. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.; 2020.
7. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. Russian Journal of Gastroenterology Hepatology Coloproctology. 2020; 30(3). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
8. Харитонов Л.А., Османов И.М., Плоскирева А.А. и др. Поражения органов пищеварения при COVID-19 у детей. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185(1): 53–66. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66.
9. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020; 176(4): 3–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18.
10. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г. и др. Временные методические рекомендации. Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Профилактическая медицина. 2020; 23(3): 2120–52.
11. Hajifathalian K., Mahadev S., Schwartz R.E. et al. SARS-COV-2 infection (coronavirus disease 2019) for the gastrointestinal consultant. World J Gastroenterol. 2020; 26(14): 1546–53. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i14.1546>.
12. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-anddiabetes.html>
13. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV (англ.). 2016; 150(6): 1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032. PMID 27144617.
14. Андреев Д.Н., Заборовский А.В., Трухманов А.С. и др. Эволюция представлений о функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта в свете Римских критериев IV пересмотра (2016 г.). РЖГГК. 2017; 27(1): 4–11. ISSN 1382-4376. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11.
15. Ткач С.М. Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств: что нового в последней версии. Сучасна гастроентерологія. 2016; 4(90): 116–22. ISSN 1727-5725.
16. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. J. Infect. 2020; 80(6): 607–13. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
17. Захаренко С.М., Андреева И.В., Стецюк О.У. Нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ и антибиотик-ассоциированная диарея при применении антибиотиков в амбулаторной практике: профилактика и лечение. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, Смоленск. 2019; 21(3): 196–206. DOI: 10.36488/смач.2019.3.196-206.
18. Liu Y., Lin X., Lai R. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. Gut. 2020; 69(6): 997–1001. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013.18.
19. Wei X.S., Wang X., Niu Y.R. et al. Diarrhea Is Associated With Prolonged Symptoms and Viral Carriage in Corona Virus Disease 2019. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(8): 1753–9. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.030.
20. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров И.Г. COVID-19 и поражение печени. Архив внутренней медицины. 2020; 3: 188–97. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197.
21. Пинчук Т.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г., Бонкало Т.И. Механизмы повреждения печени при COVID-19. Медицинский алфавит. 2020; 19: 39–46. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-39-46.
22. Петров В.И., Пономарева А.В., Ивахненко И.В. и др. Этиопатогенетические аспекты повреждения печени у пациентов с COVID-19. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020; 4(76): 9–15.
23. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 9. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2020.

24. Баранов И., Гладин Д., Козлова Н. Взаимосвязь гиперактивации сигнального пути mtor, процессов старения и патогенеза COVID-19 (обзор литературы). *Russian Biomedical Research*. 2023; 8(2): 64–77.
25. Иванов Д.О., Успенский Ю.П., Сарана А.М. и др. Особенности течения, лечения и реабилитации новой коронавирусной инфекции у пациентов с метаболическим синдромом. *Педиатр*. 2021; 12(5): 5–25. DOI: 10.17816/PED1255-25.
26. Новикова В.П., Полунина А.В., Кликунова К.А. Желудочно-кишечные проявления при новой коронавирусной инфекции. Обзор литературы и мета-анализ. *Университетский терапевтический вестник*. 2022; 4(4): 5–15.
27. Канорский С.Г. COVID-19 и ожирение: что известно об особенностях патогенеза и лечения? *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021; 2(1): 17–23. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24>.
28. Шкурко Т.В., Веселов А.В., Князев О.В. и др. Особенности новой коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Жур. Московская медицина*. 2020; 4: 78–86.
- gy Hepatology Coloproctology. 2020; 30(3). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7.
8. Kharitonova L.A., Osmanov I.M., Ploskireva A.A. i dr. Porazheniya organov pishchevareniya pri COVID-19 u detey. [Damage to the digestive organs during COVID-19 in children]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2021; 185(1): 53–66. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-185-1-53-66. (in Russian).
9. Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Tkachenko Ye.I. i dr. Osobennosti vedeniya bol'nykh s gastroenterologicheskoy patologiyey v usloviyakh pandemii COVID-19. [Features of the management of patients with gastroenterological pathology in the context of the COVID-19 pandemic]. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020; 176(4): 3–18. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18. (in Russian).
10. Drapkina O.M., Mayev I.V., Bakulin I.G. i dr. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Bolezni organov pishchevareniya v usloviyakh pandemii novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). [Diseases of the digestive system during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19)]. *Profilakticheskaya meditsina*. 2020; 23(3): 2120–52. (in Russian).
11. Hajifathalian K., Mahadev S., Schwartz R.E. et al. SARS-COV-2 infection (coronavirus disease 2019) for the gastrointestinal consultant. *World J Gastroenterol*. 2020; 26(14): 1546–53. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i14.1546>.
12. <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-anddiabetes.html>
13. Drossman D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features and Rome IV (англ.). 2016; 150(6): 1262–79. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.032. PMID 27144617.
14. Andreyev D.N., Zaborovskiy A.V., Trukhmanov A.S. i dr. Evolyutsiya predstavleniy o funktsional'nykh zabolevaniyakh zheludочно-kishechnogo trakta v svete Rimskikh kriteriyev IV peresmotra (2016 g.). [Evolution of ideas about functional diseases of the gastrointestinal tract in the light of the Rome criteria of the IV revision (2016)]. *РЖТТК*. 2017; 27(1): 4–11. ISSN 1382-4376. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-1-4-11. (in Russian).
15. Tkach S.M. Rimskie kriterii IV funktsional'nykh gastrointestinal'nykh rasstroystv: chto novogo v posledney versii. [Rome IV criteria for functional gastrointestinal disorders: what's new in the latest version]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2016; 4(90): 116–22. ISSN 1727-5725. (in Russian).
16. Ye Q., Wang B., Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J. Infect*. 2020; 80(6): 607–13. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.037.
17. Zakharenko S.M., Andreyeva I.V., Stetsyuk O.U. Nezhelatel'nyye lekarstvennyye reaktsii so storony ZHKТ i antibiotik-assotsiirovannaya diareya pri primenenii antibiotikov v ambulatornoy praktike: profilaktika i lecheniye. [Adverse drug reactions from the gastrointes-

REFERENCES

1. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii Ministerstva zdavookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). [Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. Versiya 14.0 (27.12.2021). (in Russian).
2. Wang, Q. et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. 2020; *Cell* 181: 894–904.e9.
3. Lei C. et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig. *Nat. Commun*. 2020; 11: 2070.
4. Li H. et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet*. 2020; 395: 1517–20.
5. Bolevich C.B., Bolevich S.S. Kompleksnyy mekhanizm razvitiya SOVID-19. [Comprehensive mechanism for the development of COVID-19]. *Sechenovskiy vestnik*. 2020; 11(2): 50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>. (in Russian).
6. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.Yu., Zabozyayev F.G. Novaya koronavirusnaya infektsiya (COVID-19): etiologiya, epidemiologiya, klinika, diagnostika, lecheniye i profilaktika. [New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinical picture, diagnosis, treatment and prevention]. Moskva; 2020. (in Russian).
7. New Coronavirus Infection (COVID-19) and Digestive System. *Russian Journal of Gastroenterolo-*

- tinal tract and antibiotic-associated diarrhea when using antibiotics in outpatient practice: prevention and treatment]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*, Smolensk. 2019; 21(3): 196–206. DOI: 10.36488/cmac.2019.3.196-206. (in Russian).
18. Liu Y., Lin X., Lai R. et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARSCoV-2 infection. *Gut*. 2020; 69(6): 997–1001. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321013.18.
 19. Wei X.S., Wang X., Niu Y.R. et al. Diarrhea Is Associated With Prolonged Symptoms and Viral Carriage in Corona Virus Disease 2019. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18(8): 1753–9. e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.030.
 20. Il'chenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov I.G. COVID-19 i porazheniye pecheni. [COVID-19 and liver damage]. *Arkhiv" vnutrenney meditsiny*. 2020; 3: 188–97. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188-197. (in Russian).
 21. Pinchuk T.V., Orlova N.V., Suranova T.G., Bonkalo T.I. Mekhanizmy povrezhdeniya pecheni pri COVID-19. [Mechanisms of liver damage in COVID-19]. *Meditsinskiy alfavit*. 2020; 19: 39–46. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-19-39-46. (in Russian).
 22. Petrov V.I., Ponomareva A.V., Ivakhnenko I.V. i dr. Etiopatogeneticheskiye aspekty povrezhdeniya pecheni u patsiyentov s COVID-19. [Etiopathogenetic aspects of liver damage in patients with COVID-19]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2020; 4(76): 9–15. (in Russian).
 23. Avdeyev S.N., Adamyan L.V., Alekseyeva Ye.I. i dr. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). [Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)]. *Versiya 9*. Moskva: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2020. (in Russian).
 24. Baranov I., Gladin D., Kozlova N. Vzaimosvyaz' giperaktivatsii signal'nogo puti mtor, protsessov stareniya i patogeneza COVID-19 (obzor literatury). [Relationship between hyperactivation of the mtor signaling pathway, aging processes and the pathogenesis of COVID-19 (literature review)]. *Russian Biomedical Research*. 2023; 8(2): 64–77. (in Russian).
 25. Ivanov D.O., Uspenskiy Yu.P., Sarana A.M. i dr. Osobennosti techeniya, lecheniya i reabilitatsii novoy koronavirusnoy infektsii u patsiyentov s metabolicheskim sindromom. [Features of the course, treatment and rehabilitation of a new coronavirus infection in patients with metabolic syndrome]. *Pediatr*. 2021; 12(5): 5–25. DOI: 10.17816/PED1255-25 (in Russian).
 26. Novikova V.P., Polunina A.V., Klikunova K.A. Zheludochno-kishechnyye proyavleniya pri novoy koronavirusnoy infektsii. [Gastrointestinal manifestations of a new coronavirus infection]. *Obzor literatury i meta-analiz. Universitskiy terapevticheskiy vestnik*. 2022; 4(4): 5–15. (in Russian).
 27. Kanorskiy S.G. COVID-19 i ozhireniye: chto izvestno ob osobennostyakh patogeneza i lecheniya? [COVID-19 and obesity: what is known about the features of pathogenesis and treatment?]. *Yuzhno-Rossiyskiy zhurnal terapevticheskoy praktiki*. 2021; 2(1): 17–23. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-1-17-24> (in Russian).
 28. Shkurko T.V., Veselov A.V., Knyazev O.V. i dr. Osobennosti novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19 u patsiyentov s zabolevaniyami zheludochno-kishechno-gotra. [Features of the new coronavirus infection COVID-19 in patients with diseases of the gastrointestinal tract]. *Zhur. Moskovskaya meditsina*. 2020; 4: 78–86. (in Russian).

DOI: 10.56871/UTJ.2024.38.70.007

УДК 612.392+616-083.2-008.6-079.1+612.124+577.112.083

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© Милена Николаевна Яковлева, Ксения Игоревна Смирнова, Иван Александрович Лисица, Алексей Владимирович Мешков, Ирина Сергеевна Новикова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Милена Николаевна Яковлева — врач-диетолог, педиатр Клиники СПбГПМУ.
E-mail: milena-yakovleva@bk.ru ORCID ID: 0000-0001-8986-7599 SPIN: 1601-5596

Для цитирования: Яковлева М.Н., Смирнова К.И., Лисица И.А., Мешков А.В., Новикова И.С. Лабораторные маркеры белково-энергетической недостаточности. Обзор литературы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 79–89. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.38.70.007>

Поступила: 20.09.2023

Одобрена: 22.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. В обзорной статье представлена информация о наиболее часто используемых в клинической практике маркерах нутритивного статуса: альбумине, преальбумине, транстиретине, ретинолсвязывающем белке, ИФР-1, нефстатине-1, гемоглобине, холестерине. Динамика изменений лабораторных маркеров рассмотрена как в условиях алиментарного голодания, так и при белково-энергетической недостаточности на фоне острого или хронического заболевания. Воспаление является мощным ингибитором синтеза висцеральных белков, а синтез провоспалительных медиаторов резко подавляет синтез транспортных и строительных белков. В качестве маркеров состояния питания альбумин, трансферрин, ретинолсвязывающий белок и С-реактивный белок могут давать ложные представления о статусе питания. Оценивать нутритивный статус пациента рекомендовано только в совокупности с данными физического развития и соматического пула белка. Ориентироваться исключительно на лабораторные маркеры висцерального пула белка нецелесообразно, а иногда и обманчиво. Таким образом, внедрение в клиническую практику скрининга нарушений питания может быть наиболее удобным и проверенным методом выявления пациентов, которым была бы полезна комплексная оценка их состояния питания и предоставление нутритивной поддержки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нутритивный статус; белково-энергетическая недостаточность; лабораторные маркеры; преальбумин; ретинолсвязывающий белок.

LABORATORY MARKERS OF PROTEIN AND ENERGY INSUFFICIENCY. LITERATURE REVIEW

© Milena N. Yakovleva, Kseniya I. Smirnova, Ivan A. Lisitsa, Alexey V. Meshkov, Irina S. Novikova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Milena N. Yakovleva — nutritionist, pediatrition at the Clinic of SPbSPMU.
E-mail: milena-yakovleva@bk.ru ORCID ID: 0000-0001-8986-7599 SPIN: 1601-5596

For citation: Yakovleva MN, Smirnova KI, Lisitsa IA, Meshkov AV, Novikova IS. Laboratory markers of protein and energy insufficiency. Literature review. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):79-89. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.38.70.007>

Received: 20.09.2023

Revised: 22.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. The review article provides information on the most commonly used nutritional status markers in clinical practice: albumin, prealbumin, transthyretin, retinol-binding protein, IGF-1, nefstatin-1, hemoglobin, and cholesterol. The dynamics of changes in laboratory markers

was considered both in conditions of alimentary starvation and in protein-energy insufficiency against the background of an acute or chronic disease. Albumin, transferrin, retinol-binding protein, and C-reactive protein are also not recommended as markers of nutritional status and malnutrition. Acute or chronic inflammation are potent inhibitors of visceral protein synthesis, so the use of these proteins as biomarkers of nutritional status is under discussion. The influence of inflammation and the synthesis of pro-inflammatory mediators sharply inhibits the synthesis of transport and building proteins. It is recommended to assess the nutritional status of a patient only in conjunction with data on physical development and the somatic protein pool. Focusing exclusively on laboratory markers of the visceral protein pool is impractical and sometimes misleading. The introduction of screening for malnutrition may be the most practical and proven method to identify patients who would benefit from a comprehensive assessment of their nutritional status and provision of nutritional support.

KEY WORDS: nutritional status; malnutrition; laboratory markers; prealbumin; retinol-binding protein.

ВВЕДЕНИЕ

Известны постулаты о роли питания как для формирования, так и для поддержания здоровья. Отсутствие качественного и адекватного питания в любом возрасте достаточно быстро сказывается на общем состоянии организма как на текущий момент, так и в будущем [17]. В первую очередь страдают органы и ткани с быстрым сроком обновления своей клеточной структуры: слизистые оболочки и кожа, а также иммунная и кроветворная системы [14, 20–22].

В диагностике белково-энергетической недостаточности (БЭН) чаще всего используются рутинные антропометрические показатели, которые при первоначальной избыточной массе у пациента и отказе от питания во время заболевания могут создавать видимость благополучия [1, 2, 9, 14, 19, 20].

В настоящее время ведутся поиски высокочувствительных лабораторных тестов для определения статуса питания пациента. Известно о снижении уровня сывороточного белка, альбумина, трансферрина, преальбумина, ретинолсвязывающего белка и других быстро-синтезируемых белков в отсутствие адекватного пищевого обеспечения [14, 17, 18].

БИОХИМИЧЕСКИЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ ДЛЯ СКРИНИНГА МАЛЬНУТРИЦИИ

Висцеральные белки синтезируются в печени. Дефицитное питание, нарушение синтетической функции печени и воспалительный статус приводят к низкому уровню всех висцеральных белков [14, 18, 21, 35]. При любой воспалительной реакции изменится син-

тез этих белков до уровня, коррелирующего с тяжестью повреждения [14, 20, 35].

Сывороточный альбумин имеет длительный период полураспада — около 1–2 месяцев, что ограничивает его использование в качестве маркера нутритивного статуса [14, 17]. У пожилых людей концентрация сывороточного альбумина снижается с возрастом примерно на 0,1 г/л в год, однако сам по себе возраст не является причиной выраженной гипоальбуминемии [24]. Даже при явной потере массы тела вследствие алиментарного ограничения питания альбумин сохраняется длительное время [24]. Есть данные о низком уровне альбумина у пожилых пациентов со значительной потерей мышечной массы при саркопении [33, 44], а также увеличение сроков госпитализации после высокоинвазивной сердечно-сосудистой операции у пожилых пациентов с низким уровнем альбумина и недостаточном питании [44]. S.H. Saghaleini и соавт. считают сывороточный альбумин малочувствительным индикатором недостаточности питания, т.к. на его уровни влияют другие различные факторы, такие как состояния потери белка, печеночная дисфункция, острая инфекция и воспаление [39]. Воспалительные состояния и, в частности, высокие концентрации цитокинов интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-альфа, были двумя основными факторами, вызывающими снижение сывороточного альбумина [34]. Системное воспаление не только снижает синтез альбумина, но и увеличивает его деградацию и способствует его транскапиллярной утечке [34, 42]. Изучение динамики уровней альбумина у разных групп пациентов с нарушением нутритивного статуса без воспаления и на фоне хронического воспалительного заболевания позволи-

ли сделать вывод, что альбумин можно рассматривать как маркер нутритивного статуса только при наличии воспаления [35]. В группе пациентов с мальнутрицией и воспалением уровень альбумина был значительно ниже, чем при БЭН на фоне простого голодания и пациентов без признаков БЭН [35].

Преальбумин в настоящее время используется для скрининга нутритивного статуса у пациентов ввиду его более короткого периода полураспада — 1–2 дня [5, 14, 21, 24]. Рутинное измерение уровня преальбумина информативно в качестве маркера нутритивного статуса при условии отсутствия воспаления и реанимационного состояния у пациента. Ряд авторов предлагают это маркер в качестве прогностического при раке желудка или легких и сердечно-сосудистых заболеваниях [24]. Преальбумин сохраняется длительное время даже при наличии явной потери массы тела вследствие алиментарного ограничения питания [24]. Преальбумин заявлен как маркер показателя мышечной массы при саркопении, и по сравнению с сывороточным альбумином и ретинолсвязывающим белком показал самую высокую положительную корреляцию с уровнем мышечной массы пациента [24]. У пациентов с острыми заболеваниями прогностическая ценность альбумина и преальбумина была значительно снижена, подтверждая вывод о том, что они в большей степени являются маркерами воспаления, чем недоедания [24]. В то же время U. Keller считает, что преальбумин представляет интерес как легко измеряемый предиктор прогноза хирургических исходов и смертности при тяжелых заболеваниях [24]. **Транстиретин** представляет собой белок с большим числом биологических функций в дополнение к его хорошо известному связыванию и циркулирующему транспорту тироксина, а также непрямого транспорту ретиноидов посредством взаимодействия с ретинолсвязывающим белком [5, 27].

Трансферрин имеет относительно длительный период полураспада — от 7 до 10 дней, но активно используется в качестве маркера состояния питания. Является реагентом острой фазы и транспортным белком для железа [5, 14]. В то же время в качестве маркера трансферрин имеет ряд ограничений: на его уровень могут влиять заболевания печени, воспалительные процессы и продвинутые стадии хронической почечной болезни [24]. При дефиците железа уровень трансферрина повышен, тогда как при перегрузке железом

он снижается [23]. Отмечено снижение его уровня при алиментарном голодании [24] и более длительном пребывании в стационаре [5] после высокоинвазивной сердечно-сосудистой операции у пожилых пациентов [44].

Ретинолсвязывающий белок — низкомолекулярный белок, физиологическая роль которого заключается в транспортировке ретинола из печени в органы-мишени. Он представляет собой чувствительный висцеральный белок с самым коротким периодом полураспада (около 12 часов) [5, 14]. Ряд авторов выявили низкий уровень ретинола и его метаболитов в сыворотке крови в зимне-весенний период в северных регионах [4, 6, 7, 11, 15] и высокую его потребность для темновой адаптации глаза [4, 6], а также стабильно низкий уровень в развивающихся странах [26, 30, 40]. При дефиците витамина А ретинолсвязывающий белок также будет снижен [30, 35, 38] на фоне низкого сывороточного железа и его биомаркеров: ферритина, растворимого рецептора трансферрина, особенно при условии наличия воспаления в организме [23, 38].

Другие маркеры состояния питания, такие как **креатинин в моче** или 3-метилгистидин как индикаторы распада мышечного белка не нашли широкого применения [35].

Гемоглобин — белок, в первую очередь дает информацию о железодефиците, нежели о питании. При этом только на уровень гемоглобина для диагностики анемии опираться нежелательно, т.к. выявлены низкие уровни гемоглобина и рецептора трансферрина у здоровых детей и женщин [23]. Тем не менее среди молодых женщин, беременных и детей раннего возраста на фоне БЭН выявлены низкие уровни гемоглобина [18, 26, 35].

Холестерин, гемоглобин как маркеры нутритивного статуса [35]. Недавно опубликованный метарегрессионный анализ оценил роль биомаркеров в описании тяжести недоедания в соответствии с установленными и проверенными инструментами оценки питания. В общей сложности было включено 111 исследований (обсервационные и когортные исследования; рандомизированные контролируемые исследования недоступны), в которых приняли участие 52 911 участников из различных клинических учреждений. Индекс массы тела (ИМТ) ($p < 0,001$) и концентрации альбумина ($p < 0,001$), гемоглобина ($p < 0,001$), общего холестерина ($p < 0,001$), преальбумина ($p < 0,001$), общего белка ($p < 0,05$) среди субъектов с высоким риском недоедания, оцененных с помощью сокращенного опросника

для оценки мальнутриции (MNA), были значительно ниже, чем у лиц с низким риском. Аналогичные результаты наблюдались при недостаточном питании, выявленном другими вариантами опросников, предложенных национальными ассоциациями парентерального и энтерального питания SGA и NRS 2002 [2, 20, 28, 36]. Авторы пришли к выводу, что ИМТ, гемоглобин, общий холестерин могут использоваться как маркеры недоедания у пожилых людей с дисфагией [42] и у детей [40].

Инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) является фактором роста с коротким периодом полураспада в сыворотке — около 24 ч. Циркулирующая форма вырабатывается печенью, а гормон роста гипофиза стимулирует его высвобождение. Голодание снижает уровень ИФР-1 в плазме более чем в 4 раза, а увеличивается его концентрация во время насыщения пищей [35]. ИФР-1 в сыворотке крови меньше подвержен влиянию воспаления, но изменения его концентрации недостаточно специфичны, чтобы быть полезными в качестве маркера недоедания, поэтому сывороточный ИФР-1 в меньшей степени используется клинически [24].

Несфатин-1 — нейропептид, продуцируется нейронами ядер гипоталамуса, нейроэндокринными клетками ЖКТ, адипоцитами и в меньшей степени другими клетками. Несфатин-1 является анорексигенной молекулой, играет важную роль в регуляции аппетита и энергетического гомеостаза, повышается у здоровых хронически недоедающих детей

[35]. Этот нейропептид влияет на моторику ЖКТ, на формирование массы тела, участвует в регуляции углеводного и энергетического обменов. При дефиците его выработки усиливается аппетит и увеличиваются жировые отложения на фоне утраты активной клеточной массы, что подтверждено биоимпедансным исследованием компонентного состава тела [3]. Параллельно со снижением несфатина-1 снижался уровень липопротеидов высокой плотности ($p=0,002$) на фоне гиперхолестеринемии. Была выявлена положительная взаимосвязь между уровнем несфатина в сыворотке и долей активной клеточной массы ($r=0,45$) и отрицательная корреляция с долей жировой массы ($r=-0,39$), ИМТ ($r=-0,42$) $p<0,01$ [3]. Есть данные, что чувство насыщения отсутствует при его дефиците в сыворотке крови ($r=-0,42$), $p<0,01$ [3].

Цинк сыворотки крови в последнее время рассматривается как маркер НС. В случаях тяжелого дефицита цинка могут наблюдаться поражения кожи, анемия, диарея, анорексия, снижение функции лимфоцитов, нарушение зрительной функции и умственная отсталость [18, 41]. Дефицит цинка обусловлен низким потреблением продуктов, содержащих цинк, таких как мясо, и снижением всасывания, вызванным нарушением всасывания в кишечнике. Рассматривать уровень сывороточного цинка без оценки альбумина нецелесообразно, т.к. переносчиком цинка является альбумин. Можно также судить и об обеспеченности некоторыми витаминами [8, 35].

Таблица 1

Содержание лимфоцитов в норме и при разной степени недостаточности питания

Table 1

Quantity of lymphocytes at norm and different degree of nutrition insufficiency

Норма содержания лимфоцитов в клиническом анализе крови / The norm of lymphocyte in a clinical blood test			Степень недостаточности питания / Severity of malnutrition		
Возраст / Age	10 ⁹ /л / 10 ⁹ /l	% в формуле / % in formula	легкая / mild 10–16%	средняя / moderate 17–49%	тяжелая / severe ≥50%
Для взрослых / For adults	> 1,8	34%	1,8–1,5	1,5–0,9	<0,9
12–18 лет / years	1,8–2,5	22–35%	1,8–1,5	1,5–0,9	<0,9
8–11 лет/ years	1,8–3,1	24–34%	1,8–1,5	1,5–0,9	<0,9
6–7 лет / years	2,8–3,5	35–46%	2,5–2,8	2,5–1,5	< 1,5
4–5 лет / years	3,5–4,5	45%	3,0–3,5	3,0–2,3	<2,2
2–3 года / years	4,6–5,4	50–60%	3,5–4,6	3,5–2,5	<2,5
1 месяц — 1 год / 1 month — 1 year	6,1–7,3	61–72%	4,6–5,2	3,5–3,0	< 3,0
Новорожденный / Newborn	3,6–8,0	12–36%	1,8–1,5	1,5–0,9	<0,9

Абсолютное число лимфоцитов применяется для скрининга висцерального пула белка, но во всех доступных руководствах предложены нормы, соответствующие взрослым или детям старшей возрастной группы [14, 18, 21]. Для использования этого показателя необходимо учитывать наличие или отсутствие воспаления, а также возраст ребенка. Анализировать необходимо с учетом 2 физиологических перекрестов в лейкоцитарной формуле у детей: в 4–5 дней и 4–5 лет [16]. Нормы процентного и абсолютного содержания лимфоцитов в зависимости от возраста предложены в таблице 1.

ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА ФОНЕ РАЗЛИЧНЫХ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ

Необходимо отличать недоедание алиментарного генеза и БЭН, связанную с хроническим или острым заболеванием [13, 25, 37]. В организме процессы, происходящие на уровне метаболизма в этих ситуациях, будут по одним показателям схожие, по другим — различные.

Во взрослой клинической практике разработаны критерии диагностики недоедания при остром или хроническом воспалении и без воспаления при алиментарных причинах [15, 21, 28, 36]. Для этого диагностика БЭН у взрослых в клинических условиях в соответствии с недавними критериями консенсуса ASPEN и ESPEN различает два типа дефицита массы тела: БЭН на фоне воспаления, когда недоедание связано с хроническим или острым воспалительным заболеванием; и БЭН без воспаления, диагностируемый при недоедании, связанном с алиментарным голоданием [2, 26, 34].

БЭН алиментарного генеза. Моделью БЭН алиментарного генеза могут быть представленные данные исследований в развивающихся странах. На фоне задержки физического развития [19, 26, 30, 40] выявлены железодефицитное состояние [26, 30, 40], дефицит витаминов и минералов [26, 30, 40], лимфопения [14, 21] и заболеваемость инфекционными процессами с высокой частотой летальных исходов [14, 25, 30, 37]. Среди детей раннего возраста наиболее часто речь идет о квашиоркоре в условиях алиментарного белкового голодания [20]. На фоне хронической БЭН у детей выявляется дефицит витаминов и минералов, в частности сывороточного железа, йода, цинка, меди [6, 8, 10, 40].

БЭН при нервной анорексии характеризуется митохондриальной дисфункцией и окислительным стрессом в лейкоцитах периферической крови на уровне митохондриального комплекса I. Во время этого процесса иммунные клетки, особенно лейкоциты, выделяют провоспалительные цитокины и активные формы кислорода (АФК). Потеря веса опосредуется некоторыми из этих цитокинов путем неэффективного потребления энергии и гиперкатаболизма, а трудности с приемом пищи и глотанием, сильная потеря аппетита возникают из-за анорексигенных эффектов выделяющегося фактора некроза опухоли- α (TNF α). На фоне гиперкатаболизма имеет место выраженная потеря висцеральных белков и безжировой массы тела. У пациентов с нервной анорексией выявлены более низкий уровень антиоксидантов и высокий уровень свободных радикалов [25]. Вероятно, именно эти изменения в метаболизме не дают быстрого эффекта при нормализации обычного питания, и требуют комплексного подхода к терапии БЭН у пациентов с нервной анорексией [14].

Недоедание усиливает выработку АФК, которые активирует пути воспаления, а также стимулирует выработку молекул адгезии в эндотелиальных клетках. Следовательно, активированные иммунные клетки прикрепляются к монослою эндотелия и проникают во внутренние органы. Несколько исследований подтвердили эту взаимосвязь. Выявлена связь между снижением потребления пищи при нервной анорексии и увеличением взаимодействия лейкоцитов с эндотелием и, в свою очередь, усилением миграции лейкоцитов [25].

БЭН на фоне заболевания многофакторно. С одной стороны, выработка провоспалительных медиаторов блокирует выработку транспортных, строительных белков, усиливая их катаболизм. В этом смысле воспалительная реакция, вызванная основным заболеванием, представляет собой ключевой фактор системного низкоинтенсивного воспаления и окислительного стресса.

Выработка биологически активных веществ, приводящих к анорексии, и само по себе недоедание могут включать недостаточное потребление антиоксидантов и микроэлементов, которые являются кофакторами антиоксидантных систем, а также низкий уровень глутатиона [25].

БЭН при травматическом повреждении. Питание пациента при травме, особенно

с повреждением спинного мозга, сопровождается высоким риском развития недоедания. К этому предрасполагает ряд изменений даже в способе приема пищи: в лежачем положении может развиваться дисфагия, гастроэзофагальный рефлюкс, формируются трудности в дефекации [42]. В совокупности этих причин пациенты невольно сокращают объем съеденной пищи, выбирают продукты с малым количеством пищевых волокон, а в последующем при присоединении уже метаболических изменений и анорексии резко сокращают спектр блюд и их объемы. Метаболические изменения обусловлены изменениями в составе тела и уровне активности у людей при травмах спинного мозга. Эндокринные изменения в анаболических гормонах преобладают в острой и хронической фазах после травмы, выявляются нарушения углеводного и липидного обмена, нарушения костного и кальциевого обмена [21].

Удовлетворительный нутритивный статус способствует быстрому восстановлению после травмы, а в случае раневого процесса — быстрой эпителизации. Недоедание увеличивает риски развития пролежней, способствует длительному пребыванию в стационаре и высокой летальности [39].

При остром воспалении уровень ферритина может быть повышен [43], а концентрация ретинолсвязывающего белка снижена [31, 41]. K.R. Wessells и соавт. был изучен 451 образец крови здоровых детей в возрасте от 6 до 23 месяцев на предмет маркеров мальнутриции. Изучали уровень С-реактивного белка, альфа-1-кислый гликопротеин, растворимый рецептор трансферрина, ретинолсвязывающий белок. Ретинолсвязывающий белок снижался при воспалении. Только растворимый рецептор трансферрина не имел отличий у пациентов с воспалением и без него [43]. Таким образом, трансферрин, ретинолсвязывающий белок и С-реактивный белок являются индикаторами состояния питания, но не являются маркерами недостаточности питания [31, 41].

При хронических заболеваниях БЭН с воспалением или без него вызывает изменение функции митохондрий, что приводит к окислительному стрессу, который усиливает взаимодействия лейкоцитов с эндотелием и эндотелиальной дисфункции и способствует хроническому провоспалительному состоянию, которое лежит в основе сердечно-сосудистых заболеваний [25].

Полиморбидность, потеря массы тела и недостаточное потребление пищи у маломо-

бильного пациента, особенно лежачего, быстро приводит к развитию пролежней [37], истощению мышц и саркопении [12, 33]. Нарушение питания влияет на иммунную функцию, синтез коллагена и на восстановление эпителия у пациентов старшей возрастной группы и детей. Любое повреждение целостности кожного покрова контаминируется микроорганизмами в условиях недостаточного питания и снижения иммунной функции, что приводит к длительному хроническому низкоинтенсивному воспалению [32, 39]. Трофические изменения приводят к хроническим ранам и изменению вектора обмена веществ в сторону гиперметаболизма. В этом состоянии организм быстро расходует калории, сначала из существующих запасов гликогена, а затем из белковых запасов для восполнения энергетических потребностей организма [14, 20, 21]. Энтеральная поддержка может предотвращать это состояние.

Дефицит нутриентов выявлен и при хронических воспалительных заболеваниях кишечника ввиду гиперкатаболического состояния, высоких потерь в кишечнике, нарушения всасывания и снижения потребления из-за боли [29].

Учитывая, что любая болезнь и госпитализация являются стрессом для человека, реакция организма будет включать все три метаболические фазы, развивающиеся последовательно: острую, метаболическую и фазу восстановления. Клинические последствия метаболических реакций во время острой фазы включают использование углеводов и вызванную стрессом гипергликемию, потерю мышечной массы и саркопению [12, 14, 21, 31]. При этом не всегда возможно гиперметаболическое обеспечение пациента, чтобы последние силы организма он не потратил на переваривание и утилизацию пищи, т.к. пищеварение — энергозатратный процесс [14, 20, 21, 39].

Воспалительная реакция всегда сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов, интерлейкинов 1 и 6, которые, в свою очередь, нарушают синтез альбумина и других строительных и транспортных белков, приводя к атрофии мышц [29].

Реагенты острой фазы могут быть классифицированы как положительные или отрицательные, в зависимости от их концентрации в сыворотке во время воспаления [31]. Положительные реагенты острой фазы активируются, и их концентрация увеличивается во время воспаления. Отрицательные реагенты острой

фазы подавляются, и их концентрация снижается во время воспаления. Положительные реагенты острой фазы включают прокальцитонин, С-реактивный белок, ферритин, фибриноген, гепсидин и сывороточный амилоид А. Отрицательные реагенты острой фазы включают альбумин, преальбумин, трансферрин, ретинолсвязывающий белок и антитромбин [31]. Сами реагенты острой фазы вызывают ряд побочных эффектов, среди которых анемия хронического заболевания, анорексия и вслед за ней кахексия, слабость, потеря мышц и подкожного жира [31].

Недоедание может ухудшать функцию митохондрий и активацию лейкоцитов [24]. Авторы изучили в сравнении маркеры воспаления, окислительного стресса и функции эндотелия у пациентов с разным нутритивным статусом. При воспалении уровни альбумина, преальбумина, трансферрина и ретинолсвязывающего белка были ниже по сравнению с группой с удовлетворительным НС ($p < 0,05$). В группе пациентов с дефицитом массы тела, но без воспаления имеет место повышение маркеров окислительного стресса: увеличение активных форм кислорода, снижение мембранного потенциала митохондрий. Очевидное снижение потребления кислорода митохондриями и концентрации глутатиона наблюдалось в обеих группах с дефицитом массы тела как с воспалением, так и без него, и сопровождалось увеличением адгезии лейкоцитов и молекул адгезии. Процент потери массы тела отрицательно коррелировал с уровнем альбумина, преальбумина, трансферрина, потреблением кислорода, глутатионом и скоростью свертывания лейкоцитов, и положительно коррелировал с увеличением С-реактивного белка, интерлейкином-6, фактором некроза опухоли- α , активными формами кислорода, адгезией лейкоцитов и молекулами адгезии клеток сосудов [24]. С. Ваһлу и соавт. также отмечали характерные изменения биохимических маркеров недостаточности питания альбумина, преальбумина, трансферрина и ретинолсвязывающего белка в группе пациентов с хроническим воспалением на фоне мальнутриции. В этой группе были повышены параметры воспаления и выработка прооксидантных молекул, ухудшающих взаимодействие лейкоцитов с эндотелием и функцию митохондрий [24].

Неоптимальное питание нарушает функцию иммунной системы, синтез коллагена и прочность на растяжение, а, значит, и заживление раны первичным натяжением [39].

Ни один лабораторный тест не может точно определить состояние питания человека [32]. Хотя сывороточный альбумин, преальбумин, трансферрин и ретинолсвязывающий белок, а также антропометрические данные, такие как рост, вес, индекс массы тела, а также лабораторные показатели, могут быть пригодны для определения общего прогноза, но все же они могут недостаточно полно отражать состояние питания. Важна еще динамика этих показателей у конкретного пациента [32]. Три фактора могут вызвать отклонения в измеренных значениях: заболевание, физиология и методика измерения [32]. Физиологические различия могут включать возраст, пол (беременность и менструальный период у женского пола) и диетические факторы (такие как питание, употребление алкоголя, курение и стресс) индивидуума, межиндивидуальные вариации, на которые влияют генетические факторы, и внутрииндивидуальные вариации, такие как состояние индивидуума до обследования (например, положение, длительные или кратковременные физические нагрузки), и условия, связанные с забором крови, такие как время суток [32].

Идеальное потребление питательных веществ для ускорения заживления ран неизвестно, были задокументированы повышенные потребности в энергии, белке, цинке и витаминах А, С и Е, а также аминокислотах, таких как аргинин и глютамин. Достаточное водное обеспечение играет жизненно важную роль в сохранении и восстановлении целостности кожи. Достаточное потребление жидкости необходимо для поддержания притока крови к поврежденным тканям и предотвращения дополнительного разрушения кожи и развития пролежней. Обезвоживание нарушает клеточный метаболизм и заживление ран [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение скрининга на нарушение питания необходимо для выявления пациентов, нуждающихся в нутритивной поддержке. Оценивать нутритивный статус пациента рекомендовано только в совокупности с данными физического развития и соматического пула белка, в динамике. Ориентироваться исключительно на лабораторные маркеры висцерального пула белка нецелесообразно. Для оценки абсолютного количества лимфоцитов необходимо учитывать возрастные особенности у детей. Воспалительные сигналы являются мощными ингибиторами синтеза висцеральных

белков, оценивать их необходимо в динамике и на фоне изучения лабораторных индикаторов воспаления. Изолированно рассматривать альбумин, трансферрин, ретинолсвязывающий белок и С-реактивный белок в качестве маркеров состояния питания не рекомендуется. В настоящее время существует консенсус в отношении того, что лабораторные маркеры могут использоваться в качестве дополнения к тщательному физическому обследованию.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М. и др. В кн. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. 2-е издание, исправленное и дополненное. СПб.: СпецЛит; 2014: 143.
3. Базарный В.В., Ануфриева Е.В., Максимова А.Ю. и др. Сывороточный несфатин у детей с избыточной массой тела и ожирением. Ожирение и метаболизм. 2020; 17(2): 200–7. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12075>.
4. Бойко Е.Р. Физиолого-биохимические основы жизнедеятельности человека на Севере. Екатеринбург: Уральское отделение РАН; 2005: 190.
5. Ерпулева Ю.В. Эффективность нутритивной поддержки у детей в критических состояниях. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2006.
6. Завьялова А.Н. Роль фактора питания в формировании хронической патологии желудочно-кишечного тракта у школьников. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2008.
7. Завьялова А.Н., Булатова Е.М., Вржезинская О.А. и др. Обеспеченность витаминами школьников г. Санкт-Петербурга и возможности диетической коррекции полигиповитаминоза. Вопросы детской диетологии. 2009; 5: 24–9.
8. Завьялова А.Н., Булатова Е.М., Вржезинская О.А. и др. Обеспеченность витаминами и возможности диетической коррекции полигиповитаминоза у школьников Санкт-Петербурга. Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2011; 4: 35–9.
9. Завьялова А.Н., Гостимский А.В., Лисовский О.В. и др. Энтеральное питание в паллиативной медицине у детей. Педиатр. 2017; 8(6): 105–13. DOI: 10.17816/PED86105-113.
10. Завьялова А.Н., Коденцова В.М., Вржезинская О.А. и др. Обеспеченность витаминами и β-каротином школьников с заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Вопросы детской диетологии. 2008; 6 (5): 5–11.
11. Завьялова А.Н., Суржик А.В. Физиологическая роль природных каротиноидов. Вопросы современной педиатрии. 2008; 7(6): 145–9.
12. Завьялова А.Н., Хавкин А.И., Новикова В.П. Причины и варианты профилактики саркопении у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022; 67(2): 34–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-42.
13. Луфт В.М., Сергеева А.М., Тявокина Е.Ю., Лапичкий А.В. К вопросу об оптимизации энергетического и белкового обеспечения больных с нервной анорексией. Consilium Medicum. 2020; 22(6): 28–31. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200139.
14. Луфта В.М. Руководство по клиническому питанию. Под редакцией профессора Луфта В.М. СПб.: Арт-Экспресс; 2023.
15. Потолицына Н.Н., Бойко Е.Р. Витаминный статус жителей европейского севера России и его зависимость от географической широты. Журнал медико-биологических исследований. 2018; 6(4): 376–86. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.376.
16. Пропедевтика детских болезней. Под ред. Р.Р. Кильдияровой, В.И. Макаровой. 2 изд., испр. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
17. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г. и др. Питание здорового и больного ребенка. СПб.: 2020; 1 (часть 1).
18. Симаходский А.С., Леонова И.А., Пеньков Д.Г. и др. Питание здорового и больного ребенка. СПб.: 2021; 1 (часть 2).

19. Соколова М.И., Акимов А.А., Шишкина Ю.А. и др. Клинические особенности и реабилитация детей с белково-энергетической недостаточностью из социально неблагополучных семей. *Педиатр.* 2013; 4(2): 70–4. DOI: 10.17816/PED4270-74.
20. Сорокина Л.Д., Марченко Е.А., Завьялова А.Н. и др. Квашиоркор: патофизиологические аспекты и пути решения проблемы. *Вопросы детской диетологии.* 2022; 20(6): 71–80. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-71-80.
21. Хубутя М.Ш., Попова Т.С., Салтанова А.И. Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
22. Acker E.K. Nutrition, Endocrine, and Immune Function. *The Essential Spinal Cord Injury Medicine Question Bank.* Springer, Cham. 2022: 279–99.
23. Addo O.Y., Yu E.X., Williams A.M. et al. Evaluation of Hemoglobin Cutoff Levels to Define Anemia Among Healthy Individuals. *JAMA Netw Open.* 2021; 4(8): e2119123. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.19123.
24. Bañuls C., de Marañon A.M., Veses S. et al. Malnutrition impairs mitochondrial function and leukocyte activation. *Nutr J.* 2019; 18(1): 1–9. DOI: 10.1186/s12937-019-0514-7.
25. Babikir H.E., Singh P. *Neurology of Nutritional Disorders.* Clinical Child Neurology. Springer, Cham. 2020: 483–527.
26. Barth-Jaeggi T., Zandberg L., Bahrudinov M. et al. Nutritional status of Tajik children and women: Transition towards a double burden of malnutrition. *Matern Child Nutr.* 2020; 16(2): e12886. DOI: 10.1111/mcn.12886.
27. Fong V.H., Wong S., Jintaridhi P., Vieira A. Transport of the Thyroid Hormone Carrier Protein Transthyretin into Human Epidermoid Cells. *Endocr Res.* 2020; 45(2): 131–6. DOI: 10.1080/07435800.2019.1694538.
28. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition — A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin. Nutr.* 2019; 38: 1–9.
29. Gold S.L., Manning L., Kohler D. et al. Micronutrients and Their Role in Inflammatory Bowel Disease: Function, Assessment, Supplementation, and Impact on Clinical Outcomes Including Muscle Health. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2022.
30. González-Fernández D., Nemeth E., Pons EDC. et al. Multiple Indicators of Undernutrition, Infection, and Inflammation in Lactating Women Are Associated with Maternal Iron Status and Infant Anthropometry in Panama: The MINDI Cohort. *Nutrients.* 2022; 14(17): 3497. DOI: 10.3390/nu14173497.
31. Gulhar R., Ashraf M.A., Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. 2022 Apr 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. 2022. PMID: 30137854.
32. Hirabayashi Y., Tsukada Y., Sakurai T. et al. Comparative evaluation of methods to determine intra-individual reference ranges in nutrition support team (NST)-related tests. *J Clin Lab Anal.* 2021; 35(2): e23639. DOI: 10.1002/jcla.23639.
33. Hong X., Yan J., Xu L. et al. Relationship between nutritional status and frailty in hospitalized older patients. *Clin Interv Aging.* 2019; 14: 105–11. DOI: 10.2147/CIA.S189040.
34. Jensen G.L., Cederholm T., Correia M. et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr.* 2019; 43: 32–40.
35. Keller U. Nutritional laboratory markers in malnutrition. *Journal of clinical medicine.* 2019; 8 (6): 775.
36. Kondrup J., Allison S.P., Elia M. et al. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr.* 2003; 22(4): 415. DOI: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0.
37. Meyer R., Marino L. Nutrition in critically ill children. *Clinical Paediatric Dietetics.* 2020: 80–95.
38. Namaste SML., Ou J., Williams A.M. et al. Adjusting iron and vitamin A status in settings of inflammation: a sensitivity analysis of the Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) approach. *Am J Clin Nutr.* 2019; 112(Suppl. 1): 458–67. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa141.
39. Saghaleini S.H., Dehghan K., Shadvar K. et al. Pressure Ulcer and Nutrition. *Indian J Crit Care Med.* 2018; 22(4): 283–9. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_277_17.
40. Stewart C.P., Fernald LCH., Weber A.M. et al. Lipid-Based Nutrient Supplementation Reduces Child Anemia and Increases Micronutrient Status in Madagascar: A Multiarm Cluster-Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2020; 150(4): 958–66. DOI: 10.1093/jn/nxz320.
41. Tatucu-Babet O.A., Ridley E.J. Malnutrition screening in outpatients receiving hyperbaric oxygen therapy: an opportunity for improvement? *Diving Hyperb Med.* 2018; 48(4): 206–7. DOI: 10.28920/dhm48.4.206-207.
42. Ueshima J., Momosaki R., Shimizu A. et al. Nutritional assessment in adult patients with dysphagia: a scoping review. *Nutrients.* 2021; 13(3): 778. DOI: 10.3390/nu13030778.
43. Wessells K.R., Pearson J.M., Brown K.H. Within-individual differences in plasma ferritin, retinol-binding protein, and zinc concentrations in relation to inflammation observed during a short-term longitudinal study are similar to between-individual differences observed cross-sectionally. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109(5): 1484–92. DOI: 10.1093/ajcn/nqz014.
44. Yasuda M., Tachi T., Fukuta M. Nutritional factors affecting length of hospital stay in patients undergoing cardiovascular surgery. *Pharmazie.* 2019; 74(12): 760–2. DOI: 10.1691/ph.2019.9650.

REFERENCES

1. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
2. Aleshina E.I., Andrianov A.I., Bogdanova N.M. i dr. V kn. Metody issledovaniya nutritivnogo statusa u detej i podrostkov. [Methods for studying nutritional status in children and adolescents]. 2-e izdanie, ispravlennoe i dopolnennoe. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2014: 143. (in Russian).
3. Bazarnyj V.V., Anufrieva E.V., Maksimova A.Ju. i dr. Syvorotochnyj nesfatin u detej s izbytochnoj massoj tela i ozhireniem. Ozhirenie i metabolism. [Serum nesfatin in children with overweight and obesity. Obesity and metabolism]. 2020; 17(2): 200–7. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet12075> (in Russian).
4. Bojko E.R. Fiziologo-biohimicheskie osnovy zhiznedjatel'nosti cheloveka na Severe. [Physiological and biochemical foundations of human life in the North]. Ekaterinburg: Ural'skoe otdelenie RAN; 2005: 190. (in Russian).
5. Erpuleva Ju.V. Jefferektivnost' nutritivnoj podderzhki u detej v kriticheskikh sostojanijah. [The effectiveness of nutritional support in critically ill children]. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Moskva; 2006. (in Russian).
6. Zav'jalova A.N. Rol' faktora pitaniya v formirovanii hronicheskoy patologii zheludochno-kishechnogo trakta u shkol'nikov. [The role of nutritional factors in the formation of chronic pathology of the gastrointestinal tract in schoolchildren]. Avtoref. dis... kand. med. nauk. Sankt-Peterburg; 2008. (in Russian).
7. Zav'jalova A.N., Bulatova E.M., Vrzhezinskaja O.A. i dr. Obespechennost' vitaminami shkol'nikov g. Sankt-Peterburga i vozmozhnosti dieticheskoy korekcii poligipovitaminosy. [Provision of vitamins to schoolchildren in St. Petersburg and the possibility of dietary correction of polyhypovitaminosis]. Voprosy detskoj dietologii. 2009; 5: 24–9. (in Russian).
8. Zav'jalova A.N., Bulatova E.M., Vrzhezinskaja O.A. i dr. Obespechennost' vitaminami i vozmozhnosti dieticheskoy korekcii poligipovitaminosy u shkol'nikov Sankt-Peterburga. [Availability of vitamins and the possibility of dietary correction of polyhypovitaminosis in schoolchildren of St. Petersburg]. Gastrojenterologija Sankt-Peterburga. 2011; 4: 35–9. (in Russian).
9. Zav'jalova A.N., Gostimskij A.V., Lisovskij O.V. i dr. Jenteral'noe pitanie v palliativnoj medicine u detej. [Enteral nutrition in palliative medicine in children]. Pediatr. 2017; 8(6): 105–13. DOI: 10.17816/PED86105-113. (in Russian).
10. Zav'jalova A.N., Kodencova V.M., Vrzhezinskaja O.A. i dr. Obespechennost' vitaminami i β -karotinom shkol'nikov s zabolevanijami verhnih otdelov zheludochno-kishechnogo trakta kishechnogo trakta. [Provision of vitamins and β -carotene to schoolchildren with diseases of the upper gastrointestinal tract]. Voprosy detskoj dietologii. 2008; 6 (5): 5–11. (in Russian).
11. Zav'jalova A.N., Surzhik A.V. Fiziologicheskaja rol' prirodnyh karotinoidov. [Physiological role of natural carotenoids. Issues of modern pediatrics]. Voprosy sovremennoj pediatrii. 2008; 7(6): 145–9 (in Russian).
12. Zav'jalova A.N., Havkin A.I., Novikova V.P. Prichiny i varianty profilaktiki sarkopenii u detej. [Causes and options for preventing sarcopenia in children]. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2022; 67(2): 34–42. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-34-42. (in Russian).
13. Luft V.M., Sergeeva A.M., Tjavokina E.Ju., Lapickij A.V. K voprosu ob optimizacii jenergeticheskogo i belkovogo obespechenija bol'nyh s nervnoj anoreksiej. [On the issue of optimizing the energy and protein supply of patients with anorexia nervosa]. Consilium Medicum. 2020; 22(6): 28–31. DOI: 10.26442/20751753.2020.6.200139 (in Russian).
14. Lufta V.M. Rukovodstvo po klinicheskomu pitaniyu. [Guide to Clinical Nutrition]. Pod redakciej profesora Lufta V.M. Sankt-Peterburg: Art-Jekspress Publ.; 2023. (in Russian).
15. Potolicyna N.N., Bojko E.R. Vitaminnyj status zhitelej evropejskogo severa Rossii i ego zavisimost' ot geograficheskoy shirot. [Vitamin status of residents of the European north of Russia and its dependence on geographic latitude]. Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovanij. 2018; 6(4): 376–86. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2018.6.4.376. (in Russian).
16. Propedeutika detskih boleznej. [Propaedeutics of childhood diseases]. Pod red. R.R. Kil'dijarovoj, V.I. Makarovoj. 2 izd., ispr. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2017. (in Russian).
17. Simahodskij A.S., Leonova I.A., Pen'kov D.G. i dr. Pitanie zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition of a healthy and sick child]. Sankt-Peterburg: 2020; 1(chast'1). (in Russian).
18. Simahodskij A.S., Leonova I.A., Pen'kov D.G. i dr. Pitanie zdorovogo i bol'nogo rebenka. [Nutrition of a healthy and sick child]. Sankt-Peterburg: 2021; 1 (chast' 2). (in Russian).
19. Sokolova M.I., Akimov A.A., Shishkina Yu.A. i dr. Klinicheskie osobennosti i reabilitacija detej s belkovovo-energeticheskoy nedostatochnost'yu iz social'no neblagopoluchnyh semej. [Clinical features and rehabilitation of children with protein-energy deficiency from socially disadvantaged families]. Pediatr. 2013; 4(2): 70–4. DOI: 10.17816/PED4270-74 (in Russian).
20. Sorokina L.D., Marchenko E.A., Zav'jalova A.N. i dr. Kvashiorkor: patofiziologicheskie aspekty i puti reshenija problemy. [Kwashiorkor: pathophysiological aspects and ways to solve the problem]. Voprosy detskoj dietologii. 2022; 20(6): 71–80. DOI: 10.20953/1727-5784-2022-6-71-80. (in Russian).

21. Hubutija M.Sh., Popova T.S., Saltanova A.I. Parenteral'noe i jenteral'noe pitanie. [Parenteral and enteral nutrition]. Nacional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2015. (in Russian).
22. Acker E.K. Nutrition, Endocrine, and Immune Function. The Essential Spinal Cord Injury Medicine Question Bank. Springer, Cham. 2022: 279–99.
23. Addo O.Y., Yu E.X., Williams A.M. et al. Evaluation of Hemoglobin Cutoff Levels to Define Anemia Among Healthy Individuals. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(8): e2119123. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.19123.
24. Bañuls C., de Maraño A.M., Veses S. et al. Malnutrition impairs mitochondrial function and leukocyte activation. *Nutr J*. 2019; 18(1): 1–9. DOI: 10.1186/s12937-019-0514-7.
25. Babikir H.E., Singh P. Neurology of Nutritional Disorders. *Clinical Child Neurology*. Springer, Cham. 2020: 483–527.
26. Barth-Jaeggi T., Zandberg L., Bahrudinov M. et al. Nutritional status of Tajik children and women: Transition towards a double burden of malnutrition. *Matern Child Nutr*. 2020; 16(2): e12886. DOI: 10.1111/mcn.12886.
27. Fong V.H., Wong S., Jintaridhi P., Vieira A. Transport of the Thyroid Hormone Carrier Protein Transthyretin into Human Epidermoid Cells. *Endocr Res*. 2020; 45(2): 131–6. DOI: 10.1080/07435800.2019.1694538.
28. Cederholm T., Jensen G.L., Correia M. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition — A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin. Nutr*. 2019; 38: 1–9.
29. Gold S.L., Manning L., Kohler D. et al. Micronutrients and Their Role in Inflammatory Bowel Disease: Function, Assessment, Supplementation, and Impact on Clinical Outcomes Including Muscle Health. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2022.
30. González-Fernández D., Nemeth E., Pons EDC. et al. Multiple Indicators of Undernutrition, Infection, and Inflammation in Lactating Women Are Associated with Maternal Iron Status and Infant Anthropometry in Panama: The MINDI Cohort. *Nutrients*. 2022; 14(17): 3497. DOI: 10.3390/nu14173497.
31. Gulhar R., Ashraf M.A., Jialal I. Physiology, Acute Phase Reactants. 2022 Apr 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL). StatPearls Publishing. 2022. PMID: 30137854.
32. Hirabayashi Y., Tsukada Y., Sakurai T. et al. Comparative evaluation of methods to determine intra-individual reference ranges in nutrition support team (NST)-related tests. *J Clin Lab Anal*. 2021; 35(2): e23639. DOI: 10.1002/jcla.23639.
33. Hong X., Yan J., Xu L. et al. Relationship between nutritional status and frailty in hospitalized older patients. *Clin Interv Aging*. 2019; 14: 105–11. DOI: 10.2147/CIA.S189040.
34. Jensen G.L., Cederholm T., Correia M. et al. GLIM Criteria for the Diagnosis of Malnutrition: A Consensus Report From the Global Clinical Nutrition Community. *JPEN J. Parenter. Enter. Nutr*. 2019; 43: 32–40.
35. Keller U. Nutritional laboratory markers in malnutrition. *Journal of clinical medicine*. 2019; 8 (6): 775.
36. Kondrup J., Allison S.P., Elia M. et al. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clin Nutr*. 2003; 22(4): 415. DOI: 10.1016/s0261-5614(03)00098-0.
37. Meyer R., Marino L. Nutrition in critically ill children. *Clinical Paediatric Dietetics*. 2020: 80–95.
38. Namaste SML., Ou J., Williams A.M. et al. Adjusting iron and vitamin A status in settings of inflammation: a sensitivity analysis of the Biomarkers Reflecting Inflammation and Nutritional Determinants of Anemia (BRINDA) approach. *Am J Clin Nutr*. 2019; 112(Suppl 1): 458–67. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa141.
39. Saghaleini S.H., Dehghan K., Shadvar K. et al. Pressure Ulcer and Nutrition. *Indian J Crit Care Med*. 2018; 22(4): 283–9. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_277_17.
40. Stewart C.P., Fernald LCH., Weber A.M. et al. Lipid-Based Nutrient Supplementation Reduces Child Anemia and Increases Micronutrient Status in Madagascar: A Multiarm Cluster-Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2020; 150(4): 958–66. DOI: 10.1093/jn/nxz320.
41. Tatucu-Babet O.A., Ridley E.J. Malnutrition screening in outpatients receiving hyperbaric oxygen therapy: an opportunity for improvement? *Diving Hyperb Med*. 2018; 48(4): 206–7. DOI: 10.28920/dhm48.4.206-207.
42. Ueshima J., Momosaki R., Shimizu A. et al. Nutritional assessment in adult patients with dysphagia: a scoping review. *Nutrients*. 2021; 13(3): 778. DOI: 10.3390/nu13030778.
43. Wessells K.R., Peerson J.M., Brown K.H. Within-individual differences in plasma ferritin, retinol-binding protein, and zinc concentrations in relation to inflammation observed during a short-term longitudinal study are similar to between-individual differences observed cross-sectionally. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109(5): 1484–92. DOI: 10.1093/ajcn/nqz014.
44. Yasuda M., Tachi T., Fukuta M. Nutritional factors affecting length of hospital stay in patients undergoing cardiovascular surgery. *Pharmazie*. 2019; 74(12): 760–2. DOI: 10.1691/ph.2019.9650.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.91.56.008

УДК 616.132.11-007.1/4-091-07-089+616.134-007.24-071

ДИСФАГИЯ У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

© Ксения Игоревна Смирнова

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Ксения Игоревна Смирнова — ассистент кафедры общей медицинской практики.
E-mail: aksinya2010@yandex.ru ORCID ID: 0009-0007-8570-6772 SPIN: 4011-2223

Для цитирования: Смирнова К.И. Дисфагия у детей с врожденными пороками сердечно-сосудистой системы // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 90–96. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.91.56.008>

Поступила: 30.08.2023**Одобрена:** 20.11.2023**Принята к печати:** 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Дисфагия является патологическим состоянием, осложняющим заболевания нервной системы, ЛОР-органов, верхних отделов ЖКТ. Врожденная аномалия сердца и сосудов также может служить причиной нарушения глотания. Являясь сравнительно редкой патологией, она трудно диагностируется и зачастую упускается при обследовании пациента. В данном обзоре рассмотрены все возможные варианты сердечно-сосудистых аномалий, вызывающих дисфагию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисфагия; сосудистое кольцо; дуга аорты; артерия люзория.

DYSPHAGIA IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASES

© Kseniya I. Smirnova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Kseniya I. Smirnova — MD, Assistant of the Department of General Medical Practice.
E-mail: aksinya2010@yandex.ru ORCID ID: 0009-0007-8570-6772 SPIN: 4011-2223

For citation: Smirnova KI. Dysphagia in children with congenital heart diseases. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):90-96. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.91.56.008>

Received: 30.08.2023**Revised:** 20.11.2023**Accepted:** 01.12.2023

ABSTRACT. Dysphagia is a pathological condition that can complicate diseases of the nervous system, ENT organs, and the upper gastrointestinal tract. Additionally, swallowing disorders can also be caused by congenital anomalies of the heart and blood vessels. Despite being a relatively rare pathology, dysphagia is challenging to diagnose and is often overlooked during patient examinations. This review aims to explore all potential variants of cardiovascular anomalies that may lead to dysphagia.

KEY WORDS: dysphagia; vascular ring, aortic arch, arteria lusoria.

ВВЕДЕНИЕ

Дисфагия — редкая патология, наиболее часто она осложняет течение неврологических заболеваний [2, 6, 7, 9], также может возникать у пациентов с ларингомалицией, трахеомалицией, пороками или острыми по-

вреждениями пищевода [7, 9]. У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы дисфагия встречается существенно реже. Среди этой категории пациентов дисфагия может возникнуть, главным образом, в результате формирования сосудистого кольца, реже — аневризмы аорты [10, 18, 20, 25, 26]. К казуистически редким причинам дисфагии

относят гипертрофированное левое предсердие, вызывающее сдавление пищевода [10, 17], дисфагию вследствие мешковидной аневризмы аорты и большой парааортальной гематомы у пациента с болезнью Бехчета [18].

В детской популяции явления дисфагии могут возникнуть у пациентов с тяжелыми пороками развития сердца и сосудов. Дисфагии в этом случае носят вторичный характер; плохой аппетит и нарушения сосания/глотания также вторичны вследствие тяжелой сердечной недостаточности [1–4, 13, 26]. В литературе явления дисфагии отмечены при формировании двойной дуги аорты (около 55% случаев сосудистых колец) [11, 15], правой дуги аорты (45%), левой дуги аорты (менее 1%) [10, 15, 21]. Рассмотрим подробно каждый из вариантов.

АНАТОМИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ СОСУДИСТОГО КОЛЬЦА

Сосудистое кольцо — это врожденная патология, которая включает аномалию дуги аорты и/или ее ветвей, а также ветвей легочной артерии, окружающих трахею и пищевод, образуя вокруг них кольцо. Различают полное сосудистое кольцо, охватывающее пищевод и трахею, и неполное, охватывающее только одну структуру [14]. Данная сосудистая патология составляет около 1% всех врожденных пороков сердца [11, 15]. Являясь достаточно редкой (0,5–1% всех аномалий сердечно-сосудистой системы) [15] и трудно диагностируемой патологией (ввиду неспецифичности симптомов или их отсутствия), сосудистое кольцо может быть пропущено при рутинном обследовании ребенка. Сосудистое кольцо может быть изолированным или сочетаться с врожденными пороками сердца, как правило, с тетрадой Фалло, дефектом межжелудочковой, межпредсердной перегородки. Кроме того, сосудистое кольцо может входить в структуру синдрома Ди-Джорджи и VACTERL (Vertebral, Anal, Cardiovascular, Tracheo-Esophageal, Renal, Limb) [14, 15]. Клинические проявления связаны со структурами, сдавленными сосудистым кольцом, трахеей и пищеводом. Возраст манифестации зависит от степени выраженности компрессии [11, 14–16, 23, 24, 27].

ЭТИОЛОГИЯ

Формирование сосудистого кольца возникает на раннем этапе эмбрионального развития в результате неполной регрессии эмбриональных жаберных дуг. При нормальном физиологическом процессе каждая из шести эмбрио-

нальных дуг превращается в функционирующий сосуд или происходит ее регресс [10, 11, 14, 15]. В нескольких работах сообщается о тесной связи аномалии дуги аорты с делецией участка 22 хромосомы (22q11) [11, 28].

Двойная дуга аорты впервые была описана Hommel в 1737 году, а в 1939 году I.J. Wolman отметил, что она может вызывать компрессию пищевода и трахеи [15]. Двойная дуга аорты развивается в результате персистенции левой и правой дорсальных дуг и обеих IV аортальных дуг. Обычно одна из дуг является доминирующей (как правило, задняя), а вторая менее выражена или в определенной степени атрезирована, лишь у 5–10% обе дуги кодоминантны [11, 21]. Артериальный проток располагается в типичном месте. Правая (задняя) дуга аорты проходит позади пищевода и соединяется с нисходящей аортой на том же уровне (рис. 1) [28]. Этот вариант сосудистого кольца характеризуется самой ранней и наиболее выраженной манифестацией клинических проявлений. Сочетание ее с врожденными пороками сердца встречается редко [11].

Правая дуга аорты встречается менее чем у 0,1% общей популяции. Причина возникновения — персистенция правой IV и правой дорсальной дуг и инволюция левой IV и дорсальной дуги. Примерно в трети случаев данная сосу-

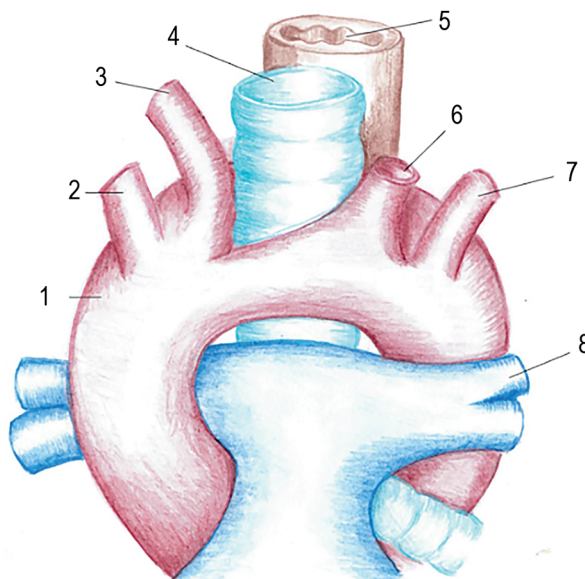


Рис. 1. Двойная дуга аорты: 1 — дуга аорты; 2 — правая сонная артерия; 3 — правая подключичная артерия; 4 — трахея; 5 — пищевод; 6 — левая сонная артерия; 7 — левая подключичная артерия; 8 — легочная артерия

Fig. 1. Double aortic arch: 1 — aortic arch; 2 — right carotid artery; 3 — right subclavian artery; 4 — trachea; 5 — esophagus; 6 — left carotid artery; 7 — left subclavian artery; 8 — pulmonary artery

дистая аномалия сочетается с тетрадой Фалло, двойным отхождением сосудов от правого желудочка, общим артериальным стволом. В формировании сосудистого кольца участвует aberrантная правая подключичная артерия — *arteria lusoria* [10, 11, 28]. Различают два анатомических варианта правой дуги аорты: правая дуга аорты с зеркально расположенными ветвями и aberrантной правой подключичной артерией. В правостороннем и ретроэзофагеальном направлении дуга аорты отдает левую безымянную артерию, которая, в свою очередь, разветвляется на левую сонную и левую подключичную артерии. Эти сосуды проходят впереди трахеи. Затем от дуги отходит правая сонная артерия и правая подключичная артерия. Артериальная связка выходит дистальнее этой точки из области дивертикула Коммереля (дилатированный проксимальный участок *a. lusoria*) и направляется к левой ветви легочной артерии. Артериальная связка проходит слева и позади пищевода, затем соединяется с левой легочной артерией [28]. Этот вариант сосудистого кольца более чем на 90% связан с внутрисердечными дефектами (рис. 2). Стоит отметить, что у взрослых пациентов дивертикул Коммереля может служить причиной аневризмы аорты с атеросклеротическими изменениями и высоким риском разрыва и тромбоэмболии [11].

Правая дуга аорты с aberrантной левой подключичной артерией и левой артериальной связкой. При этой аномалии правая дуга сначала отдает левую сонную артерию, которая проходит впереди трахеи. Далее от нее отходит правая сонная артерия, затем правая подключичная артерия и, наконец, левая подключичная артерия, которая идет позади пищевода и дает начало артериальной связке от своего основания. Левый артериальный проток или его связка соединяет нисходящую аорту с левой ветвью легочной артерии. Трахея и пищевод окружены восходящей аортой спереди, дугой аорты справа, нисходящей аортой сзади и артериальной связкой и левой легочной артерией слева (рис. 3) [28].

Сосудистые кольца, связанные с **левой дугой аорты**, встречаются крайне редко и связаны с правосторонним нисходящим грудным отделом аорты [15, 28].

Вариант **неполного сосудистого кольца** представлен аномальной безымянной артерией, слингом легочной артерии и левой дугой аорты с aberrантной правой подключичной артерией [22].

Синдром компрессии безымянной артерии возникает, когда *a. апонута* отходит более дистально от дуги аорты, чем обычно. Про-

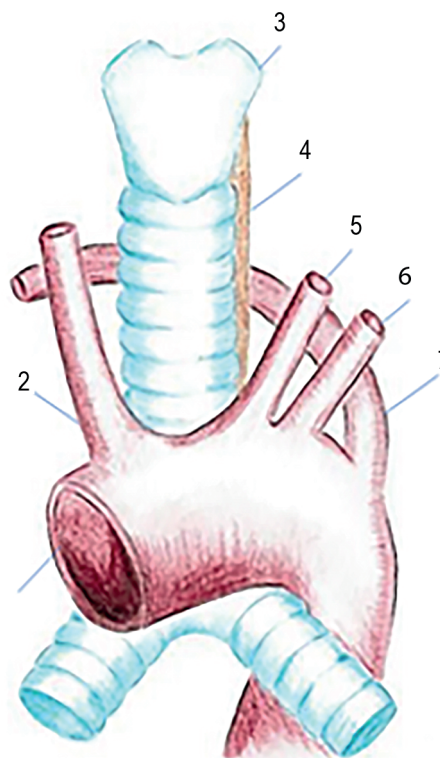


Рис. 2. Правая дуга аорты с aberrантной правой подключичной артерией (*a. lusoria*): 1 — дуга аорты; 2 — правая сонная артерия; 3 — трахея; 4 — пищевод; 5 — левая сонная артерия; 6 — левая подключичная артерия; 7 — aberrантная правая подключичная артерия

Fig. 2. Right aortic arch with aberrant right subclavian artery (*a. lusoria*): 1 — aortic arch; 2 — right carotid artery; 3 — trachea; 4 — esophagus; 5 — left carotid artery; 6 — left subclavian artery; 7 — aberrant right subclavian artery

ходя слева направо, она пересекает трахею спереди и при этом может вызвать сдавление трахеи и трахеомалиацию [14, 15, 22].

Аномальная левая легочная артерия, или слинг легочной артерии. Левая легочная артерия возникает как ветвь правой легочной артерии, образуя петлю, а не отходит от основной легочной артерии. Данный вариант сосудистого кольца связан с развитием шестой дуги аорты. При этой аномалии левая легочная артерия отходит от правой и направляется к правому главному бронху, проходит между трахеей и пищеводом, формируя петлю, или «слинг», сдавливающий трахеобронхиальное дерево. Это поражение часто сочетается с гипоплазией и другими аномалиями хрящей трахеи и бронхов. У большинства пациентов симптомы проявляются через 1 месяц после рождения. Внутрисердечные дефекты также наблюдаются у 20% этих детей [22, 28].

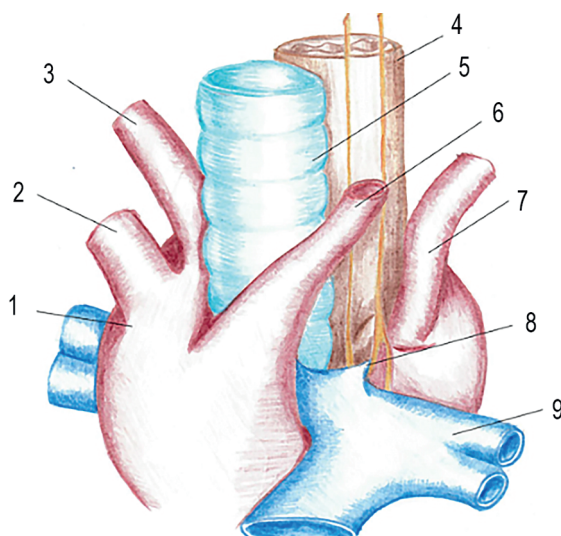


Рис. 3. Правая дуга аорты с aberrантной левой подключичной артерией: 1 — дуга аорты; 2 — правая сонная артерия; 3 — правая подключичная артерия; 4 — пищевод; 5 — трахея; 6 — левая сонная артерия; 7 — левая подключичная артерия (aberrантная); 8 — артериальный проток (связка); 9 — легочная артерия

Fig. 3. Right aortic arch with aberrant left subclavian artery: 1 — aortic arch; 2 — right carotid artery; 3 — right subclavian artery; 4 — esophagus; 5 — trachea; 6 — left carotid artery; 7 — left subclavian artery (aberrant); 8 — ductus arteriosus; 9 — pulmonary artery

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ

У детей с наличием сосудистого кольца формируются сдавления дыхательных путей и пищевода [10, 21, 22], вне зависимости от анатомического варианта порока. Чем более выражена компрессия, тем в более раннем возрасте их можно обнаружить. Маляция и стеноз трахеи и части бронхиального дерева могут возникнуть в месте наибольшей выраженности компрессии [10]. При аневризме аорты одним из клинических проявлений может быть дисфагия с подозрением на аорто-пищеводный свищ, с высокими показателями смертности и отсутствием стандартизированного лечения [18].

Стоит отметить, что изолированное наличие сосудистого кольца не вызывает нарушений гемодинамики. В сочетании с врожденными пороками сердца значительно возрастает степень тяжести состояния пациента [26].

Общие клинические проявления представлены дисфагией и трудностями с кормлением, цианозом, стридорозным, свистящим дыханием, втяжением межреберных промежутков. Симптомы обструкции дыхательных путей

преобладают у пациентов раннего возраста, этому способствуют анатомические особенности трахеи, бронхов у детей в первые месяцы жизни. В местах пережатия дыхательных путей могут развиваться трахеобронхиальная маляция и стойкие стенозы. Дисфагия, затруднение прохождения пищи по пищеводу более типичны для детей старшего возраста и взрослых с сосудистыми кольцами. Сдавление пищевода обычно заднее. У младенцев сосудистое кольцо стоит заподозрить в случае увеличения времени кормления, выраженной утомляемости при сосании, частых и обильных срыгиваниях, аспирационной пневмонии. Стоит помнить, что у части пациентов симптомы отсутствуют в течение достаточно длительного времени.

ДИАГНОСТИКА

Рентгенография грудной клетки обычно является первой и наиболее распространенной диагностической процедурой, особенно при наличии симптомов нарушения дыхания, но малоинформативна для выявления сосудистого кольца. Нечеткое изображение дуги аорты, подозрение на правую дугу являются показанием для дальнейшего обследования пациента. В случае трахеомалиции на рентгенограмме можно увидеть вмятины по контуру трахеи [28].

Рентгенография пищевода с контрастированием является достаточно информативным методом и позволяет подтвердить или исключить наличие компрессии пищевода [22, 28].

Эхокардиографическое исследование является обязательным в диагностике сосудистого кольца, однако, оно играет второстепенную роль из-за ограниченного ультразвукового окна. Данный метод позволяет оценить анатомию аорты, характер кровотока в ней, извитость сосудов, отхождение ее ветвей и сопутствующие пороки сердца [10].

Компьютерная томография с внутривенным контрастированием и магнитно-резонансная томография позволяют окончательно подтвердить диагноз и уточнить анатомию порока. В большинстве кардиохирургических клиник применение метода МСКТ является более предпочтительным при обследовании детей с пороками сердечно-сосудистой системы, несмотря на наличие лучевой нагрузки. Недостатком МРТ является длительность процедур и необходимость синхронизации с сердечными сокращениями, невозможность использования у пациентов с аритмиями [5, 19]. В работе X. Zhang, M. Zhu сообщается о точности измерения диа-

метров перешейка аорты и артериального протока с помощью МРТ плода [29].

Фибробронхоскопия может потребоваться в случае сдавления дыхательных путей с развитием трахеобронхомаляции [22].

Сосудистое кольцо можно диагностировать пренатально. При стандартной эхокардиографии плода используют четырехкамерный срез. В норме дуга аорты имеет V-образный вид. При наличии двойной дуги аорты трахея и пищевод окружены O-образной петлей сосудов. В работе Y. Zhou представлен опыт пре- и постнатального наблюдения при помощи ультразвукового исследования за состоянием плодов с наличием сосудистого кольца. Визуализация в поперечном сечении плода позволила точно установить размеры и форму сосудистого кольца и спрогнозировать риск компрессии дыхательных путей и пищевода после рождения ребенка [30].

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз следует проводить с пороками развития гортани, трахеи, трахеопищеводным свищом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, образованиями средостения [21].

ЛЕЧЕНИЕ

Заключается в хирургическом разобщении сосудистого кольца. Его выполнение показано всем пациентам с симптомами сдавления полых органов средостения, а также при наличии внутрисердечных пороков [10, 21].

ПРОГНОЗ

У пациентов с наличием сосудистого кольца достаточно благоприятный прогноз при условии раннего выявления порока и своевременной хирургической коррекции, которая позволяет полностью избавиться от симптомов сдавления пищевода и трахеи, летальность при данном пороке крайне мала. Тяжелые случаи обусловлены сопутствующими врожденными пороками сердца. Повторные хирургические вмешательства могут потребоваться в случае возникновения дивертикула Коммереля, остаточных рубцов и трахеомаляции [8, 12, 22]. Основной причиной смерти при наличии сосудистого кольца может являться выраженная компрессия дыхательных путей, приводящая к дыхательной недостаточности, и тяжелые пороки сердца.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сосудистое кольцо, хотя и сравнительно редко, может служить причиной дисфагии. В своей работе мы подробно описали различные варианты сосудистых аномалий, которые могут сдавливать пищевод, приводя к нарушению прохождения пищи, с целью осведомленности о данной патологии и необходимости диагностического поиска ее у пациентов с дисфагиями.

Благодарности: художнику, студентке 2-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минкиной Ольге Дмитриевне.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Педиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Боровик Т.Э., Фомина М.В., Яцык С.П. и др. Недостаточность питания у детей с хирургической патологией. Российский педиатрический журнал. 2023; 26(2): 82–8. DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-2-82-88.
3. Боровик Т.Э., Фомина М.В., Яцык С.П. и др. Оценка нутритивного статуса и рисков развития недостаточности питания у детей в стационаре хирургического профиля. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2022; 101(2): 103–12.
4. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. Руководство. М.: Медицина; 1996.
5. Валик О.В., Ильин А.С., Дробот Д.Б. Мультиспиральная компьютерная томография в диагностике патологии дуги аорты и аномалий брахиоцефальных артерий у детей первого года жизни. Креативная хирургия и онкология. 2014; 4: 14–8.
6. Завьялова А.Н., Новикова В.П. Дисфагия у детей: обзор. University Therapeutic Journal. 2023; 5(1): 64–84. DOI: 10.56871/UTJ.2023.15.64.004.
7. Завьялова А.Н. Структура дисфагии у педиатрического пациента и ее влияние на нутритивный статус.

- Профилактическая и клиническая медицина. 2023; 1(86): 54–63. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_1_54.
8. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Орел В.И. и др. Организация питания стомированного пациента. Выбор пищевого субстрата. Педиатр. 2023; 14(2): 93–104. DOI: 10.17816/PED14293-104.
 9. Завьялова А.Н., Новикова В.П., Яковлева М.Н. Реестр детей, страдающих дисфагией. Свидетельство о регистрации базы данных. № 2023621033, 29.03.2023. Заявка № 2023620365 от 13.02.2023.
 10. Захарова О.Е., Плахова В.В. Эхокардиография для решения кардиохирургических задач у новорожденных и детей раннего возраста с аномалиями дуги аорты и брахиоцефальных сосудов. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 61(1): 14–20.
 11. Котов С.А., Свободов А.А., Разумовский В.С., Сирия Н.Т. Двойная дуга аорты у детей. Детские болезни сердца и сосудов. 2018; 15(4): 205–12.
 12. Марченко А.В., Мялюк П.А., Мусаев О.Г. и др. Хирургическое лечение дивертикула Коммереля. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2022; 15(2): 184–8.
 13. Мидлер Д.И., Бадуров Р.Б. Раздельное суживание ветвей легочной артерии у детей с критическим ВПС. FORCIPE. 2021; 4(S1): 988–9.
 14. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца. Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. 2-е изд. М.: БИНОМ; 2009: 249–50.
 15. Шаталов К.В., Турдиева Н.С. Сосудистые кольца и сосудистые петли. Детские болезни сердца и сосудов. 2015: 5–13.
 16. Biermann D., Holst T., Hüners I. et al. Right aortic arch forming a true vascular ring: a clinical review. Eur J Cardiothorac Surg. 2021; 60(5): 1014–21. DOI: 10.1093/ejcts/ezab225.
 17. Deepakraj Gajanana, D. Lynn Morris, Sean F. Janzer et al. Figueredo. Giant Left Atrium Causing Dysphagia. Tex Heart Inst J. 2016; 43(5): 469–71. DOI: 10.14503/THIJ-15-5682.
 18. Elsamman M.K., Abdelaal U.M., Omran M.H. et al. Dysphagia aortica in a young patient with Behcet's Disease: Case report. Arab J Gastroenterol. 2019; 20(3): 145–7. DOI: 10.1016/j.ajg.2019.07.001.
 19. Espinola-Zavaleta N., Armenta-Moreno J.I., Silva-Estrada J.A. et al. Cardiac computed tomography assessment of congenital aortic diseases: a case series. Eur Heart J Case Rep. 2023; 7(4): yta155. DOI: 10.1093/ehjcr/yta155.
 20. Grimaldi S., Milito P., Lovece A. et al. Dysphagia aortica. Eur Surg. 2022; 54(5): 228–239. DOI: 10.1007/s10353-021-00741-9.
 21. Hurtado C.G., Nelson J.S. Concurrent double aortic arch and circumflex aorta repair in a symptomatic child: a case report. J Cardiothorac Surg. 2022; 17(1): 148. DOI: 10.1186/s13019-022-01907-6.
 22. Yoshimura N., Fukahara K., Yamashita A. et al. Congenital vascular ring. Surg Today. 2020; 50(10): 1151–8. DOI: 10.1007/s00595-019-01907-5.
 23. Yu D., Guo Z., You X. et al. Long-term outcomes in children undergoing vascular ring division: a multi-institution experience. Eur J Cardiothorac Surg. 2022; 61(3): 605–13. DOI: 10.1093/ejcts/ezab432.
 24. Landeras L.A., Chung J.H. Congenital Thoracic Aortic Disease. Radiol Clin North Am. 2019; 57(1): 113–25. DOI: 10.1016/j.rcl.2018.08.008.
 25. Liao C.Y., Huang S.C., Wang Y.C. et al. Dysphagia aortica: a fatal delay in diagnosis. Am J Emerg Med. 2015; 33(8): 1117.e3-5. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.01.057.
 26. Pettigrew J., Tzannes G., Swift L. et al. Surgically Acquired Vocal Cord Palsy in Infants and Children with Congenital Heart Disease (CHD): Description of Feeding Outcomes. Dysphagia. 2022; 37(5): 1288–1304. DOI: 10.1007/s00455-021-10390-5.
 27. Savlania A., Viswanathan S., Pitchai S., Unnikrishnan M. Dysphagia aortica due to penetrated aortic ulcer. Eur J Cardiothorac Surg. 2015; 48(2): 337. DOI: 10.1093/ejcts/ezu447.
 28. Shabir Bhimji. Vascular rings. Medscape. Доступен по: <https://emedicine.medscape.com/article/426233-overview>. Дата обращения 19.07.23
 29. Zhang X., Zhu M., Dong S.Z. Utility of fetal cardiovascular magnetic resonance imaging in assessing the fetuses with complete vascular ring. Front Pediatr. 2023; 11: 1159130. DOI: 10.3389/fped.2023.1159130.
 30. Zhou Y., Yu T., Li W. et al. Vascular ring: prenatal diagnosis and prognostic management based on sequential cross-sectional scanning by ultrasound. BMC Pregnancy Childbirth. 2023; 23(1): 308. DOI: 10.1186/s12884-023-05637-y.

REFERENCES

1. Avdeeva T.G., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. i dr. Pediatriya. [Pediatrics]. Nacional'noe rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2014. (in Russian).
2. Borovik T.E., Fomina M.V., Yatsyk S.P. i dr. Nedostatochnost' pitaniya u detey s khirurgicheskoy patologiyey. [Malnutrition in children with surgical pathology]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2023; 26(2): 82–8. DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-2-82-88. (in Russian).
3. Borovik T.E., Fomina M.V., Yatsyk S.P. i dr. Otsenka nutritivnogo statusa i riskov razvitiya nedostatocnosti pitaniya u detey v stacionare khirurgicheskogo profilya. [Assessment of nutritional status and risk of malnutrition in children in a surgical profile hospital]. Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo. 2022; 101(2): 103–12. (in Russian).
4. Burakovskiy V.I., Bokeriya L.A. Serdechno-sosudistaya khirurgiya: rukovodstvo. [Cardiovascular surgery: a guide]. Moskva: Meditsina Publ.; 1996. (in Russian).
5. Valik O.V., Il'in A.S., Drobot D.B. Mul'tispiral'naya komp'yuternaya tomografiya v diagnostike patologii

- dugi aorty i anomalii brachiotsefal'nykh arteriy u detey pervogo goda zhizni. [Multispiral computer tomography in the diagnosis of aortic arch pathologies and brachiocephalic artery anomalies in infants]. *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2014; 4: 14–8. (in Russian).
6. Zav'yalova A.N., Novikova V.P. Disfagiya u detey: obzor. [Dysphagia in children: an overview]. *University Therapeutic Journal*. 2023; 5(1): 64–84. DOI: 10.56871/UTJ.2023.15.64.004. (in Russian).
 7. Zav'yalova A.N. Struktura disfagii u pediatricheskogo patsiyenta i yeye vliyaniye na nutritivnyy status. [The structure of dysphagia in pediatric patients and its influence on nutritional status]. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina*. 2023; 1(86): 54–63. DOI: 10.47843/2074-9120_2023_1_54. (in Russian).
 8. Zav'yalova A.N., Novikova V.P., Orel V.I. i dr. Organizatsiya pitaniya stomirovannogo pacienta. Vybór pishchevogo substrata. [Organization of nutrition of the stomatized patient. The choice of a food substrate]. *Pediatr*. 2023; 14(2): 93–104. DOI: 10.17816/PED14293-104. (in Russian).
 9. Zav'yalova A.N., Novikova V.P., Yakovleva M.N. Reestr detej, stradajushhih disfagiej. Svidetel'stvo o registratsii bazy dannyh. [Registry of children suffering from dysphagia. Database registration certificate]. No. 2023621033, 29.03.2023. Application No. 2023620365 dated 13.02.2023. (in Russian).
 10. Zakharova O.E., Plakhova V.V. Ekhokardiografiya dlya resheniya kardiokhirurgicheskikh zadach u novorozhdennykh i detey rannego vozrasta s anomalijami dugi aorty i brachiotsefal'nykh sosudov. [Echocardiography for solving cardiac surgical problems in neonates and young children with aortic arch and brachiocephalic vessel anomalies]. *Grudnaya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2019; 61(1): 14–20. (in Russian).
 11. Kotov S.A., Svobodov A.A., Razumovskiy V.S., Siriya N.T. Dvoynaya duga aorty u detey. [Double aortic arch in children]. *Detskiye bolezni serdtsa i sosudov*. 2018; 15(4): 205–12. (in Russian).
 12. Marchenko A.V., Myalyuk P.A., Musayev O.G. i dr. Khirurgicheskoye lecheniye divertikula Kommerelya. [Surgical treatment of Kommerell's diverticulum]. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*. 2022; 15(2): pp. 184–8. (in Russian).
 13. Midler D I., Badurov R.B. Razdel'noe suzhivanie vetvej lyogochnoj arterii u detej s kriticheskim VPS. [Separate narrowing of the branches of the pulmonary artery in children with critical CHD]. *FORCIPE*. 2021; 4(S1): 988–9. (in Russian).
 14. Sharykin A.S. Vrozhdennye poroki serdca. Rukovodstvo dlja pediatrov, kardiologov, neonatologov. [Congenital heart defects. Guide for pediatricians, cardiologists, neonatologists]. 2nd ed. Moskva: BINOM Publ.; 2009: 249–50. (in Russian).
 15. Shatalov K.V., Turdiyeva N.S. Sosudistyye kol'tsa i sosudistyie petli. [Vascular rings and vascular loops]. *Detskiye bolezni serdtsa i sosudov*. 2015: 5–13. (in Russian).
 16. Biermann D., Holst T., Hüners I et al. Right aortic arch forming a true vascular ring: a clinical review. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2021; 60(5): 1014–21. DOI: 10.1093/ejcts/ezab225.
 17. Deepakraj Gajanana, D. Lynn Morris, Sean F. Janzer et al. Giant Left Atrium Causing Dysphagia. *Tex Heart Inst J*. 2016; 43(5): 469–71. DOI: 10.14503/THIJ-15-5682.
 18. Elsamman M.K., Abdelaal U.M., Omran M.H. et al. Dysphagia aortica in a young patient with Behcet's Disease: Case report. *Arab J Gastroenterol*. 2019; 20(3): 145–7. DOI: 10.1016/j.ajg.2019.07.001.
 19. Espinola-Zavaleta N., Armenta-Moreno J.I., Silva-Estrada J.A. et al. Cardiac computed tomography assessment of congenital aortic diseases: a case series. *Eur Heart J Case Rep*. 2023; 7(4): ytaad155. DOI: 10.1093/ehjcr/ytaad155.
 20. Grimaldi S., Milito P., Lovece A. et al. Dysphagia aortica. *Eur Surg*. 2022; 54(5): 228–239. DOI: 10.1007/s10353-021-00741-9.
 21. Hurtado C.G., Nelson J.S. Concurrent double aortic arch and circumflex aorta repair in a symptomatic child: a case report. *J Cardiothorac Surg*. 2022; 17(1): 148. DOI: 10.1186/s13019-022-01907-6.
 22. Yoshimura N., Fukahara K., Yamashita A. et al. Congenital vascular ring. *Surg Today*. 2020; 50(10): 1151–8. DOI: 10.1007/s00595-019-01907-5.
 23. Yu D., Guo Z., You X. et al. Long-term outcomes in children undergoing vascular ring division: a multi-institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022; 61(3): 605–13. DOI: 10.1093/ejcts/ezab432.
 24. Landeras L.A., Chung J.H. Congenital Thoracic Aortic Disease. *Radiol Clin North Am*. 2019; 57(1): 113–25. DOI: 10.1016/j.rcl.2018.08.008.
 25. Liao C.Y., Huang S.C., Wang Y.C. et al. Dysphagia aortica: a fatal delay in diagnosis. *Am J Emerg Med*. 2015; 33(8): 1117.e3-5. DOI: 10.1016/j.ajem.2015.01.057.
 26. Pettigrew J., Tzannes G., Swift L. et al. Surgically Acquired Vocal Cord Palsy in Infants and Children with Congenital Heart Disease (CHD): Description of Feeding Outcomes. *Dysphagia*. 2022; 37(5): 1288–1304. DOI: 10.1007/s00455-021-10390-5.
 27. Savlania A., Viswanathan S., Pitchai S., Unnikrishnan M. Dysphagia aortica due to penetrated aortic ulcer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015; 48(2): 337. DOI: 10.1093/ejcts/ezu447.
 28. Shabir Bhimji. Vascular rings. Medscape. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/426233-overview> (accessed: 19.07.23).
 29. Zhang X., Zhu M., Dong S.Z. Utility of fetal cardiovascular magnetic resonance imaging in assessing the fetuses with complete vascular ring. *Front Pediatr*. 2023; 11: 1159130. DOI: 10.3389/fped.2023.1159130.
 30. Zhou Y., Yu T., Li W. et al. Vascular ring: prenatal diagnosis and prognostic management based on sequential cross-sectional scanning by ultrasound. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023; 23(1): 308. DOI: 10.1186/s12884-023-05637-y.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.93.33.009

УДК 616.12-008.6-07+612.67+616.89-008.454+159.944.4

ОСОБЕННОСТИ ПСИХОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

© Дарья Николаевна Недбаева, Анна Алексеевна Воробьева,
Евгения Викторовна Минеева, Галина Александровна Кухарчик

Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, 197341, г. Санкт-Петербург,
ул. Аккуратова, 2

Контактная информация: Дарья Николаевна Недбаева — аспирант Института медицинского образования
НМИЦ им. В.А. Алмазова. E-mail: nedbaeva_dn@almazovcentre.ru ORCID ID: 0000-0001-7278-6581 SPIN: 3918-7469

Для цитирования: Недбаева Д.Н., Воробьева А.А., Минеева Е.В., Кухарчик Г.А. Особенности психологического
статуса пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // Университетский терапевтический
вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 97–107. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.93.33.009>

Поступила: 31.10.2023

Одобрена: 29.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Последние годы активное внимание наряду с традиционными факторами риска уделяется психологическому состоянию пациентов. **Цель исследования.** Оценить психологический статус и его влияние на качество жизни у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST). **Материалы и методы.** В исследование включен 131 пациент с диагнозом ОКСбпST. Психологический статус оценивали с использованием шкалы депрессии Бека, интегративного теста тревожности и опросника качества жизни SF-36. Наблюдение проводили в течение 6 месяцев. **Результаты.** У половины пациентов (53 %, n=69) выявлены признаки депрессии по результатам опросника Бека, из них у 66% (n=46) в легкой степени, у 16% (n=11) — умеренной, 17% (n=12) — выраженной и тяжелой. Высокий уровень личностной тревожности зарегистрирован у 33 (25%) пациентов, высокий уровень ситуационной тревожности — у 20 (15%) пациентов. В структуре как личностной, так и ситуационной тревожности преобладает астенический компонент, фобический и тревожная оценка перспективы. Показатели эмоционального дискомфорта, оценки перспективы и фобического компонента встречались чаще при личностной, чем при ситуационной тревожности. В течение 6 месяцев наблюдения зарегистрировано 18 неблагоприятных исходов (в том числе повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острые нарушения мозгового кровообращения). У пациентов с высоким уровнем личностной тревожности неблагоприятные исходы отмечены в 27% случаев (n=9), что статистически значимо чаще, чем у пациентов с низкой личностной тревожностью ((n=3) 9%), p=0,008. Кроме этого, высокие уровни тревожности и депрессии были ассоциированы с более низкими показателями качества жизни. **Выводы.** Высокий уровень тревожности у пациентов с ОКСбпST ассоциирован с более низкими показателями качества жизни. При этом высокая личностная тревожность также ассоциирована с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что подчеркивает необходимость оценки психологического статуса и его своевременной коррекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром; психологический статус; депрессия; тревожность.

PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH NON-ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

© Daria N. Nedbaeva, Anna A. Vorobiova, Evgenia V. Mineeva, Galina A. Kukharchik

V.A. Almazov National Medical Research Center. Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

Contact information: Daria N. Nedbaeva — PhD student, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre. E-mail: nedbaeva_dn@almazovcentre.ru ORCID ID: 0000-0001-7278-6581 SPIN: 3918-7469

For citation: Nedbaeva DN, Vorobiova AA, Mineeva EV, Kukharchik GA. Psychological characteristics of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):97-107. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.93.33.009>

Received: 31.10.2023

Revised: 29.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. Introduction. In recent years, along with traditional risk factors, active attention has been paid to the psychological state of patients. **Objective.** To evaluate the psychological status and its influence on the quality of life in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (NSTEMI-ACS). **Materials and methods.** The study included 131 patients with NSTEMI-ACS. Psychological status was evaluated using Beck's Depression Inventory, integrative anxiety test and SF-36 quality of life questionnaire. The follow-up period was 6 months. **Results.** Half of the patients (53%, n=69) showed signs of depression, from them 66% (n=46) had mild depression, 16% (n=11) had moderate depression, 17% (n=12) had severe depression. High level of personal anxiety had 33 (25%) patients, high level of situational anxiety — 20 (15%) patients. Asthenic component, phobic component and anxious evaluation of perspective prevailed in both personal and situational anxiety. The emotional discomfort, assessment of perspective and phobic component were more frequent in personal anxiety. During 6 months of follow-up we registered 18 adverse outcomes (including recurrent myocardial infarction, unstable angina, stroke). In patients with high level of personal anxiety adverse outcomes were observed in 27% of cases (n=9), which is statistically significantly more frequent than in patients with low personal anxiety (9%), p=0.008. In addition, high levels of anxiety and depression were associated with lower quality of life. **Conclusions.** High level of anxiety in patients with NSTEMI-ACS is associated with lower quality of life. High personal anxiety is also associated with the risk of adverse cardiovascular outcomes, which indicates the importance of assessment and correction of psychological status.

KEY WORDS: acute coronary syndrome; psychological status; depression; anxiety.

ВВЕДЕНИЕ

Последние годы активное внимание наряду с традиционными факторами риска уделяется психологическому состоянию пациентов. Понятие «психосоциальные факторы» включает широкий спектр психических и поведенческих особенностей, социальных факторов, приводящих к риску прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и вместе с тем затрудняющих их диагностику и лечение [3, 14].

Распространенность симптомов депрессии у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) значительно выше, чем в общей популяции (по данным некоторых исследований, в 4 раза). В исследовании КОМЕТА (Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гиперто-

нией и ишемической болезнью сердца) было показано, что около 1/3 пациентов с ИБС имеют симптомы депрессии, а более чем у 1/5 пациентов развивается клиническая депрессия. Депрессия наиболее часто встречалась у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) или операцию аортокоронарного шунтирования [12]. По данным исследования КОМПАС (Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в практике врачей общесоматического профиля), расстройства депрессивного спектра (депрессивные, тревожно-депрессивные и невротические состояния) выявлены у 57% больных ИБС и 52% больных артериальной гипертензией (АГ). При этом тяжелая депрессия отмечалась у каждого третьего пациента: 33% больных ИБС и 28% больных АГ [10, 11].

Данные как экспериментальных, так и эпидемиологических исследований свидетельству-

ют о наличии двунаправленной связи между депрессией и ИБС. Так, при исходном наличии депрессивной симптоматики последующий риск развития ИБС увеличивается от 1,5 до 4,5 раз, а риск неблагоприятных кардиоваскулярных исходов возрастает в 1,6–2,2 раза. Механизмы, лежащие в основе связи между депрессией и ухудшением исходов ИБС, являются сложными и потенциально многофакторными, а результаты исследований по данной теме не всегда однозначны. Тем не менее в большинстве работ показано, что депрессия повышает риск развития кардиоваскулярных событий как у лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы, так и у больных ССЗ (после корректировки по другим факторам риска) [3, 14].

Тревожные состояния также являются независимыми факторами риска ИБС [отношение рисков (ОР) 1,3], кардиальных осложнений [отношение шансов (ОШ) 1,7] и смерти после инфаркта миокарда (ИМ) [ОШ 1,2] [6]. Существенно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых событий выраженные проявления тревоги — панические атаки [10]. Частота панических расстройств у больных ИБС может достигать 22%. Наличие любого вида тревожной симптоматики ассоциировано с более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти у пациентов с ССЗ [12]. Таким

образом, с учетом широкой распространенности тревожности и депрессии актуальным представляется анализ структуры данных состояний, их влияния на течение ИБС, а также на качество жизни пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить психологический статус и его влияние на качество жизни у пациентов с ОКСбпST.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование был включен 131 пациент (из них 87 (66%) мужчин и 44 (34%) женщины), госпитализированный на кардиологическое отделение стационара с диагнозом «острый коронарный синдром без подъема сегмента ST» (ОКСбпST). Лечение пациентов проводили в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. Психологический статус оценивали с использованием шкалы депрессии Бека, интегративного теста тревожности (ИТТ) и опросника качества жизни SF-36. Сопутствующую патологию учитывали при помощи индекса коморбидности Чарлсона. Наблюдение проводили в течение 6 месяцев, неблагоприятными исходами считали повторные сердечно-сосудистые события (инфаркт миокарда, нестабильная

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ОКСбпST

Table 1

Clinical characteristics of patients with NSTEMI-ACS

Показатель / Parameter	Значение / Value
Возраст, M±SD, лет / Age, M±SD, years	65±10
Мужчины, n (%) / Men, n (%)	87 (66%)
Инфаркт миокарда в данную госпитализацию, n (%) / Ongoing myocardial infarction, n (%)	20 (15%)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) / History of myocardial infarction, n (%)	50 (38%)
Курение, n (%) / Smoking, n (%)	35 (27%)
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%) / History of angina pectoris, n (%)	103 (79%)
Ангиопластика/стентирование коронарных артерий в анамнезе, n (%) / History of coronary artery angioplasty/stent implantation, n (%)	47 (36%)
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, n (%) / History of CABG, n (%)	20 (15%)
Гипертоническая болезнь, n (%) / Hypertension, n (%)	125 (95%)
ХСН 2 ФК (NYHA) и выше, n (%) / Chronic heart failure class 2 (NYHA) or higher	52 (40%)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) / Diabetes mellitus type 2, n (%)	35 (27%)
Хроническая анемия, n (%) / Chronic anemia, n (%)	17 (13%)
Мультифокальный атеросклероз, n (%) / Multifocal atherosclerosis, n (%)	30 (23%)
Депрессия (умеренная и выше), n (%) / Depression (moderate and above), n (%)	23 (18%)
Высокая ситуационная тревожность, n (%) / High situational anxiety, n (%)	20 (15%)
Высокая личностная тревожность, n (%) / High personal anxiety, n (%)	33 (25%)

стенокардия, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), кардиальная смерть). Сравнение количественных переменных проводили с помощью критерия Манна–Уитни, качественных — критерия хи-квадрат. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика пациентов с ОКСбпСТ представлена в таблице 1. У половины (53%, $n=69$) пациентов выявлены признаки, характерные для депрессии, из них у 66% ($n=46$) в легкой степени (субдепрессия), у 16% ($n=11$) — умеренной, 17% ($n=12$) — выраженной и тяжелой. Высокий уровень личностной тревожности зарегистрирован у 33 (25%) пациентов. Высо-

кий уровень ситуационной тревожности — у 20 (15%) пациентов. Данные показатели не были ассоциированы с полом, возрастом или сопутствующими заболеваниями. Сочетание высоких уровней тревожности и депрессии выявлено у 9 пациентов. Семи пациентам ранее было назначено лечение психотерапевтом. Несмотря на высокую частоту выявления депрессии и тревожности по данным специализированных опросников, в клинической практике эти состояния определяются не всегда, что связано с различными объективными причинами. Среди больных с высокими уровнями депрессии и тревожности 4 пациента были консультированы психотерапевтом в стационаре.

Тревожность — индивидуальная психологическая особенность, состоящая в повышен-

Таблица 2

Характеристика пациентов в зависимости от уровня личностной тревожности

Table 2

Patients' characteristic depending on the level of personal anxiety

Показатель / Parameter	Высокий уровень личностной тревожности / High personal anxiety	Средний и низкий уровень личностной тревожности / Moderate and low personal anxiety	P
Количество пациентов / Number of patients	33	98	—
Мужчины, n (%) / Men, n (%)	21 (64%)	66 (67%)	—
Возраст, $M \pm SD$, лет / Age, $M \pm SD$, years	$62,4 \pm 10,3$	$64,0 \pm 10,6$	—
Инфаркт миокарда в данную госпитализацию, n (%) / Ongoing myocardial infarction, n (%)	7 (21%)	13 (13%)	—
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%) / History of myocardial infarction, n (%)	10 (30%)	40 (41%)	—
Курение, n (%) / Smoking, n (%)	12 (36%)	53 (54%)	—
Стенокардия напряжения в анамнезе, n (%) / History of angina pectoris, n (%)	26 (79%)	53 (54%)	0,0012
Ангиопластика/стентирование коронарных артерий в анамнезе, n (%) / History of coronary artery angioplasty/stent implantation, n (%)	11 (33%)	36 (37%)	—
Аортокоронарное шунтирование в анамнезе, n (%) / History of CABG, n (%)	4 (12%)	16 (16%)	—
Гипертоническая болезнь, n (%) / Hypertension, n (%)	30 (91%)	95 (97%)	—
ХСН 2 ФК (NYHA) и выше, n (%) / Chronic heart failure class 2 (NYHA) or higher	15 (45%)	37 (38%)	—
Сахарный диабет 2-го типа, n (%) / Diabetes mellitus type 2, n (%)	2 (6%)	28 (29%)	—
Хроническая анемия, n (%) / Chronic anemia, n (%)	2 (6%)	15 (15%)	—
Мультифокальный атеросклероз, n (%) / Multifocal atherosclerosis, n (%)	6 (18%)	24 (24%)	—
Индекс коморбидности Чарлсона, Me (Q1; Q3) / Charlson comorbidity index, Me (Q1; Q3)	4 (3; 6)	4 (3; 6)	—
Депрессия (умеренная и выше), n (%) / Depression (moderate and above), n (%)	12 (36%)	11 (11%)	0,0001

ной склонности испытывать беспокойство в различных жизненных ситуациях. Существуют различные компоненты, играющие важную роль при формировании состояния тревожности: настроение, когнитивная сфера, физиологические проявления и поведенческие реакции. Выделяют ситуационную тревожность (связанную с конкретной внешней ситуацией) и личностную тревожность (является стабильным свойством личности). Ситуационная тревожность характеризуется состоянием личности в определенный момент времени. Она ассоциирована с внешними событиями и является ответом на изменения обстоятельств, которые воспринимаются пациентом как стрессовые. При прекращении действия внешнего фактора состояние человека нормализуется. Личностная тревожность — это устойчивое состояние, когда человек воспринимает большой круг ситуаций как угрожающие и реагирует на них состоянием тревоги.

В таблице 2 представлена характеристика пациентов в зависимости от уровня тревожности.

Пациенты с высокой тревожностью чаще имели более длительный анамнез ИБС (известно о клинических проявлениях стенокардии напряжения до настоящей госпитализации — 79% пациентов против 54%). В остальном по клиническим характеристикам не было выявлено существенных различий между группами пациентов с высокой и низкой тревожностью.

В структуре как личностной, так и ситуационной тревожности преобладает астенический компонент, фобический и тревожная оценка перспективы (рис. 1).

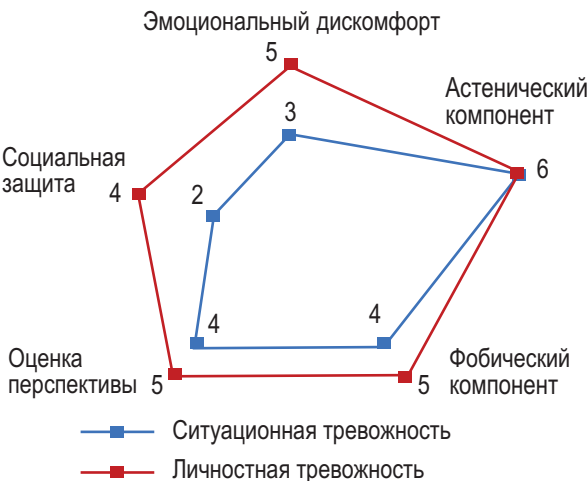


Рис. 1. Структура тревожности у пациентов с ОКСбпST
Fig. 1. Anxiety structure in patients with NSTEMI-ACS

Показатели эмоционального дискомфорта, оценки перспективы и фобического компонента встречались чаще при личностной, чем при ситуационной тревожности. Для пациентов с высокими значениями эмоционального дискомфорта характерен сниженный эмоциональный фон и неудовлетворенность жизненной ситуацией, эмоциональная напряженность с элементами ажитации. При тревожной оценке перспективы отмечается общая озабоченность будущим на фоне повышенной

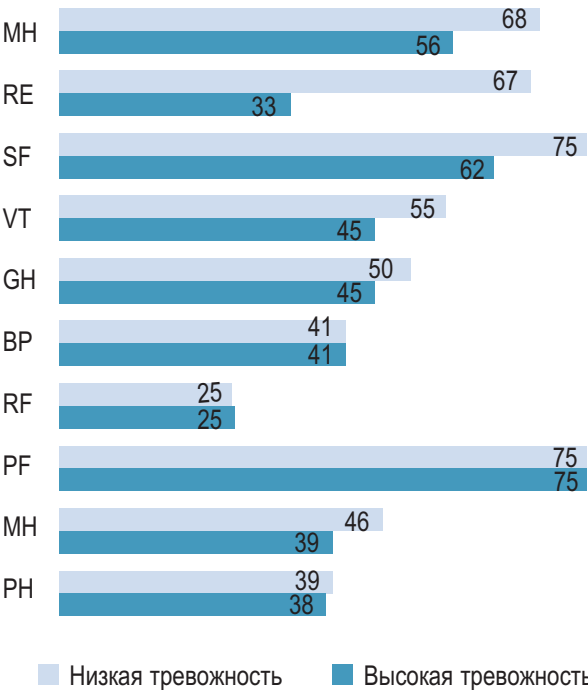


Рис. 2. Показатели качества жизни в зависимости от уровня тревожности: PH — физический компонент здоровья, physical health (PF + RP + BP + GH); MH — психологический компонент здоровья, psychological health (VT + SF + RE + MH); PF — физическое функционирование (physical functioning); RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (role-physical functioning); BP — интенсивность боли (bodily pain); GH — общее состояние здоровья (general health); VT — жизненная активность (vitality); SF — социальное функционирование (social functioning); RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (role-emotional functioning); MH — психическое здоровье (mental health)
Fig. 2. Quality of life indicators depending on anxiety level: PH — physical health (PF + RP + BP + GH); MH — psychological health (VT + SF + RE + MH); PF — physical functioning; RP — role-physical functioning; BP — bodily pain; GH — general health; VT — vitality; SF — social functioning; RE — role-emotional functioning; MH — mental health

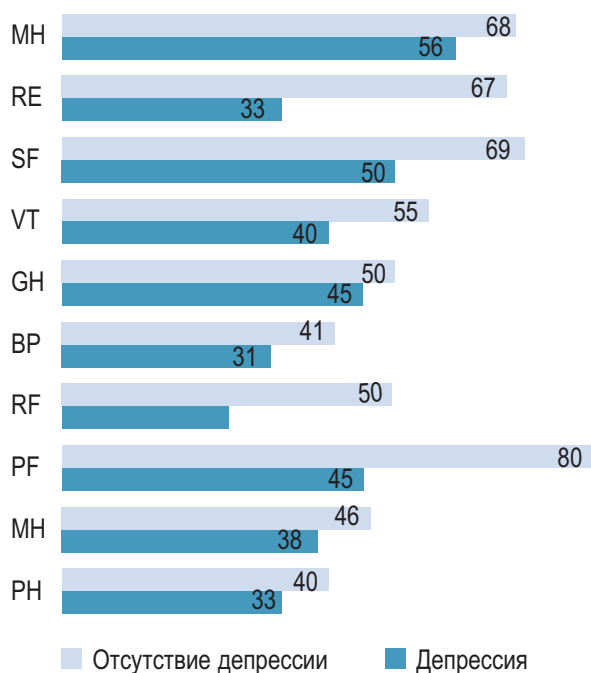


Рис. 3. Показатели качества жизни в зависимости от наличия депрессии: PH — физический компонент здоровья, physical health (PF+RP+BP+GH); MH — психологический компонент здоровья, psychological health (VT+SF+RE+MH); PF — физическое функционирование (physical functioning); RP — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (role-physical functioning); BP — интенсивность боли (bodily pain); GH — общее состояние здоровья (general health); VT — жизненная активность (vitality); SF — социальное функционирование (social functioning); RE — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (role-emotional functioning); MH — психическое здоровье (mental health)

Fig. 3. Quality of life indicators depending on the presence of depression: PH — physical health (PF+RP+BP+GH); MH — psychological health (VT+SF+RE+MH); PF — physical functioning; RP — role-physical functioning; BP — bodily pain; GH — general health; VT — vitality; SF — social functioning; RE — role-emotional functioning; MH — mental health

эмоциональной чувствительности. При высоком фобическом компоненте тревожности в картине эмоционального фона преобладают ощущения непонятной угрозы, неуверенности в себе и собственной бесполезности. Высокие показатели астенического компонента наблюдались как в случае высокой личностной, так и ситуационной тревожности — пациенты отмечали преобладание усталости, нарушений сна, быстрой утомляемости.

Высокие уровни тревожности и депрессии были ассоциированы с более низкими показателями

качества жизни. Показатели качества жизни в зависимости от уровня личностной тревожности и депрессии представлены на рисунках 2 и 3.

У пациентов с высокой личностной тревожностью наблюдались более низкие показатели качества жизни по психологическому компоненту здоровья ($p < 0,05$), и в частности по жизненной активности (45 [35;52] и 55 [50;66]), социальному функционированию (62 [50;75] и 75 [62;87]), ролевому функционированию, обусловленному эмоциональным состоянием (33 [26;100] и 67 [24;100]). Среди показателей физического здоровья различия в зависимости от уровня тревожности были менее выражены.

У пациентов с депрессией (тяжелой и умеренной степени, 16–63 баллов по шкале Бека) выявлены более низкие показатели качества жизни, чем у пациентов депрессией легкой степени или без нее (рис. 3). Статистически значимые различия получены по всем компонентам опросника SF-36 как по физическому, так и по психологическому компоненту здоровья. Наиболее выраженное снижение показателей качества жизни у пациентов с депрессией выявлено по физическому функционированию (45 [30;65] и 80 [65;90]), социальному функционированию, обусловленному как физическим, так и эмоциональным состоянием (25 [0;25] и 50 [0;75] и 33 [0;67] и 67 [24;100] соответственно).

В течение 6 месяцев наблюдения зарегистрировано 18 неблагоприятных исходов (в том числе повторный инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)). Случаев кардиальной смерти среди пациентов, включенных в исследование, зарегистрировано не было. У пациентов с высоким уровнем личностной тревожности неблагоприятные исходы отмечены в 27% случаев ($n=9$), что статистически значимо чаще, чем у пациентов с низкой личностной тревожностью (9%), $p=0,008$. Для ситуационной тревожности и депрессии статистически значимой связи с прогнозом выявлено не было, однако в группе неблагоприятных исходов отмечалась тенденция к более частому наличию депрессии (28 и 16%) и ситуационной тревожности (22 и 14%).

Пациенты в группах благоприятного и неблагоприятного течения ОКС не различались по возрасту, соотношению доли ИМ и нестабильной стенокардии, мужчин и женщин в

данных группах также значимо не различалось. Распространенность сопутствующей патологии, а также индекс коморбидности не различались между группами.

ОБСУЖДЕНИЕ

В различных работах неоднократно было продемонстрировано значимое влияние психосоциальных факторов на течение сердечно-сосудистых заболеваний. Частота сердечно-сосудистых осложнений и смертность среди больных, имеющих сочетание сердечного заболевания и депрессии, выше, чем среди больных, имеющих только одно из данных состояний. Анализ результатов ряда исследований свидетельствует, что уровень смертности у больных, перенесших острые коронарные синдромы и имеющих признаки депрессии, в 3–6 раз выше, чем у пациентов без депрессии [3, 10, 14]. Например, в исследовании КООРДИНАТА было показано повышение риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений в 1,5–6 раз у пациентов с ИБС с тревожной и депрессивной симптоматикой по данным отдаленного наблюдения. Было также продемонстрировано, что с увеличением степени выраженности депрессивного состояния у пациента увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе риск летального исхода [10, 15]. По данным метаанализа, включавшего 4555 пациентов со стабильной ИБС, перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), депрессивные симптомы независимо ассоциировались с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами (скорректированный ОР: 2,10, 95% ДИ: 1,59–2,77, $p < 0,001$) [9].

Среди пациентов, госпитализированных по поводу ОКС, более высокий риск отмечается независимо от того, предшествовала ли депрессия острому коронарному синдрому или развилась впоследствии, хотя некоторые данные свидетельствуют о том, что депрессивные эпизоды, развившиеся вскоре после ОКС, могут нести более высокий риск, чем эпизоды, развившиеся до события. Депрессия также является одним из основных факторов, определяющих незапланированную повторную госпитализацию в течение 30 дней после выписки из стационара по поводу ИМ.

В некоторых исследованиях было установлено, что соматические симптомы депрессии могут нести более высокий риск, чем когнитивные симптомы. Депрессивные эпизоды, не поддающиеся стандартному лечению, также

были отнесены к подтипам высокого риска. В то же время было продемонстрировано, что распознавание и лечение депрессии улучшает прогноз. Пациенты с депрессией, которая была распознана или пролечена во время госпитализации в связи с ИМ или при выписке, имели такую же выживаемость в течение 1 года, как и пациенты без депрессии. Эти данные подчеркивают необходимость своевременного определения и коррекции психологического статуса пациентов [8].

Аналогичные результаты были получены и при исследовании тревожных расстройств. По данным метаанализа 17 исследований, включавших 39 038 пациентов с ОКС, тревожность была независимо ассоциирована с повышенным риском смертности (скорректированное отношение рисков (ОР) 1,21, 95% ДИ 1,07–1,37, $p = 0,002$) и неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (скорректированное отношение рисков 1,47, 95% ДИ 1,24–1,74, $p < 0,001$). Однако, по крайней мере частично, эта связь может быть обусловлена сопутствующими депрессивными симптомами у этих пациентов. Поправка на депрессию значительно ослабила связь между тревогой и MACE (скорректированный ОР 1,25, 95% ДИ 1,04–1,52, $p = 0,02$), в связи с чем целесообразно проводить комплексную оценку с учетом различных факторов [5].

Влияние психологических факторов на течение и прогноз при ОКС реализуется за счет различных механизмов, как поведенческих, так и патофизиологических. Так, у пациентов с психосоциальными факторами риска чаще встречаются компоненты нездорового образа жизни (курение, чрезмерное потребление алкоголя, низкая физическая активность). У пациентов с депрессией чаще выявляется недостаточная приверженность к рекомендациям по изменению образа жизни и медикаментозному лечению в силу особенностей психологического состояния [3, 14]. Были показаны устойчивые связи психосоциальных факторов с сердечно-сосудистым здоровьем, однако лишь отдельные их компоненты, в частности «жизненное истощение», могут привести к реклассификации рисков [14].

По данным ряда исследований, нейробиологические изменения у пациентов с депрессией изменяют функцию и структуру сердечно-сосудистой системы. С учетом известной связи между стрессовыми воздействиями и депрессией, дисрегуляция стресс-реакции может способствовать прогрессированию ИБС. Среди патофизиологических механизмов можно

выделить высокую симпатическую или сниженную вагусную активность, гиперкортизолемию с повышенным кортикотропин-рилизинг фактором, сниженную вариабельность сердечного ритма; повышенный уровень биомаркеров воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6). Таким образом, нейробиологические механизмы, связанные со стрессом и депрессией, могут быть ассоциированы с риском развития и прогрессирования ИБС. Определенный вклад в патогенез ишемии у таких пациентов может вносить дисфункция эндотелия, гиперактивность тромбоцитов, повышенная свертываемость крови и стресс-индуцированная ишемия миокарда [8, 10].

Дисфункция эндотелия является одним из самых ранних проявлений атеросклероза, способствуя его развитию и прогрессированию. Психический стресс может вызывать эндотелиальную дисфункцию за счет повышения активности симпатической нервной системы, ингибирования синтеза оксида азота (NO) кортизолом и повышения уровня провоспалительных цитокинов [2]. Вероятно, влияние депрессии на эндотелий обусловлено предшествующими изменениями компонентов вегетативной системы, связанных со стрессом. Известно, что стресс вызывает вегетативные, гемодинамические и метаболические изменения, которые могут способствовать эндотелиальной дисфункции. Действительно, острый психический стресс в лабораторных условиях вызывает преходящую эндотелиальную дисфункцию, которая длится до 4 часов. Этот эффект может быть опосредован через симпатическую активацию, что может иметь значение для пациентов с повышенным симпатическим тонусом, включая больных депрессией [8].

Повышенная активация тромбоцитов и тромбообразование представляют собой еще один патологический механизм связи между депрессией и ИБС. В ряде исследований было показано повышение активности тромбоцитов при депрессии [10]. Кроме того, существует сосудистая гипотеза депрессии, которая связана с двусторонней ассоциацией между ИБС и депрессией. Эта гипотеза предполагает, что дефицит перфузии, вызванный заболеванием мелких сосудов (которое может быть следствием гиперкоагуляции), является причиной депрессии, вызывает структурные и функциональные изменения в головном мозге, что, в свою очередь, может влиять на функции мозга и настроение [7, 8].

Наличие таких психологических проявлений, как тревожность и депрессия, может

влиять на эффективность лечения пациентов с ИБС. Была показана взаимосвязь депрессии и низкой приверженности больных ССЗ к лечению. Например, у них значительно снижена вероятность соблюдения режима приема лекарственных препаратов, а также рекомендаций по образу жизни (например, отказ от курения, физические упражнения). Они также реже участвуют в программах кардиологической реабилитации. Улучшение состояния при депрессии связано с улучшением приверженности к медикаментозному лечению и образу жизни в рамках вторичной профилактики [8]. Кроме этого, психологические симптомы проявляются в значительном изменении качества жизни. После перенесенного ИМ депрессивные симптомы ассоциированы с большим количеством физических ограничений. Депрессия является одним из основных предикторов качества жизни и может оказывать более выраженное влияние, чем симптомы, связанные с тяжестью кардиологического заболевания, такие как функциональные нарушения или одышка у пациентов с сердечной недостаточностью, стенокардия или способность к физической нагрузке у пациентов со стабильной ИБС. Лечение депрессии является наиболее сильным предиктором изменения качества жизни, связанного со здоровьем, в течение 1 года, в данной популяции, даже после учета функционального состояния и клинических переменных [8, 10, 14].

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают литературные данные и свидетельствуют о необходимости активной оценки и коррекции психологического статуса пациентов. В современной литературе предложены различные подходы к ведению данных пациентов. Особое внимание уделяется немедикаментозным методам. В исследовании A. Holdgaard и соавт. оценивался эффект краткой когнитивно-поведенческой терапии, проводимой медицинскими сестрами в рамках программы кардиореабилитации. Данная практика позволила снизить уровень тревоги и депрессии, улучшить качество жизни и приверженность реабилитации, а также снизить количество повторных госпитализаций [1]. По данным более ранних исследований, когнитивно-поведенческая терапия также снижала риск повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с предшествующим ССЗ и увеличивала выживаемость после острого инфаркта миокарда. Лечение депрессии у пациентов с недавно перенесенным инфарктом миокарда привело к сниже-

нию частоты основных коронарных событий по сравнению с плацебо. Лечение тяжелой депрессии даже у лиц, не имеющих исходного ИБС, существенно снижало риск развития коронарных событий [4, 10].

Было установлено, что физические упражнения являются эффективным средством лечения депрессии, их влияние было эквивалентно эффекту селективных ингибиторов обратного захвата серотонина или психотерапии. При этом более высокая эффективность была показана для аэробных упражнений; поэтому аэробные упражнения в количестве, соответствующем рекомендациям по профилактике ИБС, являются эффективным методом лечения легкой и умеренной депрессии. Физические упражнения также могут дополнять действие антидепрессантов у пациентов, не получающих полного ответа на терапию. Наконец, у пациентов с ИБС кардиологическая реабилитация является высокоэффективной, в том числе в аспекте улучшения психического здоровья. Кардиореабилитация, дополненная психологической консультацией, показала свою эффективность в снижении стресса и улучшении прогноза по сравнению со стандартной кардиореабилитацией [8].

С учетом высокой распространенности тревожных и депрессивных симптомов, их влияния на прогноз ССЗ, актуальными являются вопросы профилактики. Стратегии профилактики могут быть популяционными, охватывающими все население в целом, или направленными на тех, кто подвержен наибольшему риску неблагоприятных событий. Исследования по модификации психологического статуса у здоровых людей трудновыполнимы, поскольку требуют изменения жизненных привычек, организации труда и социальной поддержки. Кроме того, стрессоры могут быть непредсказуемыми и приводить к развитию сердечно-сосудистых событий в совершенно разных условиях. В литературе имеется лишь несколько небольших исследований, посвященных этому вопросу [2].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение последних лет формируется представление о роли психологического статуса пациентов, психический стресс рассматривается как потенциально модифицируемый фактор риска острых и хронических ССЗ. Эпидемиологические и клинические данные свидетельствуют о том, что стресс-индуцированные гемодинамические, сосудистые и

воспалительные изменения могут играть важную роль в прогрессировании атеросклероза и развитии острых сердечно-сосудистых осложнений. Тем не менее на сегодняшний день в клинической практике оценка влияния психологических факторов часто не проводится.

В то же время высокий уровень тревожности у пациентов с ОКС/бпСТ ассоциирован с более низкими показателями качества жизни. При этом высокая личностная тревожность также ассоциирована с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, что подчеркивает необходимость оценки психологического статуса и его своевременной коррекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Annette Holdgaard et al. Cognitive-behavioural therapy reduces psychological distress in younger patients

- with cardiac disease: a randomized trial, *European Heart Journal*. 2023; 44(11): 986–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac792>.
2. Henein M.Y., Vancheri S., Longo G., Vancheri F. The Impact of Mental Stress on Cardiovascular Health. Part II. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 4405. <https://doi.org/10.3390/jcm11154405>.
 3. Jean-Philippe Collet, Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2021; 42(14): 1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
 4. Kim J.-M., Stewart R., Lee Y.-S. et al. Effect of Escitalopram vs. Placebo Treatment for Depression on Long-Term Cardiac Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 320: 350–7.
 5. Li J., Ji F., Song J. et al. Anxiety and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10: e034135. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034135.
 6. Pogossova N., Kotseva K., De Bacquer D. et al. EUROASPIRE Investigators. Psychosocial risk factors in relation to other cardiovascular risk factors in coronary heart disease: Results from the EUROASPIRE IV survey. A registry from the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(13): 1371–80. DOI: 10.1177/2047487317711334.
 7. Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry*. 2013; 18: 963–74.
 8. Vaccarino V. et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2020; 41(17): 1687–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy913.
 9. Xueqin Song et al. Depression predicts the risk of adverse events after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis, *Journal of Affective Disorders*. 2020; 266: 158–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.136>.
 10. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; (6): 7–122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>.
 11. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Шальнова С.А., Деев А.Д. Депрессивные расстройства в общей медицинской практике по данным исследования КОМПАС: взгляд кардиолога. *Кардиология*. 2005; 8: 38–44.
 12. Погосова Н.В., Бойцов С.А., Оганов Р.Г. и др. от имени исследователей 30 российских центров. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2018; 58(9): 47–58.
 13. Погосова Н.В., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М. и др. от имени исследователей 30 российских центров. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями — артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (по данным российского многоцентрового исследования КОМЕТА. *Кардиология*. 2019; 59(8): 54–63.
 14. Рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2022; 27(7): 51–5. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5155.
 15. Чазов Е.И. и др. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007; 3: 28–37.

REFERENCES

1. Annette Holdgaard et al. Cognitive-behavioural therapy reduces psychological distress in younger patients with cardiac disease: a randomized trial, *European Heart Journal*. 2023; 44(11): 986–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac792>.
2. Henein M.Y., Vancheri S., Longo G., Vancheri F. The Impact of Mental Stress on Cardiovascular Health. Part II. *J. Clin. Med.* 2022; 11: 4405. <https://doi.org/10.3390/jcm11154405>.
3. Jean-Philippe Collet, Jean-Philippe Collet, Holger Thiele, Emanuele Barbato et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2021; 42(14): 1289–1367. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>.
4. Kim J.-M., Stewart R., Lee Y.-S. et al. Effect of Escitalopram vs. Placebo Treatment for Depression on Long-Term Cardiac Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 320: 350–7.
5. Li J., Ji F., Song J. et al. Anxiety and clinical outcomes of patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2020; 10: e034135. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034135.

6. Pogosova N., Kotseva K., De Bacquer D. et al. EUROASPIRE Investigators. Psychosocial risk factors in relation to other cardiovascular risk factors in coronary heart disease: Results from the EUROASPIRE IV survey. A registry from the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(13): 1371–80. DOI: 10.1177/2047487317711334.
7. Taylor W.D., Aizenstein H.J., Alexopoulos G.S. The vascular depression hypothesis: mechanisms linking vascular disease with depression. *Mol Psychiatry.* 2013; 18: 963–74.
8. Vaccarino V. et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J.* 2020; 41(17): 1687–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy913.
9. Xueqin Song et al. Depression predicts the risk of adverse events after percutaneous coronary intervention: A meta-analysis, *Journal of Affective Disorders.* 2020; 266: 158–64. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.136>.
10. Kardiiovaskulyarnaya profilaktika 2017. [Cardiovascular prevention 2017]. Rossiyskiye natsional'nyye rekomendatsii. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2018; (6): 7–122. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>. (in Russian).
11. Oganov R.G., Pogosova G.V., Shal'nova S.A., Deyev A.D. Depressivnyye rasstroystva v obshchemeditsinskoy praktike po dannym issledovaniya KOMPAS: vzglyad kardiologa. [Depressive disorders in general medical practice according to the COMPASS study: a cardiologist's view]. *Kardiologiya.* 2005; 8: 38–44. (in Russian).
12. Pogosova N.V., Boytsov S.A., Oganov R.G. i dr. ot imeni issledovateley 30 rossiyskikh tsentrov. Kliniko-epidemiologicheskaya programma izucheniya psikhosotsial'nykh faktorov riska v kardiologicheskoy praktike u bol'nykh arterial'noy gipertoniyei i ishemicheskoy bolezni'serdt'sa (KOMETA): pervyye rezul'taty rossiyskogo mnogotsentrovogo issledovaniya. [Clinical and epidemiological program for studying psychosocial risk factors in cardiovascular practice in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (COMETA): first results of a Russian multicenter study]. *Kardiologiya.* 2018; 58(9): 47–58. (in Russian).
13. Pogosova N.V., Sokolova O.Yu., Yufereva Yu.M. i dr. ot imeni issledovateley 30 rossiyskikh tsentrov. Psikhosotsial'nyye faktory riska u patsiyentov s naibolee rasprostranennymi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami — arterial'noy gipertoniyei i ishemicheskoy bolezni'serdt'sa (po dannym rossiyskogo mnogotsentrovogo issledovaniya KOMETA). [Psychosocial risk factors in patients with the most common cardiovascular diseases — arterial hypertension and coronary heart disease (according to the Russian multicenter study COMETA)]. *Kardiologiya.* 2019; 59(8): 54–63. (in Russian).
14. Rekomendatsii ESC po profilaktike serdechno-sosudistikh zabolevaniy v klinicheskoy praktike. [ESC recommendations for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2022; 27(7): 51–5. DOI: 10.15829/1560-4071-2022-5155. (in Russian).
15. Chazov Ye.I. i dr. Kliniko-epidemiologicheskaya programma izucheniya depressii v kardiologicheskoy praktike: u bol'nykh arterial'noy gipertoniyei i ishemicheskoy bolezni'serdt'sa (KOORDINATA): rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya. [Clinical and epidemiological program for studying depression in cardiovascular practice: in patients with arterial hypertension and coronary heart disease (COORDINATE): results of a multicenter study]. *Kardiologiya.* 2007; 3: 28–37. (in Russian).

DOI: 10.56871/UTJ.2024.16.23.010

УДК 616.24-003.84-036.12+613.98+616.12-037-008.46

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОДИНАМИКИ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ В СОПОСТАВЛЕНИИ С КЛИНИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© Татьяна Владимировна Таютина¹, Алла Викторовна Лысенко², Татьяна Михайловна Казарян¹, Елизавета Владимировна Пономарева¹, Армине Лерниковна Тазаян¹

¹ Ростовский государственный медицинский университет. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29

² Южный федеральный университет. 344006, г. Ростов-на-Дону, ул. Большая Садовая, 105/42

Контактная информация: Татьяна Владимировна Таютина — к.м.н., доцент, доцент кафедры терапии с курсом поликлинической терапии. E-mail: tarus76@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-5421-4202 SPIN: 7371-6260

Для цитирования: Таютина Т.В., Лысенко А.В., Казарян Т.М., Пономарева Е.В., Тазаян А.Л. Особенности гемодинамики и ремоделирования миокарда у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких без сопутствующей кардиоваскулярной патологии в сопоставлении с клиническим фенотипом заболевания // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 108–118. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.16.23.010>

Поступила: 28.10.2023

Одобрена: 30.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Российская Федерация относится к числу стран с высокой распространенностью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Ведущей причиной того, что усилия по профилактике и лечению ХОБЛ не снижают распространенность и смертность от данной патологии, следует считать позднее выявление сердечно-сосудистых осложнений в связи с бессимптомностью течения на ранних этапах. **Целью исследования** явился анализ особенностей гемодинамики и ремоделирования миокарда у пациентов с ХОБЛ без сопутствующей кардиоваскулярной патологии в сопоставлении с клиническим фенотипом заболевания. **Материалы и методы.** В исследование вошло 155 пациентов с разными клиническими фенотипами ХОБЛ, находящихся на диспансерном учете по основному заболеванию. Медиана возраста пациентов с ХОБЛ составила 61,0 [58,9; 62,4; ДИ — 95%] лет. В группе наблюдения было 110 (73,3%) мужчин и 40 (26,7%) женщин. Индекс пачка-лет составил 30,0 [19,9; 25,1 ДИ — 95%] лет. Для реализации поставленной цели всем пациентам выполнялось эхокардиографическое исследование парастернальным доступом с оценкой гемодинамики и основных структурных параметров миокарда. Сравнительный анализ результатов исследования позволил выявить более выраженные ранние изменения внутрисердечной и легочной гемодинамики у пациентов с клиническим фенотипом «ХОБЛ+эмфизема с обострениями». Отсутствие кардиоваскулярной патологии и факторов риска ее развития у больных ХОБЛ не исключает наличие значимого ремоделирования сердца и нарушения гемодинамики, в связи с чем необходимо проведение комплексного обследования сердечно-сосудистой системы для выявления ранних субклинических нарушений у пациентов с ХОБЛ с легкой и средней степенью выраженности бронхиальной обструкции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая обструктивная болезнь легких; кардиоваскулярная патология; ремоделирование миокарда; нарушение гемодинамики; клинический фенотип заболевания.

FEATURES OF HEMODYNAMICS AND MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE WITHOUT CONCOMITANT CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN COMPARISON WITH THE CLINICAL PHENOTYPE OF THE DISEASE

© Tatiana V. Tayutina¹, Alla V. Lysenko², Tatiana M. Kazaryan¹, Elizaveta V. Ponomareva¹, Armine L. Tazayan¹

¹ Rostov State Medical University. Nakhichevsky lane, 29, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344022

² Southern Federal University. Bolshaya Sadovaya str., 105/42, Rostov-on-Don, Russian Federation, 344006

Contact information: Tatiana V. Tayutina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Therapy with a course of polyclinic therapy. E-mail: tarus76@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-5421-4202 SPIN: 7371-6260

For citation: Tayutina TV, Lysenko AV, Kazaryan TM, Ponomareva EV, Tazayan AL. Features of hemodynamics and myocardial remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease without concomitant cardiovascular pathology in comparison with the clinical phenotype of the disease. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):108-118. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.16.23.010>

Received: 28.10.2023

Revised: 30.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. The Russian Federation is one of the countries with a high prevalence of chronic obstructive pulmonary disease. The leading reason that efforts to prevent and treat COPD do not reduce the prevalence and mortality from this pathology should be considered the late detection of cardiovascular complications, due to the asymptomatic course in the early stages. The aim of the study was to analyze the features of hemodynamics and remodeling of the myocardium in patients with COPD without concomitant cardiovascular pathology in comparison with the clinical phenotype of the disease. The study included 155 patients with different clinical phenotypes of COPD who are registered for the main disease. The median age of patients with COPD was 61.0 [58.9; 62.4; CI — 95%] years. There were 110 (73.3%) men and 40 (26.7%) women in the observation group. The index of the bundle of years was 30.0 [19.9; 25.1 CI — 95%] years. To achieve this goal, all patients underwent echocardiographic examination by parasternal access with an assessment of hemodynamics and the main structural parameters of the myocardium. A comparative analysis of the study results revealed more pronounced early changes in intracardiac and pulmonary hemodynamics in patients with the clinical phenotype of COPD+emphysema with exacerbations. The absence of cardiovascular pathology and risk factors for its development in COPD patients does not exclude the presence of significant remodeling of the heart and hemodynamic disorders, and therefore it is necessary to conduct a comprehensive examination of the cardiovascular system to identify early subclinical disorders in patients with COPD with mild to moderate severity of bronchial obstruction.

KEY WORDS: chronic obstructive pulmonary disease; cardiovascular pathology; myocardial remodeling; hemodynamic disorder; clinical phenotype of the disease.

ВВЕДЕНИЕ

Российская Федерация относится к числу стран с высокой распространенностью хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). По данным эпидемиологического исследования GARD, распространенность ХОБЛ в России составляет 15,3% в общей популяции [1, 7–9]. Важной особенностью российской популяции больных ХОБЛ является преобладание больных со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания, высокая частота госпитализаций и вызовов скорой помощи, связанных с обострениями ХОБЛ [1].

Своевременная диагностика коморбидных состояний при ХОБЛ — необходимый этап в программе снижения смертности от этого заболевания. Системность происходящих при ХОБЛ процессов проявляется поражением не только правых, но и левых отделов сердца,

ремоделированием не только сосудов легких с развитием легочной гипертензии, но и сосудов большого круга кровообращения с развитием системной артериальной гипертензии и других кардиоваскулярных осложнений [2, 4, 12]. Следовательно, диагностика патологии сердечно-сосудистой системы у больных ХОБЛ требует использования всего спектра современных функциональных исследований, в том числе на этапе оказания помощи в первичном звене здравоохранения.

В практическом здравоохранении, к сожалению, часто недооценивают важность коррекции диагноза и стратификации по тяжести двух комбинированных условий, несмотря на частую кардиореспираторную ассоциацию у пациентов с ХОБЛ. Ведущей причиной того, что огромные усилия по профилактике и лечению ХОБЛ не снижают распространенность и смертность от данной патологии, следует

считать позднее выявление сердечно-сосудистых осложнений в связи с бессимптомностью течения на ранних этапах [7, 8, 10].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ особенностей гемодинамики и ремоделирования миокарда у пациентов с ХОБЛ без сопутствующей кардиоваскулярной патологии в сопоставлении с клиническим фенотипом заболевания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошло 155 пациентов с разными клиническими фенотипами ХОБЛ, находящихся на диспансерном учете по основному заболеванию в ГБУ РО «Городская поликлиника № 4» в г. Ростове-на-Дону, ГБУ РО «Городская поликлиника № 1» в г. Ростове-на-Дону. Медиана возраста пациентов с ХОБЛ составила 61,0 [58,9; 62,4; ДИ — 95%] лет. В группе наблюдения было 110 (73,3%) мужчин и 40 (26,7%) женщин. Индекс пачка-лет составил 30,0 [19,9; 25,1 ДИ — 95%] лет. Медиана длительности основного заболевания — 8,0 [4,7; 5,9 ДИ — 95%] лет. Медиана длительности диспансерного наблюдения — 5,0 [3,8; 4,7 ДИ — 95%] лет.

Диагноз ХОБЛ был установлен в соответствии с Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023 г. на основе комплексной оценки симптомов заболевания, данных анамнеза, данных объективного статуса, спирометрии (по стандартной методике с оценкой постбронходилатационных значений объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁), ОФВ₁/форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), в пробе с сальбутамолом в дозе 400 мкг). Основным показателем, указывающим на наличие ХОБЛ, выступало постбронходилатационное значение ОФВ₁/ФЖЕЛ < 0,70. Степень тяжести ХОБЛ определяли на основании постбронходилатационного значения ОФВ₁, оцененного в процентах от должных величин: легкая степень — ОФВ₁ ≥ 80%, средней тяжести — 50% ≤ ОФВ₁ < 80%, тяжелая — 30% ≤ ОФВ₁ < 50%, крайне тяжелая — ОФВ₁ < 30% от должного [1, 3].

Критерии включения в исследование: 1) подписанное информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании; 2) пациенты обоего пола в возрасте старше 18 лет; 3) установленный диагноз ХОБЛ не менее чем за 12 месяцев до включе-

ния в исследование; 4) нарушение бронхиальной проходимости легкой и средней степени тяжести. Критерии не включения: 1) обострение ХОБЛ в настоящее время; 2) наличие установленной связи с профессиональными вредностями; 3) необходимость и наличие показаний для длительной кислородотерапии; 4) ИМТ менее 18,5 кг/м²; 5) злокачественное новообразование вне зависимости от локализации и стадии, включая его наличие в анамнезе; 6) сопутствующие заболевания легких, такие как опухоль легких, интерстициальные заболевания легких, туберкулез, саркоидоз, бронхиальная астма, облитерирующий бронхолит, бронхоэктатическая болезнь; 7) хирургические вмешательства с уменьшением объема легких в анамнезе; 8) наличие кардиоваскулярных осложнений и сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы в настоящее время и в анамнезе. Наличие кардиоваскулярных осложнений и сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы определялось в результате опроса больных и анализа медицинской документации (медицинские карты, выписки, заключения специалистов) с результатами проведения плановых рутинных методов обследования.

Для реализации поставленной цели было сформировано три группы исследования, включающие следующие категории основного заболевания: категория А — больные с невыраженными клиническими симптомами (mMRC 0-1, CAT < 10) и низким риском развития обострений (0–1 среднетяжелое обострение, не потребовавшее госпитализации в течение года), категория В — больные с выраженными клиническими симптомами (mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10) и низким риском развития обострений (0–1 среднетяжелое обострение, не потребовавшее госпитализации в течение года), категория Е — больные с невыраженными и выраженными клиническими симптомами и высоким риском развития обострений (≥ 2 среднетяжелых обострений, не потребовавших госпитализации в течение года или ≥ 1, потребовавшего госпитализации) [1]. Основным классифицирующим признаком являлся клинический фенотип заболевания, установленный согласно клиническим рекомендациям по ведению больных ХОБЛ 2023 г. [1] и риск развития обострений.

Первая группа исследования (n = 50) — пациенты с клиническим фенотипом «ХОБЛ с хроническим бронхитом и эмфиземой с низким риском обострений» характеризовалась наличием у больных любой клинической сим-

птоматики основного заболевания в сочетании с отсутствием обострений или с одним обострением легкой или средней степени тяжести, не потребовавшим госпитализации, в анамнезе [1].

Вторая группа исследования ($n=52$) — пациенты с клиническим фенотипом «ХОБЛ с бронхитом и высоким риском обострений» характеризовалась наличием соответствующих клинических проявлений (преобладание кашля с мокротой, частые инфекции, нормальный или повышенный ИМТ, наличие диффузного цианоза, усиление легочного рисунка при рентгенологическом исследовании) и двух и более обострений средней тяжести или хотя бы одного тяжелого обострения, потребовавшего госпитализации в течение года, в анамнезе [1].

Третья группа исследования ($n=53$) — пациенты с клиническим фенотипом «ХОБЛ с эмфиземой и высоким риском обострений» характеризовалась наличием соответствующих клинических проявлений (преобладание одышки, невыраженный кашель со скудной мокротой, нечастые инфекции нижних дыхательных путей, низкий ИМТ, невыраженный цианоз, гиперинфляция и эмфизематозные изменения при рентгенологическом исследовании) и двух и более обострений средней тяжести или хотя бы одного тяжелого обострения, потребовавшего госпитализации, в течение года в анамнезе [1]. Наличие смешанного фенотипа было исключено соотношением с клиническим фенотипом заболевания по простому преобладанию рентгенологических симптомов по данным рентгенологического исследования. Группу контроля составили 42 практически здоровых пациента.

Комплексное обследование соматического статуса пациентов на этапе включения в исследование составляло: оценку клинических симптомов ХОБЛ, пульсоксиметрию, оценку толерантности к физической нагрузке по результатам теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), исследование функции внешнего дыхания (ФВД) согласно общепринятой методике, ЭКГ-исследование с исключением признаков наличия кардиоваскулярной патологии. Для достижения поставленной цели пациентам всех исследуемых групп выполнялось эхокардиографическое исследование, которое проводилось одним исследователем с использованием ультразвуковой системы Philips Affiniti 500 (США) парастернальным доступом.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, от каждого участника

было получено письменное информированное согласие.

Математическая и статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ STATISTICA 10.0. Нормальность распределения данных оценивалась с применением критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные данные при нормальном распределении представлены в виде $M \pm \sigma$, где M — выборочное среднее, σ — стандартное отклонение. При несоответствии выборки критериям нормального распределения данные представлены в виде медианы, в скобках указаны верхний и нижний квартили. Качественные переменные сравнивали с помощью критерия χ^2 . Сравнение выборок по количественным показателям проводилось с применением рангового критерия Вилкоксона (для связанных выборок) и U-теста Манна–Уитни (для несвязанных выборок). Все величины переводились в значения, принятые в системе единиц СИ. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вторичная легочная гипертензия, являющаяся следствием хронической гипоксемии у пациентов с ХОБЛ, вызывающая структурно-функциональные нарушения правого желудочка, лежит в основе симптомокомплекса, более известного как хроническое легочное сердце. Развитие данного осложнения преимущественно характерно для тяжелой и крайне тяжелой формы заболевания. Профилактическая направленность работы в условиях оказания помощи в первичном звене здравоохранения является аргументом выявления ранних признаков ремоделирования миокарда и нарушения гемодинамики у пациентов с ХОБЛ с нарушением бронхиальной проходимости легкой и средней степени тяжести для индивидуального подхода к патогенетической терапии с целью предотвращения развития осложнений.

Установлено, что у пациентов с клиническим фенотипом «ХОБЛ без обострений» в сравнении с показателями группы контроля отмечались гемодинамические сдвиги в виде тенденции к повышению систолического давления в легочной артерии на 7,3% ($p=0,053$) на фоне гипоксической легочной вазоконстрикции, способствующей в дальнейшем развитию и прогрессированию легочной гипертензии (табл. 1).

У пациентов с фенотипом «ХОБЛ+бронхит с обострениями» наблюдалось статисти-

Таблица 1

Эхокардиографические показатели правого желудочка у пациентов с ХОБЛ в исследуемых группах

Table 1

Echocardiographic parameters of the right ventricle in patients with COPD in the study groups

Показатели / Indicators	Группа контроля / Control group	ХОБЛ без обострений (1-я группа) / COPD without exacerbations (Group 1)	ХОБЛ+бронхит с обострениями (2-я группа) / COPD+bronchitis with exacerbations (Group 2)	ХОБЛ+эмфизема с обострениями (3-я группа) / COPD+emphysema with exacerbations (Group 3)	p
Диаметр легочной артерии, см / Diameter of the pulmonary artery, cm	2,93±0,06	3,02±0,04	3,17±0,09	3,19±0,06	p _{1-к} =0,140 p ₂₋₁ =0,109 p ₃₋₂ =0,958; p ₃₋₁ =0,049
Конечный диастолический размер правого желудочка, см / The final diastolic size of the right ventricle, cm	1,74±0,11	1,96±0,06	1,98±0,63	2,55±0,15	p _{1-к} =0,061 p ₂₋₁ =0,832 p ₃₋₂ =0,656; p ₃₋₁ =0,435
Конечный систолический размер правого желудочка, см / The final systolic size of the right ventricle, cm	1,36±0,11	1,46±0,68	1,47±0,57	1,55±0,04	p _{1-к} =0,504 p ₂₋₁ =0,683 p ₃₋₂ =0,109; p ₃₋₁ =0,260
Конечный диастолический объем правого желудочка, мл / Final diastolic volume of the right ventricle, ml	69,38±0,42	170,11±0,29	70,73±0,32	71,48±0,65	p _{1-к} =0,173 p ₂₋₁ =0,157 p ₃₋₂ =0,316; p ₃₋₁ =0,073
Конечный систолический объем правого желудочка, мл / The final systolic volume of the right ventricle, ml	33,41±0,71	33,88±0,45	34,14±0,52	34,55±0,44	p _{1-к} =0,571 p ₂₋₁ =0,714 p ₃₋₂ =0,530; p ₃₋₁ =0,299
Индекс конечного диастолического объема правого желудочка, мл/м ² / Index of the final diastolic volume of the right ventricle, ml/m ²	38,53±0,54	138,51±0,15	38,69±0,30	39,34±0,28	p _{1-к} =0,986 p ₂₋₁ =0,576 p ₃₋₂ =0,277; p ₃₋₁ =0,861
Индекс конечного систолического объема правого желудочка, мл/м ² / Index of the final systolic volume of the right ventricle, ml/m ²	22,11±0,27	21,22±0,35	21,64±0,41	21,71±0,25	p _{1-к} =0,134 p ₂₋₁ =0,442 p ₃₋₂ =0,111; p ₃₋₁ =0,491
Фракция выброса правого желудочка, % / Right ventricular ejection fraction, %	49,56±0,20	49,06±0,17	48,78±0,18	48,39±0,32	p _{1-к} =0,102 p ₂₋₁ =0,218 p ₃₋₂ =0,283; p ₃₋₁ =0,079
Толщина передней стенки правого желудочка, см / Thickness of the anterior wall of the right ventricle, cm	0,42±0,01	0,45±0,01	0,53±0,03	0,57±0,02	p _{1-к} =0,111 p ₂₋₁ =0,035 p ₃₋₂ =0,186; p ₃₋₁ =0,000

Окончание табл. 1
Ending of the table 1

Показатели / Indicators	Группа контроля / Control group	ХОБЛ без обострений (1-я группа) / COPD without exacerbations (Group 1)	ХОБЛ+бронхит с обострениями (2-я группа) / COPD+bronchitis with exacerbations (Group 2)	ХОБЛ+эмфизема с обострениями (3-я группа) / COPD+emphysema with exacerbations (Group 3)	p
Систолическое давление в легочной артерии, мм рт.ст. / Systolic pressure in the pulmonary artery, mmHg	26,90±0,74	28,87±0,47	33,64±0,45	34,13±0,27	p _{1-к} = 0,053 p ₂₋₁ = 0,000 p ₃₋₂ = 0,350; p ₃₋₁ = 0,000

Примечание: p_{1-к} — уровень статистической значимости при сравнении контрольной и 1-й групп; p₂₋₁ — уровень статистической значимости при сравнении 1-й и 2-й групп; p₃₋₂ — уровень статистической значимости при сравнении 3-й и 2-й групп; p₃₋₁ — уровень статистической значимости при сравнении 3-й и 1-й групп.
Note: p_{1-к} — the level of statistical significance when comparing the control and 1st groups; p₂₋₁ — the level of statistical significance when comparing the 1st and 2nd groups; p₃₋₂ — the level of statistical significance when comparing the 3rd and 2nd groups; p₃₋₁ — the level of statistical significance when comparing the 3rd and 1st groups.

чески достоверное увеличение систолического давления в легочной артерии на 16,5% (p=0,000) в сравнении с аналогичным показателем у пациентов с ХОБЛ без обострений. Кроме того, в данной исследуемой группе было выявлено статистически достоверное утолщение стенки правого желудочка на 17,7% (p=0,035) в сравнении с соответствующим показателем у пациентов с клиническим фенотипом «ХОБЛ без обострений». В данном случае гипертрофия является компенсаторным ответом на увеличение нагрузки на правый желудочек в связи с развитием легочной гипертензии в условиях хронической гипоксии. Описанные изменения свидетельствуют о том, что у пациентов с клиническим фенотипом «ХОБЛ+бронхит с обострениями» при обструкции бронхиального дерева легкой и средней тяжести при отсутствии клинических признаков вторичной хронической правожелудочковой недостаточности происходят определенные гемодинамические сдвиги, своевременное выявление которых позволит проводить своевременную патогенетическую терапию, направленную на профилактику развития кардиоваскулярных осложнений.

У пациентов с клиническим фенотипом «ХОБЛ+эмфизема с обострениями» наблюдалось статистически достоверное увеличение диаметра легочной артерии на 4,6% (p=0,049) в сравнении с показателем у больных с ХОБЛ без обострений, что обусловлено более выраженной легочной гипертензией.

Кроме того, сравнительный анализ показателей внутрисердечной гемодинамики

выявил, что у больных третьей группы отмечалась тенденция к увеличению индекса конечного диастолического объема правого желудочка (ИКДО ПЖ) (p=0,073) по сравнению с аналогичным показателем у больных с ХОБЛ без обострений.

Вместе с тем в третьей группе исследования была выявлена тенденция к снижению фракции выброса правого желудочка (ФВ ПЖ) (p=0,079) в сравнении с соответствующим показателем у больных с ХОБЛ без обострений. Выявленные изменения, на наш взгляд, явились следствием ишемии субэндокардиальных слоев миокарда на фоне повышения давления в правом желудочке.

Важной особенностью состояния гемодинамики у пациентов с клиническим фенотипом «ХОБЛ+эмфизема с обострениями» являлось изменение скоростных показателей транстрикуспидального кровотока (табл. 2). Следует отметить статистически достоверное снижение пиковой скорости диастолического потока E (V_E) на 13,8% (p=0,038) и отношения пиковых скоростей диастолических потоков E и A на трикуспидальном клапане (V_{E/A ТК}) на 21,2% (p=0,000) относительно соответствующих показателей у больных с ХОБЛ без обострений, что свидетельствовало о нарушении диастолической функции правого желудочка, являющемся результатом патологического ремоделирования миокарда на фоне хронической гипоксемии.

При сравнении полученных результатов во второй и третьей группах исследования следует отметить в последней более значимое повышение систолического давления в легочной

Таблица 2

Показатели транстрикуспидального и трансмитрального кровотока у пациентов с ХОБЛ в исследуемых группах

Table 2

Indicators of transtricuspidal and transmittal blood flow in patients with COPD in the study groups

Показатели / Indicators	Группа контроля / Control group	ХОБЛ без обострений (1-я группа) / COPD without exacerbations (Group 1)	ХОБЛ+бронхит с обострениями (2-я группа) / COPD+bronchitis with exacerbations (Group 2)	ХОБЛ+эмфизема с обострениями (3-я группа) / COPD+emphysema with exacerbations (Group 3)	p
$V_{E\text{ ТК}}, \text{ м/с}$ $V_{E\text{ TV}}, \text{ м/с}$	$0,61 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,03$	$0,50 \pm 0,02$	$p_{1-k} = 0,395$ $p_{2-1} = 0,727$ $p_{3-2} = 0,038$; $p_{3-1} = 0,002$
$V_{A\text{ ТК}}, \text{ м/с}$ $V_{A\text{ TV}}, \text{ м/с}$	$0,47 \pm 0,02$	$0,51 \pm 0,03$	$0,55 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,03$	$p_{1-k} = 0,228$ $p_{2-1} = 0,274$ $p_{3-2} = 0,145$; $p_{3-1} = 0,013$
$V_E/V_{A\text{ ТК}}, \text{ м/с}$ $V_E/V_{A\text{ TV}}, \text{ м/с}$	$1,29 \pm 0,04$	$1,17 \pm 0,05$	$1,04 \pm 0,05$	$0,82 \pm 0,02$	$p_{1-k} = 0,087$ $p_{2-1} = 0,064$ $p_{3-2} = 0,000$; $p_{3-1} = 0,000$
$V_{E\text{ МК}}, \text{ м/с}$ $V_{E\text{ MV}}, \text{ м/с}$	$0,80 \pm 0,01$	$0,75 \pm 0,3$	$0,71 \pm 0,04$	$0,69 \pm 0,03$	$p_{1-k} = 0,183$ $p_{2-1} = 0,568$ $p_{3-2} = 0,697$; $p_{3-1} = 0,294$
$V_{A\text{ МК}}, \text{ м/с}$ $V_{A\text{ MV}}, \text{ м/с}$	$0,59 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,03$	$p_{1-k} = 0,807$ $p_{2-1} = 0,391$ $p_{3-2} = 0,688$; $p_{3-1} = 0,147$
$V_E/V_{A\text{ МК}}, \text{ м/с}$ $V_E/V_{A\text{ MV}}, \text{ м/с}$	$1,33 \pm 0,04$	$1,28 \pm 0,04$	$1,13 \pm 0,06$	$1,04 \pm 0,05$	$p_{1-k} = 0,421$ $p_{2-1} = 0,053$ $p_{3-2} = 0,268$; $p_{3-1} = 0,001$
Время изоволюметрического расслабления, мс / Isovolumetric relaxation time, ms	$78,07 \pm 2,56$	$83,00 \pm 2,70$	$87,10 \pm 2,95$	$89,47 \pm 2,71$	$p_{1-k} = 0,196$ $p_{2-1} = 0,131$ $p_{3-2} = 0,559$; $p_{3-1} = 0,054$

артерии — на 18,2% ($p=0,000$), выраженное утолщение стенки правого желудочка — на 26,7% ($p=0,000$).

Следует подчеркнуть, что выявление гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) у больных ХОБЛ, не имеющих каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний как причин для ее развития, относится к крайне малоизученной области [5, 6, 9, 10]. Исследовательские работы, посвященные этой проблеме, носят единичный характер. В ходе настоящего исследования (табл. 3) было выявлено статистически значимое увеличение массы миокарда левого желудочка на 9,5% ($p=0,06$) в группе пациентов с клиническим фенотипом «ХОБЛ+эмфизема с обострени-

ями» в сравнении с соответствующим показателем первой группы. Одним из потенциальных механизмов развития гипертрофии миокарда ЛЖ у пациентов с клиническим фенотипом «ХОБЛ+эмфизема с обострениями» может быть нарушение механики дыхания [11]. Чрезмерное повышение отрицательного внутриплеврального давления во время вдоха в условиях гиперинфляции сопровождается возрастанием напряжения стенки левого желудочка, приводящим к увеличению его массы.

Оценка состояния внутрисердечной и легочной гемодинамики у пациентов с клиническим фенотипом «ХОБЛ без обострений» выявила тенденцию к повышению давления в легочной артерии. В группе исследования пациентов

Таблица 3

Эхокардиографические показатели левого желудочка у пациентов с ХОБЛ в исследуемых группах

Table 3

Echocardiographic parameters of the left ventricle in patients with COPD in the study groups

Показатели / Indicators	Группа контроля / Control group	ХОБЛ без обострений (1-я группа) / COPD without exacerbations (Group 1)	ХОБЛ + бронхит с обострениями (2-я группа) / COPD + bronchitis with exacerbations (Group 2)	ХОБЛ + эмфизема с обострениями (3-я группа) / COPD + emphysema with exacerbations (Group 3)	p
Левое предсердие, см / Left atrium, cm	3,36±0,09	3,39±0,10	3,43±0,06	3,59±0,07	p _{1-к} =0,861 p ₂₋₁ =0,749 p ₃₋₂ =0,086 p ₃₋₁ =0,121
Конечный диастолический размер левого желудочка, см / The final diastolic size of the left ventricle, cm	4,50±0,14	4,58±0,11	4,60±0,14	4,52±0,15	p _{1-к} =0,598 p ₂₋₁ =0,853 p ₃₋₂ =0,711 p ₃₋₁ =0,759
Конечный систолический размер левого желудочка, см / The final systolic size of the left ventricle, cm	2,99±0,10	3,14±0,11	3,13±0,05	3,20±0,06	p _{1-к} =0,358 p ₂₋₁ =0,910 p ₃₋₂ =0,370 p ₃₋₁ =0,608
Конечный диастолический объем левого желудочка, мл / The final diastolic volume of the left ventricle, ml	109,00±1,51	115,66±3,93	112,16±3,00	111,81±3,19	p _{1-к} =0,082 p ₂₋₁ =0,489 p ₃₋₂ =0,937 p ₃₋₁ =0,475
Конечный систолический объем левого желудочка, мл / The final systolic volume of the left ventricle, ml	40,92±2,61	39,41±3,78	37,95±1,38	38,16±2,05	p _{1-к} =0,763 p ₂₋₁ =0,664 p ₃₋₂ =0,933 p ₃₋₁ =0,754
Индекс конечного диастолического объема левого желудочка, мл/м ² / Index of the final diastolic volume of the left ventricle, ml/m ²	62,27±1,92	63,74±1,72	60,54±1,79	62,80±1,24	p _{1-к} =0,574 p ₂₋₁ =0,068 p ₃₋₂ =0,202 p ₃₋₁ =0,590
Индекс конечного систолического объема левого желудочка, мл/м ² / Index of the final systolic volume of the left ventricle, ml/m ²	23,12±0,97	22,45±1,07	21,33±0,98	22,16±0,99	p _{1-к} =0,644 p ₂₋₁ =0,444 p ₃₋₂ =0,555 p ₃₋₁ =0,843

Окончание табл. 3

Ending of the table 3

Показатели / Indicators	Группа контроля / Control group	ХОБЛ без обострений (1-я группа) / COPD without exacerbations (Group 1)	ХОБЛ+бронхит с обострениями (2-я группа) / COPD+bronchitis with exacerbations (Group 2)	ХОБЛ+эмфизема с обострениями (3-я группа) / COPD+emphysema with exacerbations (Group 3)	p
Ударный объем левого желудочка, мл / Shock volume of the left ventricle, ml	67,50±2,03	72,22±2,01	71,12±2,04	69,50±1,93	p _{1-к} =0,113 p ₂₋₁ =0,703 p ₃₋₂ =0,566; p ₃₋₁ =0,333
Ударный индекс левого желудочка, мл/м ² / Left ventricular impact index, ml/m ²	38,32±0,92	39,55±0,97	38,28±0,89	37,86±0,84	p _{1-к} =0,366 p ₂₋₁ =0,341 p ₃₋₂ =0,740 p ₃₋₁ =0,197
Фракция выброса левого желудочка, % / Left ventricular ejection fraction, %	62,92±1,90	61,55±1,56	60,43±0,97	61,72±1,05	p _{1-к} =0,759 p ₂₋₁ =0,527 p ₃₋₂ =0,374 p ₃₋₁ =0,925
Толщина межжелудочковой перегородки, см / Thickness of the interventricular septum, cm	0,92±0,05	1,01±0,04	1,05±0,03	1,15±0,05	p _{1-к} =0,064 p ₂₋₁ =0,785 p ₃₋₂ =0,086; p ₃₋₁ =0,118
Толщина задней стенки левого желудочка, см / Thickness of the posterior wall of the left ventricle, cm	0,95±0,03	1,07±0,06	1,08±0,03	1,10±0,04	p _{1-к} =0,060 p ₂₋₁ =0,861 p ₃₋₂ =0,722 p ₃₋₁ =0,692
Масса миокарда левого желудочка, г / Left ventricular myocardial mass, g	135,27±3,39	160,59±3,85	167,45±3,62	175,91±3,64	p _{1-к} =0,000 p ₂₋₁ =0,201 p ₃₋₂ =0,107 p ₃₋₁ =0,006
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ² / Left ventricular mass index, g/m ²	78,71±3,36	88,54±3,58	90,96±3,15	95,71±3,27	p _{1-к} =0,051 p ₂₋₁ =0,615 p ₃₋₂ =0,301 p ₃₋₁ =0,146

с клиническим фенотипом «ХОБЛ+бронхит с обострениями» отмечалось достоверное повышение давления в легочной артерии и увеличение толщины стенки правого желудочка, свидетельствующие о нарастающей легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка на фоне истощения компенсаторных возможностей малого круга кровообращения. У пациентов с клиническим фенотипом «ХОБЛ+эмфизема с обострениями» были выявлены изменения гемодинамики и патологические изменения правого и левого желудочков: на фоне увеличения толщины стенки

правого желудочка и повышения давления в легочной артерии отмечались изменения скоростных показателей транстрикуспидального кровотока, свидетельствующие о развитии диастолической дисфункции гипертрофического типа в результате патологического ремоделирования сердца на фоне нарастающей гипоксемии, также была увеличена масса миокарда левого желудочка.

Таким образом, сравнительный анализ результатов исследования позволил выявить более выраженные ранние изменения внутрисердечной и легочной гемодинамики у паци-

ентов с клиническим фенотипом «ХОБЛ+эмфизема с обострениями». Полученные данные демонстрируют патологическое влияние эмфиземы, легочной гиперинфляции на структуру и функцию левого и правого желудочка.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие кардиоваскулярной патологии и факторов риска ее развития у больных ХОБЛ не исключает наличие значимого ремоделирования сердца и нарушения гемодинамики, в связи с чем необходимо проведение комплексного обследования сердечно-сосудистой системы для выявления ранних субклинических нарушений у пациентов с ХОБЛ с легкой и средней степенью выраженности бронхиальной обструкции. Регулярные скрининговые ультразвуковые исследования сердечно-сосудистой системы следует признать приоритетным направлением профилактики прогрессирования ХОБЛ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication

of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких: алгоритм принятия клинических решений. Пульмонология. 2017; 27(1): 13–20.
2. Ли В.В., Тимофеева Н.Ю., Задонченко В.С. и др. Современные аспекты ремоделирования сердца у больных хронической обструктивной болезнью легких. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2018; 14(3): 379–86. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386.
3. Методические рекомендации. Спирометрия. Российское респираторное общество, Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики, РНМОТ. 2023.
4. Таютина Т.В., Лысенко А.В., Казарян Т.М., Лысенко Д.С. Роль функциональных и инструментальных методов исследования в диагностике и контроле за течением хронической обструктивной болезни легких у пожилых. Успехи геронтол. 2021; 34(5): 750–5.
5. Таютина Т.В. Комплексный подход к реализации этапов легочной реабилитации пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: значение модификации образа жизни. Клиницист. 2023; 17(1): 28–38. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-1-K689.
6. Чучалин А.Г. Правожелудочковая сердечная недостаточность. Пульмонология. 2019; 29(2): 135–47. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-135-147.
7. Чучалин А.Г. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. 2021.
8. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018; 8(13): 183–7.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2022 Report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/11/GOLD-REPORT-2022-v1.0-12Nov2021_WMV.pdf. Text: electronic.
10. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L. et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2018; 72(5): 1–38. DOI: 10.1161/HYP.
11. Polosa R., Morjaria J., Prosperini U. et al. Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco

- products: a 3year followup. Intern Emerg Med. 2021; 16(3): 687–9. DOI: 10.1007/ s11739-021-02674-3.
12. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
-
- ## REFERENCES
1. Aysanov Z.R. Avdeyev S.N. Arkhipov V.V. i dr. Natsionalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh: algoritm prinyatiya klinicheskikh resheniy. [National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: an algorithm for making clinical decisions]. Pulmonologiya. 2017; 27(1): 13–20. (in Russian).
 2. Li V.V., Timofeyeva N.Yu., Zadionchenko V.S. i dr. Sovremennyye aspekty remodelirovaniya serdtsa u bolnykh khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh. [Modern aspects of cardiac remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. Ratsionalnaya Farmakoterapiya v Kardiologii. 2018; 14(3): 379–86. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-3-379-386. (in Russian).
 3. Metodicheskiye rekomendatsii. Spirometriya. [Spirometry]. Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo. Rossiyskaya assotsiatsiya spetsialistov funktsionalnoy diagnostiki. RNMOT. 2023. (in Russian).
 4. Tayutina T.V., Lysenko A.V., Kazaryan T.M., Lysenko D.S. Rol funktsionalnykh i instrumentalnykh metodov issledovaniya v diagnostike i kontrole za techeniyem khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh u pozhilykh. [The role of functional and instrumental research methods in the diagnosis and monitoring of the course of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly]. Uspekhi gerontol. 2021; 34(5): 750–5. (in Russian).
 5. Tayutina T.V. Kompleksnyy podkhod k realizatsii etapov legochnoy rehabilitatsii patsiyentov s khronicheskoy obstruktivnoy boleznyu legkikh: znachenie modifikatsii obraza zhizni. [An integrated approach to the implementation of stages of pulmonary rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease: the importance of lifestyle modification]. Klinitsist. 2023; 17(1): 28–38. DOI: 10.17650/1818-8338-2023-17-1-K689. (in Russian).
 6. Chuchalin A.G. Pravozheludochkovaya serdechnaya nedostatochnost. [Right ventricular heart failure]. Pulmonologiya. 2019; 29 (2): 135–47. DOI: 10.18093/0869-0189-2019-29-2-135-147. (in Russian).
 7. Chuchalin A.G. Rossiyskoye respiratornoye obshchestvo. [Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. Federalnyye klinicheskiye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. 2021. (in Russian).
 8. Aisanov Z., Avdeev S., Arkhipov V. et al. Russian guidelines for the management of COPD: algorithm of pharmacologic treatment. International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2018; 8(13): 183–7.
 9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2022 Report. https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/11/GOLD-REPORT-2022-v1.0-12Nov2021_WMV.pdf. Text: electronic.
 10. Carey R.M., Calhoun D.A., Bakris G.L. et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management a scientific statement from the American Heart Association. Hypertension. 2018; 72(5): 1–38. DOI: 10.1161/HYP.
 11. Polosa R., Morjaria J., Prosperini U. et al. Health outcomes in COPD smokers using heated tobacco products: a 3year followup. Intern Emerg Med. 2021; 16(3): 687–9. DOI: 10.1007/ s11739-021-02674-3.
 12. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension. Eur Heart J. 2018; 39(33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.97.80.011

УДК 613.98+616.31-053.9-082-085-091+616.314-083+616.311

СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ ПОЖИЛОГО ЧЕЛОВЕКА: ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ

© Андрей Константинович Иорданишвили^{1, 2}¹ Международная академия наук экологии, безопасности человека и природы. 199106, г. Санкт-Петербург, Большой пр. В.О., 74² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

Контактная информация: Андрей Константинович Иорданишвили — д.м.н., профессор, главный ученый секретарь МАНЭБ, профессор кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии ВМедА. E-mail: professoraki@mail.ru ORCID ID: 0000-0000-9328-2014 SPIN: 6752-6698

Для цитирования: Иорданишвили А.К. Стоматологическое здоровье пожилого человека: пути оптимизации и методы оценки // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 119–125. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.97.80.011>

Поступила: 01.09.2023

Одобрена: 22.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Улучшение стоматологического здоровья пожилого человека, а также поиск простых и понятных критериев, позволяющих оценить их объективность, является актуальной задачей современной мировой медицины. **Цель** — улучшить показатели стоматологического здоровья пожилых людей и разработать методику оценки эффективности стоматологического обслуживания людей этой возрастной группы. **Материалы и методы.** Исследовано стоматологическое здоровье 79 пациентов пожилого возраста, 45 из которых находились под динамическим наблюдением врача-стоматолога, а 34 пациента посещали это же учреждение здравоохранения по обращаемости. Для оценки стоматологического здоровья использована разработанная полуколичественная методика, позволившая одновременно оценить патологию зубов, пародонта, слизистой оболочки полости рта, эффективность жевания и гигиену полости рта. **Результаты.** Установлено, что у пожилых людей имеются проблемы со стоматологическим здоровьем в связи со встречаемостью у них нелеченного кариеса зубов, его осложнений, а также болезней пародонта, а стоматологическое здоровье можно характеризовать как сниженное. Использование стоматологической реабилитации пожилых пациентов, находящихся на динамическом наблюдении, позволило добиться положительной динамики в показателях стоматологического здоровья при эффективности лечения на 59,6% выше в сравнении с пациентами, которым стоматологическое лечение в том же учреждении здравоохранения выполнялось по обращаемости. **Заключение.** Сделан вывод, что пожилых пациентов при их обращении в стоматологические учреждения здравоохранения целесообразно брать на динамическое наблюдение, что реально позволяет существенно улучшить у них показатели стоматологического здоровья и сохранять полость рта в удовлетворительном гигиеническом состоянии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пожилой человек; стоматологическое здоровье; патология зубов; заболевания пародонта; патология слизистой оболочки полости рта и языка; эффективность жевания; гигиена полости рта; средства ухода за полостью рта; эффективность стоматологического лечения.

DENTAL HEALTH OF THE ELDERLY: WAYS TO OPTIMIZE AND METHODS OF ASSESSMENT

© Andrey K. Iordanishvili^{1, 2}¹ The International Academy of Sciences of Ecology, Human Safety and Nature. Bolshoy Ave., Vasilievsky Island, 74, Saint Petersburg, Russian Federation, 199106² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Akademician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

Contact information: Andrey K. Iordanishvili — Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief scientific secretary of International Academy of Environmental Sciences, Human Safety and Nature, Professor of the Department of Maxillofacial Surgery and Surgical Dentistry VMedA. E-mail: professoraki@mail.ru ORCID: 0000-0000-9328-2014 SPIN: 6752-6698

For citation: Iordanishvili AK. Dental health of the elderly: ways to optimize and methods of assessment. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024; 6(1): 119-125. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.97.80.011>

Received: 01.09.2023

Revised: 22.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. Relevance. Improving the dental health of elderly people, as well as the search for simple and objective criteria to assess their objectivity, is an urgent task of modern world medicine. **The purpose** is to improve the indicators of dental health of elderly people and to develop a methodology for assessing the effectiveness of dental care for people of this age group. **Materials and methods:** the dental health of 79 elderly patients was studied, 45 of whom were under the dynamic supervision of a dentist, and 34 patients visited the same health care institution on request. A semi-quantitative method developed to assess dental health was used, which made it possible to simultaneously evaluate the pathology of teeth, periodontium, oral mucosa, chewing efficiency and oral hygiene. **Results.** It was found that elderly people have dental health problems due to the occurrence of untreated dental caries, its complications, and periodontal diseases, and dental health can be characterized as reduced. The use of dental rehabilitation of elderly patients who are under dynamic observation allowed to achieve positive dynamics in the indicators of dental health with the effectiveness of treatment 59.6% higher, compared to the patients who received dental treatment in the same health care institution on referral. **Conclusion.** It is concluded that it is advisable to take elderly patients for dynamic observation when they apply to dental health care institutions, which really allows to significantly improve their dental health indicators and keep the oral cavity in a satisfactory hygienic condition.

KEY WORDS: elderly person; dental health; dental pathology; periodontal diseases; pathology of oral mucosa and tongue; chewing efficiency; oral hygiene; oral care means; efficiency of dental treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Анатомо-физиологические особенности пожилого человека, в том числе его жевательного аппарата, обуславливают не только определенные практические рекомендации для реализации мероприятий индивидуальной гигиены полости рта и уход за зубными протезами, но и тактику диагностики и лечения основных стоматологических заболеваний, которые сопряжены с его психосоматическим состоянием — главным образом, мультиморбидностью [1, 2]. Известно, что стоматологические заболевания, протекающие на фоне соматической патологии, как правило, имеют хроническое течение, а порой и устойчивость к комплексной терапии [3, 4]. При отсутствии участия врача-стоматолога при медицинском обслуживании пожилых людей у них могут возникать хронические очаги периапикальной и пародонтальной инфекции — главным образом, за счет хронического периодонтита и хронического генерализованного пародонтита (ХГП) соответственно [5, 6]. В подавляющем большинстве случаев это связано не только особенностью течения обменных про-

цессов в организме, наличием микроангиопатии и нарушений иммунологического баланса, а также гипосалии, что, безусловно, обуславливает ухудшение самоочищения полости рта, резко нарушает ее гигиеническое состояние и способствует ухудшению состояния стоматологического здоровья пожилого человека [7–9]. Именно поэтому улучшение стоматологического здоровья пожилого человека, а также поиск простых критериев, позволяющих оценить их объективность, является актуальной задачей современной мировой медицины.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Улучшить показатели стоматологического здоровья пожилых людей и разработать методику оценки эффективности стоматологического обслуживания людей этой возрастной группы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели работы было проведено одноцентровое про-

спективное клиническое стоматологическое исследование на базе СПбГБУЗ «Стоматологическая поликлиника № 29» г. Санкт-Петербурга. В работе проведен анализ стоматологического здоровья 45 (9 мужчин и 36 женщин) человек пожилого (61–69 лет) возраста, при этом 92 пациента составили основную группу исследования, которая была взята под динамическое наблюдение врача-стоматолога, и прошли лечение в указанном учреждении здравоохранения. В 1-ю (контрольную) группу вошли 34 (5 мужчин и 29 женщин) человека этой же возрастной группы, которые также получали в данном учреждении здравоохранения стоматологическую помощь по обращаемости, но не находились под динамическим наблюдением врача-стоматолога.

Для оптимизации оказания стоматологической помощи пожилым пациентам 2-й (основной) группы исследования применили следующий план лечебно-профилактических мероприятий: профессиональная гигиена полости рта, лечение кариеса зубов и его осложнений, заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта и языка, которую поочередно выполняли врачи-стоматологи отделения терапевтической стоматологии, а также врачи-пародонтологи, при необходимости устранения дефектов зубных рядов пациентов этой группы направляли в отделение ортопедической стоматологии для зубного протезирования. Для индивидуального использования в домашних условиях пациентам рекомендовали применять на протяжении первых 10 суток «Асепта® адгезивный бальзам для десен» и «Асепта® ополаскиватель для полости рта Active» (ЗАО «ВЕРТЕКС», г. Санкт-Петербург, Россия), а затем, на протяжении всего наблюдения за пациентами, которое составило 3 месяца, зубную пасту «Асепта® Биокомплекс Здоровые Десны», а также «Асепта® ополаскиватель для полости рта Fresh» (ЗАО «ВЕРТЕКС», г. Санкт-Петербург, Россия). Эти отечественные средства для индивидуального ухода за полостью рта, наряду с приятным освежающим вкусом и действием, способны устранять повышенную чувствительность зубов, уменьшать воспалительные процессы в тканях краевого пародонта и кровоточивость десен, подавлять рост пародонтопатогенов, являющихся основной причиной воспалительной патологии пародонта. Пациенты 1-й (контрольной) группы посещали врачей-стоматологов по обращаемости, но им также была проведена профессиональная гигиена полости рта и даны рекомендации по приме-

нению используемых ими средств индивидуального ухода за зубами и полостью рта. Из исследования исключали пациентов, которые имели утрату более 10 естественных зубов, а также утрату возможности самостоятельно передвигаться и осуществлять индивидуальную гигиену полости рта.

Оценку стоматологического здоровья и эффективности проводимой терапии осуществляли разработанным нами следующим полуколичественным способом. Суть методики состоит в том, что врач оценивает состояние органов и тканей полости рта во время визита пациентов путем учета следующих симптомов в баллах: 1) показатель индивидуальной гигиены полости рта по Green–Wermillion–ONI-S [10]: индекс гигиены хороший, то есть от 0 до 0,6 усл. ед. — 0; средний уровень гигиены полости рта при показателе индекса гигиены, равном 0,7–1,6 усл. ед., — 1; плохой или очень плохой уровень гигиены рта при показателе индекса 1,7 усл. ед. и более — 5; 2) оценка патологии твердых тканей зубов: отсутствует патология, нуждающаяся в лечении, — 0; наличие патологии (кариозный процесс, вторичный кариес и др.) не более чем в 2 зубах — 1; наличие патологии твердых тканей зубов (кариозный процесс, вторичный кариес и др.) в 3 и более зубах — 5; 3) оценка состояния тканей пародонта по индексу CPITN [10]: отсутствие патологии пародонта — 0; наличие кровоточивости и/или над- и поддесневых зубных отложений (камня) — 1; наличие пародонтальных карманов и/или патологической подвижности зубов — 5; 4) характеристика патологии слизистой оболочки полости рта и языка (СОПРиЯ): отсутствие патологии СОПРиЯ — 0; наличие хронических заболеваний СОПРиЯ вне обострения — 1; наличие острых и/или обострение хронических заболеваний СОПРиЯ — 5; 5) характеристика жевательной эффективности по методике Н.И. Агапова [11]: от 90% и выше — 0; жевательная эффективность от 70 до 90% — 1; жевательная эффективность менее 70% — 5.

После регистрации исходного стоматологического статуса осуществляли подсчет баллов в сумме и оценивали стоматологическое здоровье, исходя из полученной суммы баллов: 0 — хорошее стоматологическое здоровье; 1–4 балла — удовлетворительное стоматологическое здоровье; 5–9 баллов — сниженное стоматологическое здоровье; 10–25 баллов — плохое стоматологическое здоровье.

Для определения эффективности проведенной стоматологической реабилитации проводили расчет с использованием следующей формулы: Эффективность лечения (%) = $100 \cdot (A-B) : A$, где A — сумма баллов при клинической оценке стоматологического здоровья до начала стоматологических лечебно-профилактических мероприятий; B — сумма баллов при клинической оценке стоматологического здоровья при завершении динамического наблюдения за пациентами или спустя 3 месяца их лечения в учреждении здравоохранения.

Клинико-лабораторное исследование полностью соответствовало этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г.

Статистическая обработка данных выполнялась на персональном компьютере с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (STATISTICA 7.0). Достоверность различий средних величин независимых выборок подвергали оценке при помощи непараметрического критерия Манна–Уитни. Для сравнения долей с оценкой достоверности различий применяли критерий Пирсона χ^2 с учетом поправки Мантеля–Хэнзеля. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При первичном осмотре стоматологическое здоровье пациентов 1-й и 2-й групп практически не отличалось ($p > 0,05$), так как все пациенты имели неудовлетворительную индивидуальную гигиену полости рта, от 3 до 5 кариозных полостей, страдали хроническим пародонтитом средней или тяжелой степени тяжести, реже — хроническую патологию СОПРиЯ в виде хронического метеорологического хейлита или хронического травматического протезного стоматита (рис. 1). При этом стоматологическое здоровье пожилых людей обеих групп исследования можно было характеризовать как сниженное, так как показатель стоматологического здоровья составил в группах, соответственно, $6,27 \pm 0,65$ усл. ед. и $6,17 \pm 0,59$ усл. ед. ($p > 0,05$).

Пациенты 1-й (контрольной) группы исследования в ходе обращений в учреждение здравоохранения в основном старались устранить болевой симптом, но не преследовали цель вылечить все зубы, пораженные ка-

риесом, купировать воспалительный процесс в периапикальных тканях зубов, устранить пародонтальные очаги инфекции в виде пародонтальных карманов, а также заместить утраченные естественные зубы путем зубного протезирования. И поэтому, несмотря на то что пациентам 1-й группы при первичном обращении была проведена профессиональная гигиена полости рта и даны рекомендации по индивидуальному уходу за зубами, другими органами и тканями рта, спустя 3 месяца от их момента обращения в учреждение здравоохранения стоматологическое здоровье можно было расценить как сниженное при показателе, равном $5,24 \pm 0,48$ усл. ед. (рис. 1). Пациенты 2-й (основной) группы исследования согласились быть взятыми на динамическое наблюдение, и им после профессиональной гигиены полости рта было проведено лечение кариеса и хронического пародонтита, хронического генерализованного пародонтита и встречающейся у них патологии СОПРиЯ, а также выполнено зубное протезирование несъемными или съемными зубными протезами за счет средств бюджета. Такой комплексный подход в ходе динамического наблюдения

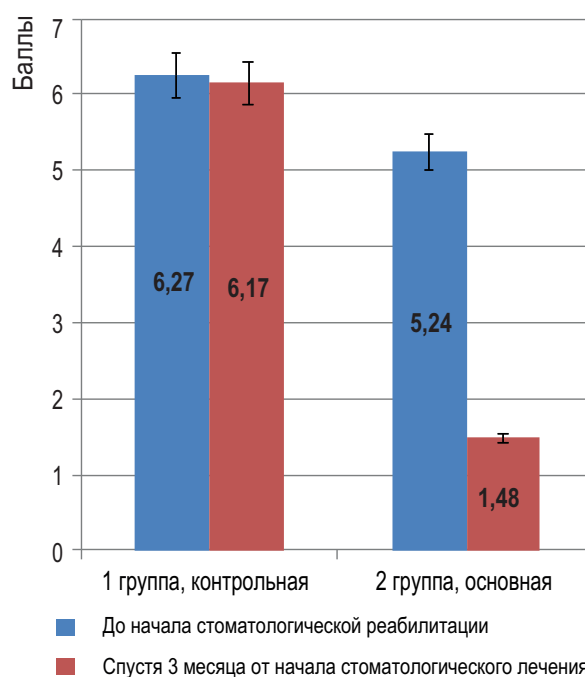


Рис. 1. Показатели стоматологического здоровья у пожилых людей в начале и спустя 3 месяца после проведения стоматологических лечебно-профилактических мероприятий (усл. ед.)

Fig. 1. Indicators of dental health in elderly people at the beginning and 3 months after dental treatment and preventive measures (units)

за пациентами 2-й (основной) группы обеспечил улучшение у них показатель стоматологического статуса, который составил $1,48 \pm 0,57$ усл. ед., который позволил характеризовать стоматологическое здоровье пожилых людей 2-й группы к моменту окончания наблюдения как удовлетворительное (рис. 1). Полученный показатель стоматологического здоровья у пациентов 2-й группы исследования на момент окончания лечения достоверно отличался от аналогичного в 1-й (контрольной) группе пациентов спустя 3 месяца от их первого посещения учреждения здравоохранения ($p < 0,01$).

Анализ эффективности проведенного стоматологического лечения в исследованных группах представлен на рисунке 2. Эффективность стоматологического лечения у пациентов 1-й (контрольной) группы составила 16,43%, а у пациентов 2-й (основной) группы — 76,01% ($p < 0,01$). Можно уверенно говорить, что динамическое наблюдение и проводимая стоматологическая реабилитация у пациентов 2-й (основной) группы пожилых людей позволили достоверно улучшить их стоматологическое здоровье, а сам комплекс лечебно-профилактических мероприятий стоматологической реабилитации был выше на 59,58% в сравнении с эффективностью лечения у пациентов 1-й (контрольной) группы, которым проводилось лечение по обращаемости

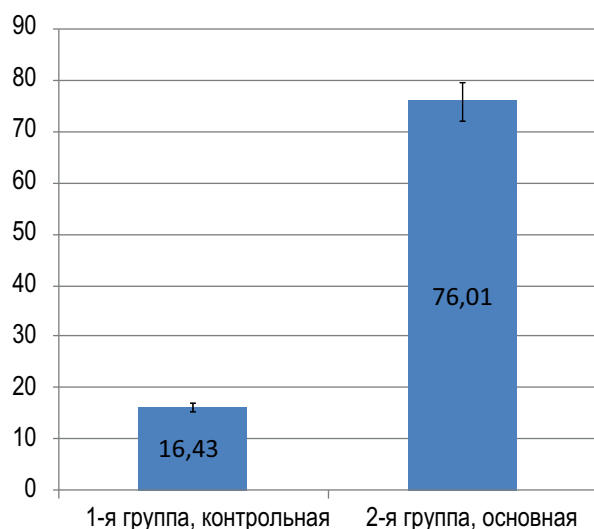


Рис. 2. Показатели эффективности стоматологических лечебно-профилактических мероприятий, выполненных за 3 месяца пациентам 1-й и 2-й групп исследования (%)

Fig. 2. Effectiveness indicators of dental treatment and preventive measures performed over 3 months for patients in groups 1 and 2 of the study (%)

и которые были не мотивированы на полный комплекс стоматологических санационных мероприятий.

Анализируя в целом уровень стоматологического здоровья у пожилых людей, можно сказать, что при отсутствии динамического наблюдения у врача-стоматолога у большинства из них имеется неудовлетворительный уровень гигиены полости рта, 3–5 зубов, нуждающихся в лечении кариеса, пульпита или периодонтита, а также хронический генерализованный пародонтит. Из обследованных нами пациентов заболевания СОПРиЯ встречались сравнительно редко, чаще диагностировались хронический метеорологический хейлит, а также хронический травматический протезный стоматит, как при наличии несъемных, так и частичных съемных акриловых зубных протезов. Исследование показало, что только при динамическом наблюдении пожилых людей можно рассчитывать на положительную динамику показателя стоматологического здоровья, так как при посещении учреждений здравоохранения по обращаемости не удавалось достичь положительной динамики в уровне стоматологического здоровья у пожилых людей, в том числе в поддержании их полости рта в удовлетворительном гигиеническом состоянии. Используемая в работе методика оценки стоматологического здоровья пожилых людей, а также эффективность проведения им стоматологической реабилитации оказалась простой в применении и позволяла в количественном выражении оценить как показатель здоровья, так и эффективность проводимых лечебно-профилактических мероприятий в сравнительном аспекте у пациентов одной группы в процессе лечения, так и при сравнении рассматриваемых показателей, полученных при обследовании пациентов разных групп исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное клиническое исследование позволило установить, что у пожилых людей имеются проблемы со стоматологическим здоровьем в связи со встречаемостью у них нелеченного кариеса зубов и его осложнений, а также болезней пародонта. Только динамическое наблюдение и стоматологическая реабилитация пожилых пациентов позволили добиться положительной динамики в показателях стоматологического здоровья при эффективности лечения на 59,6% выше в сравнении с пациентами, которым стоматологическое лечение

в том же учреждении здравоохранения выполнялось по обращаемости. Предложенная и использованная в работе методика оценки стоматологического здоровья и эффективности проводимого стоматологического лечения пожилым пациентам проста в использовании и может применяться в клинической стоматологической практике и научных исследованиях при оценке стоматологического здоровья различных возрастных групп взрослых пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Автор получил письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. The author received was obtained from the patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельских А.Н., Бельских О.А., Иорданишвили А.К. Хроническая болезнь почек: особенности стоматологической патологии. СПб.: Нордмедиздат; 2016.
2. Тютюк С.Ю., Иорданишвили А.К. Стоматологическое здоровье при хронических воспалительных заболеваниях кишечника. СПб.: Нордмедиздат; 2016.
3. Иорданишвили А.К., Хромова Е.А., Окунев М.А. и др. Организация и проведение диспансеризации в амбулаторно-поликлинических условиях пациентов с воспалительными заболеваниями пародонта, страдающих сахарным диабетом 2 типа. Институт стоматологии. 2016; 2 (71): 20–3.
4. Martinmäki K., Rusk H., Kooistra L. et al. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on heart. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2006; 290(2): 640–7.
5. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Соматическое и стоматологическое здоровье долгожителей. Экология и развитие общества. 2016; 4(19): 51–5.
6. Иорданишвили А.К. Гериатрическая стоматология. Руководство для врачей. СПб.: Человек; 2019.
7. Комаров Ф.И., Шевченко Ю.Л., Иорданишвили А.К. Долгожительство: ремарки к патологии зубов и пародонта. Пародонтология. 2017; 2: 13–5.
8. Иорданишвили А.К., Рыжак Г.А., Хромова Е.А. и др. Оценка эффективности применения биогенных пептидов в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Институт стоматологии. 2018; 2(79): 76–8.
9. Oliveira M.C., Oliveira V.M., Vieira A.C., Rambob I. In vivo assessment of the effect of an adhesive for complete dentures on colonisation of Candida species. Gerodontology. 2010; 27: 303–7. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2009.00345.x>.
10. Индексы и критерии для оценки стоматологического статуса населения. Ред. проф. А.М. Хамадеева. Самара: Офорт; 2017.
11. Сухарев М.Ф., Фицев С.Б., Рожкова М.Г. Ортопедическая стоматология. Протезирование несъемными конструкциями зубных протезов. Учебник. СПб.: СПбГПМУ; 2021.
1. Bel'skikh A.N., Bel'skikh O.A., Iordanishvili A.K. Khronicheskaya bolezn' pochek: osobennosti stomatologicheskoy patologii. [Chronic kidney disease: features of dental pathology]. Sankt-Peterburg: Nordmedizdat Publ.; 2016. (in Russian).
2. Tytyuk S.Yu., Iordanishvili A.K. Stomatologicheskoye zdorov'ye pri khronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniyakh kishechnika. [Dental health in chronic inflammatory bowel diseases]. Sankt-Peterburg: Nordmedizdat Publ.; 2016. (in Russian).
3. Iordanishvili A.K., Khromova Ye.A., Okunev M.A. i dr. Organizatsiya i provedeniye dispanserizatsii v ambulatorno-poliklinicheskikh usloviyakh patsiyentov s vospalitel'nyimi zabolevaniyami parodonta, stradayushchikh sakharnym diabetom 2 tipa. [Organization and conduct of clinical examination in outpatient settings for patients with inflammatory periodontal diseases and type 2 diabetes mellitus]. Institut stomatologii. 2016; 2(71): 20–3. (in Russian).
4. Martinmäki K., Rusk H., Kooistra L. et al. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on heart. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology. 2006; 290(2): 640–7.
5. Komarov F.I., Shevchenko Yu.L., Iordanishvili A.K. Somaticheskoye i stomatologicheskoye zdorov'ye dolgozhiteley. [Somatic and dental health of centenarians]. Ekologiya i razvitiye obshchestva. 2016; 4(19): 51–5. (in Russian).

REFERENCES

6. Iordanishvili A.K. Geriatricheskaya stomatologiya. [Geriatric dentistry]. Rukovodstvo dlya vrachey. Sankt-Peterburg: Chelovek Publ.; 2019. (in Russian).
7. Komarov F.I., Shevchenko Yu.L., Iordanishvili A.K. Dolgozhitel'stvo: remarki k patologii zubov i parodonta. [Longevity: remarks on dental and periodontal pathology]. Parodontologiya. 2017; 2: 13–5. (in Russian).
8. Iordanishvili A.K., Ryzhak G.A., Khromova Ye.A. i dr. Otsenka effektivnosti primeneniya biogennykh peptidov v kompleksnom lechenii vospalitel'nykh zabolevaniy parodonta u patsiyentov s sakharnym diabetom 2 tipa. [Evaluation of the effectiveness of the use of biogenic peptides in the complex treatment of inflammatory periodontal diseases in patients with type 2 diabetes mellitus]. Institut stomatologii. 2018; 2(79): 76–8. (in Russian).
9. Oliveira M.C., Oliveira V.M., Vieira A.C., Rambob I. In vivo assessment of the effect of an adhesive for complete dentures on colonisation of Candida species. Gerodontology. 2010; 27: 303–7. <https://doi.org/10.1111/j.1741-2358.2009.00345.x>.
10. Indeksy i kriterii dlya otsenki stomatologicheskogo statusa naseleniya. [Indices and criteria for assessing the dental status of the population]. Red. prof. A.M. Khamadeyeva. Samara: Ofort Publ.; 2017. (in Russian).
11. Ortopedicheskaya stomatologiya. Protezirovaniye nes"yemnymi konstruktsiyami zubnykh protezov. [Orthopedic dentistry. Prosthetics with fixed denture structures]. Uchebnik. Sankt-Peterburg: SPbGPMU Publ.; 2021. (in Russian).

DOI: 10.56871/UTJ.2024.69.36.012

УДК 616.72-002.77-053.2/.9-085+369.223.223

СТРУКТУРА УСТАНОВЛЕННЫХ ДИАГНОЗОВ И НАЗНАЧЕННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП НА АМБУЛАТОРНЫХ ПРИЕМАХ ВРАЧА-РЕВМАТОЛОГА В ТЕЧЕНИЕ ДВУХ ЛЕТ

© Андрей Вячеславович Сантимов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Андрей Вячеславович Сантимов — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней им. профессора И.М. Воронцова. E-mail: a.santimoff@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-4750-5623 SPIN: 1362-9140

Для цитирования: Сантимов А.В. Структура установленных диагнозов и назначенной терапии у пациентов различных возрастных групп на амбулаторных приемах врача-ревматолога в течение двух лет // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 126–138. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.69.36.012>

*Поступила: 10.09.2023**Одобрена: 23.11.2023**Принята к печати: 01.12.2023*

РЕЗЮМЕ. Введение. В настоящее время наблюдаются определенные сложности с доступностью и своевременностью оказания ревматологической помощи населению. Основная причина сложившейся ситуации — дефицит врачей-ревматологов в амбулаторном звене. Кроме того, вопросы маршрутизации ревматологических пациентов не имеют универсального четкого регламента, что является проблемой для своевременной верификации диагноза и назначения противоревматической терапии. При этом опыту амбулаторной помощи пациентам с ревматическими заболеваниями посвящены единичные публикации. **Материалы и методы.** Изучены электронные истории болезни 2076 пациентов в возрасте от 0,5 до 91 лет, обратившихся на амбулаторный прием врача-ревматолога в течение двух лет. Фиксировался возраст и пол пациента, установленный диагноз, изучалась назначенная терапия в различных возрастных группах. **Результаты.** Среди пациентов раннего детского возраста самый частый диагноз — транзиторный синовит тазобедренного сустава, среди пациентов дошкольного возраста — реактивный, постстрептококковый и другие постинфекционные артриты, тогда как у школьников самым частым диагнозом оказался синдром гипермобильности суставов, а у взрослых пациентов во всех возрастных группах самый распространенный диагноз — остеоартрит. 50 пациентов (2,4% всех обращений) с различными вариантами иммуновоспалительных заболеваний были направлены в центры антицитокиновой терапии. **Обсуждение.** Структура установленных диагнозов соответствует распространенности ревматических заболеваний среди различных групп населения, а назначенная терапия соответствует структуре установленных диагнозов. Обращает на себя внимание неоправданно редкое назначение методов физической и реабилитационной медицины у взрослых, а также психотерапии и психофармакотерапии во всех возрастных группах пациентов, несмотря на хорошо известные психосоматические аспекты ревматических заболеваний. **Выводы.** На амбулаторных приемах врача-ревматолога необходимо более широкое назначение методов физической и реабилитационной медицины, психотерапии и психофармакотерапии и более раннее направление в центры антицитокиновой терапии, а на глобальном уровне — повышение доступности ревматологической помощи населению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ревматические заболевания; амбулаторный прием; противоревматическая терапия.

THE STRUCTURE OF ESTABLISHED DIAGNOSES AND PRESCRIBED THERAPY BY A RHEUMATOLOGIST IN VARIOUS AGE GROUPS OF OUTPATIENT PATIENTS FOR TWO YEARS

© Andrey V. Santimov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Andrey V. Santimov — Candidate of Medical Sciences, Assistant of pediatric disease department named after professor I.M. Voroncov. E-mail: a.santimov@gmail.com ORCID ID: 0000-0003-4750-5623 SPIN: 1362-9140

For citation: Santimov AV. The structure of established diagnoses and prescribed therapy by a rheumatologist in various age groups of outpatient patients for two years. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):126-138. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.69.36.012>

Received: 10.09.2023

Revised: 23.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. Introduction. To date, there are certain difficulties with the availability and timeliness of providing rheumatological care to the population. The main reason for the current situation is the shortage of rheumatologists in the outpatient unit. In addition, the routing of rheumatological patients does not have a universal clear regulation, which is a problem for the timely verification of the diagnosis and the appointment of anti-rheumatic therapy. At the same time, isolated publications are devoted to the experience of outpatient care for patients with rheumatic diseases. **Materials and methods.** Electronic case histories of 2076 patients aged 0.5 to 91 years who applied for an outpatient appointment with a rheumatologist for 2 years were studied. The age and gender of the patient were recorded, the diagnosis was established, the prescribed therapy was studied in various age groups. **Results.** Among patients of early childhood, the most common diagnosis is transient synovitis of the hip joint, among preschool-age patients — reactive, post-streptococcal and other post-infectious arthritis, whereas in schoolchildren the most frequent diagnosis was joint hypermobility syndrome, and in adult patients in all age groups the most common diagnosis is osteoarthritis. 50 patients (2.4% of all referrals) with various variants of immuno-inflammatory diseases were referred to anti-cytokine therapy centers. **Discussion.** The structure of established diagnoses corresponds to the prevalence of rheumatic diseases among various population groups, and the prescribed therapy corresponds to the structure of established diagnoses. Attention is drawn to the unjustifiably rare appointment of methods of physical and rehabilitation medicine in adults, as well as psychotherapy and psychopharmacotherapy in all age groups of patients, despite the well-known psychosomatic aspects of rheumatic diseases. **Conclusions.** At outpatient appointments of a rheumatologist, it is necessary to more widely prescribe methods of physical and rehabilitation medicine, psychotherapy and psychopharmacotherapy and earlier referral to anti-cytokine therapy centers, and at the global level — to increase the availability of rheumatology care to the population.

KEY WORDS: rheumatic diseases; outpatient admission; anti-rheumatic therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Ревматология — одна из наиболее бурно развивающихся медицинских специальностей. В последние годы достигнуты колоссальные успехи в изучении фундаментальных механизмов патогенеза иммуновоспалительных ревматических заболеваний, разработке новых лабораторных и инструментальных методов ранней диагностики, поиске биомаркеров активности воспаления, прогноза и персонализации терапии при данных заболеваниях. Особое внимание уделяется проблемам фармакотерапии иммуновоспалительных ревматических заболеваний, для лечения которых в начале XXI века было разработано более 20 инновационных генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) — моноклональных антител и рекомбинантных белков, блокирующих активность

провоспалительных цитокинов [7, 10]. Однако эффективность противоревматической терапии определяется, в первую очередь, своевременностью ее назначения, которая напрямую зависит от доступности ревматологической помощи населению. В настоящее время в Российской Федерации наблюдаются определенные проблемы с доступностью и своевременностью оказания ревматологической помощи. Первая причина сложившейся ситуации — дефицит врачей-ревматологов в амбулаторном звене [11]. Во многих случаях вопросами амбулаторного лечения данных пациентов занимаются преимущественно врачи общей практики, терапевты, хирурги, ортопеды-травматологи, педиатры, детские кардиологи. То есть вопросы маршрутизации ревматологических пациентов не имеют универсального четкого регламента, что является проблемой для своевременной верификации диагноза и назначения противоревматиче-

ской терапии. Опыту амбулаторной помощи пациентам с ревматическими заболеваниями посвящены единичные публикации [2, 3, 14]. С учетом упомянутого выше дефицита врачей-ревматологов в амбулаторном звене, большой процент пациентов с ревматическими заболеваниями обращается за медицинской помощью в частные медицинские центры, что препятствует объединению пациентов с ревматическими заболеваниями в общие регистры и затрудняет оптимизацию вопросов их лекарственного обеспечения. При этом публикаций, анализирующих работу ревматологов частных медицинских центров, в русскоязычной литературе нам не встретилось.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ структуры установленных диагнозов и назначенной терапии во время амбулаторных приемов врача-ревматолога сети частных медицинских центров «Династия» (Санкт-Петербург) в течение двух лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 12 июля 2021 года по 11 июля 2023 года врачом-ревматологом сети медицинских центров «Династия» проведено 2076 амбулаторных приемов пациентов в возрасте от 6 месяцев до 91 года, из них первичных обращений 1501 (72,3%), повторных — 575 (27,7%). В ходе исследования изучались электронные истории болезни данных пациентов (в системе 1С). Фиксировался возраст и пол пациента, установленный диагноз и назначенная терапия. Полученная информация вносилась в электронную базу данных с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel 2016. В работе анализировались качественные признаки, которые были представлены в виде абсолютных чисел (n) и экстенсивных показателей (%). Все пациенты были разделены на 10 возрастных групп, согласно принятой в настоящее время возрастной периодизации [5]. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Отдельно оценивалась частота установленных диагнозов и назначенной терапии у совершеннолетних пациентов, которых было 1705 (82,13% всех обратившихся пациентов), и несовершеннолетних пациентов, которых было 371 (17,87% всех обратившихся пациентов).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблицах 2 и 3 представлена структура установленных диагнозов и их распределение по возрасту и полу в различных возрастных группах, среди несовершеннолетних и совершеннолетних пациентов соответственно.

Как видно из таблиц 2 и 3, у единственного пациента младенческого возраста ревматическая патология была исключена, среди пациентов раннего детского возраста чаще остальных диагностировался транзиторный синовит тазобедренного сустава, среди пациентов дошкольного возраста — реактивный,

Таблица 1
Распределение пациентов по возрасту и полу

Table 1
Distribution of patients by age and gender

Пациенты, n (%) / Patients, n (%)	Всего 2076 (100%), из них 795 (39,29%) мужского пола (м.) / Total 2,076 (100%), of which 795 (39.29%) are male (m.)
Младенческого возраста (младше 1 года) / Of infant age (under 1 year)	1 (0,05%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)
Раннего детского возраста (от 1 до 3 лет) / Early childhood (from 1 to 3 years old)	18 (0,87%), из них / of which 15 (83,33%) м. (m.)
Дошкольного возраста (от 3 до 7 лет) / Preschool age (from 3 to 7 years)	105 (5,06%), из них / of which 68 (64,76%) м. (m.)
Младшего школьного возраста (от 7 до 12 лет) / Primary school age (from 7 to 12 years old)	122 (5,88%), из них / of which 69 (56,56%) м. (m.)
Подросткового возраста (от 12 до 18 лет) / Adolescents (from 12 to 18 years old)	125 (6,02%), из них / of which 57 (45,6%) м. (m.)
Молодого возраста (от 18 до 45 лет) / Young age (from 18 to 45 years)	826 (39,79%), из них / of which 326 (39,47%) м. (m.)
Зрелого возраста (от 45 до 60 лет) / Mature age (from 45 to 60 years old)	501 (24,13%), из них / of which 167 (33,33%) м. (m.)
Пожилого возраста (от 60 до 75 лет) / The elderly (from 60 to 75 years old)	328 (15,85%), из них / of which 85 (26,14%) м. (m.)
Старческого возраста (от 75 до 90 лет) / Senile age (from 75 to 90 years)	48 (2,31%), из них / of which 5 (10,42%) м. (m.)
Долгожители (90 лет и старше) / Centenarians (90 years and older)	2 (0,09%), из них / of which 2 (100%) м. (m.)

Таблица 2

Структура установленных диагнозов и их распределение по возрастным группам среди
несовершеннолетних пациентов

Table 2

The structure of established diagnoses and their distribution by age groups among underage patients

Диагнозы / Diagnoses	Пациенты, n (%) / Patients, n (%)					Итого / Total
	до 1 года / up to 1 year	от 1 до 3 лет / from 1 to 3 years	от 3 до 7 лет / from 3 to 7 years	от 7 до 12 лет / from 7 to 12 years	от 12 до 18 лет / from 12 to 18 years	
Транзиторный синовит тазобедренного сустава / Transient synovitis of the hip joint	0	6 (33,33%), из них / of which 5 (83,33%) м. (m.)	8 (7,62%), из них / of which 5 (62,5%) м. (m.)	5 (4,1%), из них / of which 5 (100%) м. (m.)	0	19 (5,12%), из них / of which 15 (78,95%) м. (m.)
Реактивный, постстрептококковый и другие постинфекционные артриты / Reactive, post- streptococcal and other post-infectious arthritis	0	5 (27,78%), из них / of which 5 (100%) м. (m.)	29 (27,62%), из них / of which 25 (86,21%) м. (m.)	19 (15,57%), из них / of which 10 (52,63%) м. (m.)	4 (3,2%), из них / of which 0 м. (m.)	57 (15,36%), из них / of which 40 (70,17%) м. (m.)
Артрит неуточненный / Unspecified arthritis	0	1 (5,55%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)	9 (8,57%), из них / of which 7 (77,78%) м. (m.)	16 (13,11%), из них / of which 8 (50%) м. (m.)	14 (11,2%), из них / of which 8 (57,14%) м. (m.)	40 (10,78%), из них / of which 24 (60%) м. (m.)
Системное заболевание соединительной ткани неуточненное / Systemic connective tissue disease, unspecified	0	0	0	0	1 (0,8%), из них / of which 0 м. (m.)	1 (0,27%), из них / of which 0 м. (m.)
ЮИА, системный вариант / JIA, systemic variant	0	0	1 (0,95%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)	1 (0,82%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)	0	2 (0,54%), из них / of which 2 (100%) м. (m.)
ЮИА, полиартрит / JIA, polyarthritis	0	0	0	1 (0,82%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)	0	1 (0,27%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)
ЮИА, олигоартрит / JIA, oligoarthritis	0	1 (5,55%), из них / of which 0 м. (m.)	11 (10,48%), из них / of which 2 (18,18%) м. (m.)	15 (12,29%), из них / of which 4 (26,67%) м. (m.)	1 (0,8%), из них / of which 0 м. (m.)	28 (7,55%), из них / of which 6 (21,43%) м. (m.)
ЮИА, энтезит- ассоциированный / JIA, enthesite-associated	0	0	0	6 (4,92%), из них / of which 6 (100%) м. (m.)	3 (2,4%), из них / of which 1 (33,33%) м. (m.)	9 (2,42%), из них / of which 7 (77,78%) м. (m.)
ЮИА, псориатический / JIA, psoriatic	0	1 (5,55%), из них 1 (100%) м. / 1 (5.55%), of which 1 (100%) м.	0	2 (1,64%), из них 2 (100%) м. / 2 (1.64%), of which 2 (100%) м.	1 (0,8%), из них 0 м. / 1 (0.8%), of which 0 м.	4 (1,08%), из них 3 (75%) м. / 4 (1.08%), of which 3 (75%) м.
ЮИА, недифферен- цированный / JIA, undifferentiated	0	0	4 (3,81%) из них / of which 2 (50%) м. (m.)	4 (3,28%), из них / of which 1 (25%) м. (m.)	7 (5,6%), из них / of which 1 (14,28%) м. (m.)	15 (4,04%), из них / of which 4 (26,67%) м. (m.)
Увеит / Uveitis	0	0	0	1 (0,82%), из них / of which 0 м. (m.)	3 (2,4%), из них / of which 1 (33,33%) м. (m.)	4 (1,08%), из них / of which 1 (25%) м. (m.)
Хронический рецидивирующий мультифокальный остеомиелит / Chronic recurrent multifocal osteomyelitis	0	0	0	1 (0,82%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)	0	1 (0,27%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)
Аваскулярный некроз костной ткани / Avascular necrosis of bone tissue	0	0	0	0	1 (0,8%), из них / of which 0 м. (m.)	1 (0,27%), из них / of which 0 м. (m.)

Окончание табл. 2
Ending of the table 2

Диагнозы / Diagnoses	Пациенты, n (%) / Patients, n (%)					Итого / Total
	до 1 года / up to 1 year	от 1 до 3 лет / from 1 to 3 years	от 3 до 7 лет / from 3 to 7 years	от 7 до 12 лет / from 7 to 12 years	от 12 до 18 лет / from 12 to 18 years	
Боллезнь Кавасаки / Kawasaki disease	0	1 (5,55%), из них / of which 1 (100%) м. (м.)	0	0	0	1 (0,27%), из них / of which 1 (100%) м. (м.)
Геморрагический васкулит / Hemorrhagic vasculitis	0	0	1 (0,95%), из них / of which 0 м. (м.)	0	1 (0,8%), из них / of which 1 (100%) м. (м.)	2 (0,54%), из них / of which 1 (50%) м. (м.)
Васкулит, ограниченный кожей, неуточненный / Vasculitis limited to the skin unspecified	0	0	1 (0,95%), из них / of which 0 м. (м.)	1 (0,82%), из них / of which 0 м. (м.)	1 (0,8%), из них / of which 0 м. (м.)	3 (0,81%), из них / of which 0 м. (м.)
Локализованная склеродермия / Localized scleroderma	0	0	0	1 (0,82%), из них / of which 1 (100%) м. (м.)	2 (1,6%), из них / of which 1 (50%) м. (м.)	3 (0,81%), из них / of which 2 (66,67%) м. (м.)
Тотальная аллопеция / Total alopecia	0	0	1 (0,95%), из них / of which 0 м. (м.)	0	0	1 (0,27%), из них / of which 0 м. (м.)
Фибромиалгия / Fibromyalgia	0	0	0	1 (0,82%), из них / of which 0 м. (м.)	4 (3,2%), из них / of which 0 м. (м.)	5 (1,35%), из них / of which 0 м. (м.)
Комплексный регионарный болевой синдром / Complex regional pain syndrome	0	0	0	0	1 (0,8%), из них / of which 0 м. (м.)	1 (0,27%), из них / of which 0 м. (м.)
Синдром гипермобильности суставов / Joint hypermobility syndrome	0	1 (5,55%), из них / of which 1 (100%) м. (м.)	26 (24,76%), из них / of which 19 (73,08%) м. (м.)	40 (32,79%), из них / of which 25 (62,5%) м. (м.)	66 (52,8%), из них / of which 36 (54,54%) м. (м.)	133 (35,85%), из них / of which 81 (60,9%) м. (м.)
Данных за ревматическую патологию не получено / Data for rheumatic pathology were not received	1 (100%), из них / of which 1 (100%) м. (м.)	2 (11,11%), из них / of which 1 (50%) м. (м.)	14 (13,33%), из них / of which 7 (50%) м. (м.)	8 (6,56%), из них / of which 4 (50%) м. (м.)	15 (12%), из них / of which 8 (53,33%) м. (м.)	40 (10,78%), из них / of which 21 (52,5%) м. (м.)
Итого / Total	1 (0,27%), из них / of which 1 (100%) м. (м.)	18 (4,85%), из них / of which 15 (83,33%) м. (м.)	105 (28,3%), из них / of which 68 (64,76%) м. (м.)	122 (32,89%), из них / of which 69 (56,56%) м. (м.)	125 (33,69%), из них / of which 57 (45,6%) м. (м.)	371 (100%), из них / of which 210 (56,6%) м. (м.)

Примечание: ЮИА — ювенильный идиопатический артрит.
Note: JIA — juvenile idiopathic arthritis.

постстрептококковый и другие постинфекционные артриты, тогда как у пациентов и младшего школьного, и подросткового возраста самым частым диагнозом оказался синдром гипермобильности суставов, а у взрослых пациентов во всех возрастных группах самый распространенный диагноз — остеоартрит.

В таблицах 4 и 5 представлена структура назначенной терапии в различных возрастных группах у несовершеннолетних и совершеннолетних пациентов.

Применение ГИБП было рекомендовано на 57 (2,75%) амбулаторных приемах, из них 5 — у детей (1,35% всех приемов несовершеннолетних пациентов), 52 — у взрослых

(3,05% всех приемов совершеннолетних пациентов), причем 7 пациентам было рекомендовано продолжить ранее назначенный ГИБП из группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа (2 — инфликсимаб, 2 — адалимумаб, 2 — этанерцепт, 1 — цертолизумаб пэгол), а 50 (2,4%) пациентов были впервые направлены в центры антицитокиновой терапии для решения вопроса об инициации ГИБП.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ожидается, самым распространенным диагнозом среди взрослых пациентов оказался

Таблица 3

Структура установленных диагнозов и их распределение по возрастным группам среди совершеннолетних пациентов

Table 3

The structure of established diagnoses and their distribution by age groups among adult patients

Диагнозы / Diagnoses	Пациенты, n (%) / Patients, n (%)					Итого / Total
	от 18 до 45 лет / from 18 to 45 years	от 45 до 60 лет / from 45 to 60 years	от 60 до 75 лет / from 60 to 75 years	от 75 до 90 лет / from 75 to 90 years	старше 90 лет / over 90 years	
Остеоартрит / Osteoarthritis	220 (26,63%), из них / of which 100 (45,45%) м. (m.)	249 (49,7%), из них / of which 62 (24,9%) м. (m.)	173 (52,74%), из них / of which 40 (23,12%) м. (m.)	28 (58,33%), из них / of which 4 (14,29%) м. (m.)	2 (100%), из них / of which 2 (100%) м. (m.)	672 (39,41%), из них / of which 208 (30,95%) м. (m.)
Артрит неуточненный / Unspecified arthritis	161 (19,49%), из них / of which 47 (29,19%) м. (m.)	57 (11,38%), из них / of which 11 (19,3%) м. (m.)	27 (8,23%), из них / of which 9 (33,33%) м. (m.)	3 (6,25%), из них / of which 0 м. (m.)	0	248 (14,55%), из них / of which 67 (27,02%) м. (m.)
Подагра / Gout	48 (5,81%), из них / of which 47 (97,91%) м. (m.)	53 (10,58%), из них / of which 50 (94,34%) м. (m.)	21 (6,4%), из них / of which 17 (80,95%) м. (m.)	1 (2,08%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)	0	123 (7,2%), из них / of which 115 (93,5%) м. (m.)
Реактивный артрит / Reactive arthritis	25 (3,03%), из них / of which 12 (48%) м. (m.)	9 (1,8%), из них / of which 6 (66,67%) м. (m.)	0	0	0	34 (1,99%), из них / of which 18 (52,94%) м. (m.)
Ревматоидный артрит / Rheumatoid arthritis	40 (4,84%), из них / of which 4 (10%) м. (m.)	18 (3,59%), из них / of which 3 (16,67%) м. (m.)	44 (13,41%), из них / of which 7 (15,91%) м. (m.)	5 (10,42%), из них / of which 0 м. (m.)	0	107 (6,28%), из них / of which 14 (13,08%) м. (m.)
Анкилозирующий спондилит / Ankylosing spondylitis	56 (6,78%), из них / of which 37 (66,07%) м. (m.)	4 (0,8%), из них / of which 2 (50%) м. (m.)	3 (0,91%), из них / of which 1 (33,33%) м. (m.)	0	0	63 (3,7%), из них / of which 40 (63,49%) м. (m.)
Псориатический артрит / Psoriatic arthritis	22 (2,66%), из них / of which 14 (63,63%) м. (m.)	22 (4,39%), из них / of which 17 (77,27%) м. (m.)	4 (1,22%), из них / of which 1 (25%) м. (m.)	0	0	48 (2,82%), из них / of which 32 (66,67%) м. (m.)
Недифференцированный артрит / Undifferentiated arthritis	9 (1,09%), из них / of which 2 (22,22%) м. (m.)	11 (2,2%), из них / of which 0 м. (m.)	8 (2,44%), из них / of which 2 (25%) м. (m.)	3 (6,25%), из них / of which 0 м. (m.)	0	31 (1,82%), из них / of which 4 (12,9%) м. (m.)
Хроническая ревматическая болезнь сердца / Chronic rheumatic heart disease	0	0	2 (0,61%), из них / of which 0 м. (m.)	0	0	2 (0,12%), из них / of which 0 м. (m.)
Ревматическая полимиалгия / Polymyalgia rheumatica	0	1 (0,2%), из них / of which 0 м. (m.)	20 (6,1%), из них / of which 1 (5%) м. (m.)	5 (10,42%), из них / of which 0 м. (m.)	0	26 (1,52%), из них / of which 1 (3,85%) м. (m.)
Системное заболевание соединительной ткани неуточненное / Unspecified systemic connective tissue disease	22 (2,66%), из них / of which 6 (27,27%) м. (m.)	12 (2,4%), из них / of which (8,33%) м. (m.)	3 (0,91%), из них / of which 0 м. (m.)	0	0	37 (2,17%), из них / of which 7 (18,92%) м. (m.)
Болезнь Шегрена / Sjögren's disease	6 (0,73%), из них / of which 2 (33,33%) м. (m.)	6 (1,2%), из них / of which 1 (16,67%) м. (m.)	3 (0,91%), из них / of which 0 м. (m.)	1 (2,08%), из них / of which 0 м. (m.)	0	16 (0,94%), из них / of which 3 (18,75%) м. (m.)
Дерматополимиозит / Dermatomyositis	0	1 (0,2%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)	1 (0,3%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)	0	0	2 (0,12%), из них / of which 2 (100%) м. (m.)

Окончание табл. 3
Ending of the table 3

Диагнозы / Diagnoses	Пациенты, n (%) / Patients, n (%)					Итого / Total
	от 18 до 45 лет / from 18 to 45 years	от 45 до 60 лет / from 45 to 60 years	от 60 до 75 лет / from 60 to 75 years	от 75 до 90 лет / from 75 to 90 years	старше 90 лет / over 90 years	
Системная красная волчанка / Systemic lupus erythematosus	7 (0,85%), из них / of which 0 м. (m.)	1 (0,2%), из них / of which 0 м. (m.)	0	0	0	8 (0,47%), из них / of which 0 м. (m.)
Системная склеродермия / Systemic scleroderma	1 (0,12%), из них / of which 0 м. (m.)	3 (0,6%), из них / of which 0 м. (m.)	0	1 (2,08%), из них / of which 0 м. (m.)	0	5 (0,29%), из них / of which 0 м. (m.)
Синдром Рейно / Raynaud's syndrome	6 (0,73%), из них / of which 0 м. (m.)	1 (0,2%), из них / of which 0 м. (m.)	0	0	0	7 (0,41%), из них / of which 0 м. (m.)
Аваскулярный некроз костной ткани / Avascular necrosis of bone tissue	2 (0,24%), из них / of which 1 (50%) м. (m.)	0	0	0	0	2 (0,12%), из них / of which 1 (50%) м. (m.)
Увеит / Uveitis	3 (0,36%), из них / of which 1 (33,33%) м. (m.)	1 (0,2%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)	2 (0,61%), из них / of which 2 (100%) м. (m.)	0	0	6 (0,35%), из них / of which 4 (66,67%) м. (m.)
Болезнь Бехчета / Behçet's disease	1 (0,12%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)	0	0	0	0	1 (0,06%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)
Геморрагический васкулит / Hemorrhagic vasculitis	15 (1,82%), из них / of which 4 (26,67%) м. (m.)	5 (0,99%), из них / of which 2 (40%) м. (m.)	2 (0,61%), из них / of which 1 (50%) м. (m.)	0	0	22 (1,29%), из них / of which 7 (31,82%) м. (m.)
Васкулит, ограниченный кожей, неуточненный / Vasculitis limited to the skin unspecified	11 (1,33%), из них / of which 2 (18,18%) м. (m.)	6 (1,2%), из них / of which 0 м. (m.)	3 (0,91%), из них / of which 1 (33,33%) м. (m.)	1 (2,08%), из них / of which 0 м. (m.)	0	21 (1,23%), из них / of which 3 (14,29%) м. (m.)
Локализованная склеродермия / Localized scleroderma	5 (0,61%), из них / of which 1 (20%) м. (m.)	1 (0,2%), из них / of which 0 м. (m.)	2 (0,61%), из них / of which 0 м. (m.)	0	0	8 (0,47%), из них / of which 1 (12,5%) м. (m.)
Тотальная аллопеция / Total alopecia	0	3 (0,6%), из них / of which 0 м. (m.)	0	0	0	3 (0,18%), из них / of which 0 м. (m.)
Фибромиалгия / Fibromyalgia	11 (1,33%), из них / of which 1 (9,09%) м. (m.)	10 (1,99%), из них / of which 1 (10%) м. (m.)	1 (0,3%), из них / of which 0 м. (m.)	0	0	22 (1,29%), из них / of which 2 (9,09%) м. (m.)
Комплексный регионарный болевой синдром / Complex regional pain syndrome	0	0	1 (0,3%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)	0	0	1 (0,06%), из них / of which 1 (100%) м. (m.)
Синдром гипермобильности суставов / Joint hypermobility syndrome	90 (10,9%), из них / of which 23 (25,56%) м. (m.)	2 (0,4%), из них / of which 0 м. (m.)	0	0	0	92 (5,4%), из них / of which 23 (25%) м. (m.)
Гиперурикемия / Hyperuricemia	4 (0,48%), из них / of which 1 (25%) м. (m.)	8 (1,6%), из них / of which 2 (25%) м. (m.)	4 (1,22%), из них / of which 1 (25%) м. (m.)	0	0	16 (0,94%), из них / of which 4 (25%) м. (m.)
Данных за ревматическую патологию не получено / Data for rheumatic pathology were not received	61 (7,38%), из них / of which 20 (32,79%) м. (m.)	17 (3,39%), из них / of which 7 (41,18%) м. (m.)	4 (1,22%), из них / of which 0 м. (m.)	0	0	82 (4,8%), из них / of which 27 (32,93%) м. (m.)
Итого / Total	826 (48,44%), из них / of which 326 (39,47%) м. (m.)	501 (29,38%), из них / of which 167 (33,33%) м. (m.)	328 (19,24%), из них / of which 85 (25,91%) м. (m.)	48 (2,82%), из них / of which 5 (10,42%) м. (m.)	2 (0,12%), из них / of which 2 (100%) м. (m.)	1705 (100%), из них / of which 585 (34,31%) м. (m.)

Таблица 4

Назначенная терапия у несовершеннолетних пациентов

Table 4

Prescribed therapy in underage patients

Назначенная терапия / Prescribed therapy	Пациенты, n (%) / Patients, n (%)					Итого / Total
	до 1 года / up to 1 year	от 1 до 3 лет / 1 to 3 years	от 3 до 7 лет / 3 to 7 years	от 7 до 12 лет / 7 to 12 years	от 12 до 18 лет / 12 to 18 years	
Всего пациентов / Total patients	1 (0,27%)	18 (4,85%)	105 (28,31%)	122 (32,88%)	125 (33,69%)	371 (100%)
НПВП местно / NSAIDs applied topically	0	2 (11,11%)	9 (8,57%)	17 (12,93%)	35 (28%)	63 (16,98%)
НПВП внутрь / NSAIDs by mouth	0	10 (55,55%)	44 (41,9%)	35 (28,69%)	29 (23,2%)	118 (31,8%)
Стероиды внутрь / Steroids by mouth	0	0	1 (0,95%)	0	0	1 (0,27%)
Стероиды внутрисуставно / Intra-articular steroids	0	2 (11,11%)	8 (7,62%)	10 (8,2%)	2 (1,6%)	22 (5,93%)
Гиалуроновая кислота внутрисуставно / Hyaluronic acid intra-articular	0	0	0	0	3 (2,4%)	3 (0,81%)
SYSADOA внутримышечно / SYSADOA intramuscularly	0	0	0	0	4 (3,2%)	4 (1,08%)
SYSADOA внутрь / SYSADOA by mouth	0	0	0	11 (9,02%)	60 (48%)	71 (19,14%)
Витамин D / Vitamin D	1 (100%)	2 (11,11%)	19 (18,09%)	34 (27,87%)	41 (32,8%)	97 (26,14%)
Препараты кальция / Calcium	0	0	13 (12,38%)	32 (26,23%)	27 (21,6%)	72 (19,41%)
Магний+витамин B ₆ / Magnesium+Vitamin B ₆	0	0	7 (6,67%)	12 (9,84%)	11 (8,8%)	30 (8,09%)
Антибиотики / Antibiotics	0	0	9 (8,57%)	12 (9,84%)	12 (9,6%)	33 (8,89%)
Дипиридамол / Dipyridamole	0	0	0	0	2 (1,6%)	2 (0,54%)
Мадекассол / Madekassol	0	0	0	0	2 (1,6%)	2 (0,54%)
Метотрексат / Methotrexate	0	1 (5,55%)	7 (6,67%)	12 (9,84%)	2 (1,6%)	22 (5,93%)
Сульфасалазин / Sulfasalazine	0	0	0	0	2 (1,6%)	2 (0,54%)
Тофацитиниб / Tofacitinib	0	0	1 (0,95%)	0	0	1 (0,27%)
ГИБП / БТ	0	0	0	2 (1,64%)	3 (2,4%)	5 (1,35%)
Методы ФРМ / FRM Methods	0	2 (11,11%)	27 (25,71%)	52 (42,62%)	71 (56,8%)	152 (40,97%)
Психотерапия / Psychotherapy	0	0	1 (0,95%)	2 (1,64%)	13 (10,4%)	16 (4,31%)
Антидепрессанты / Antidepressants	0	0	0	0	2 (1,6%)	2 (0,54%)
Антиконвульсанты / Anticonvulsants	0	0	0	0	2 (1,6%)	2 (0,54%)
Анксиолитики / Anxiolytics	0	0	0	0	2 (1,6%)	2 (0,54%)
Без терапии / Without therapy	0	4 (22,22%)	27 (25,71%)	19 (15,57%)	19 (15,2%)	69 (18,6%)

Примечание: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ФРМ — физическая и реабилитационная медицина.

Note: БТ — biological therapy; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs; FRM — physical and rehabilitation medicine.

Таблица 5

Назначенная терапия у совершеннолетних пациентов

Table 5

Prescribed therapy in adult patients

Назначенная терапия / Prescribed therapy	Пациенты, n (%) / Patients, n (%)					Итого / Total
	от 18 до 45 лет / from 18 to 45 years	от 45 до 60 лет / from 45 to 60 years	от 60 до 75 лет / from 60 to 75 years	от 75 до 90 лет / from 75 to 90 years	старше 90 лет / over 90 years	
Всего пациентов / Total patients	826 (48,44%)	501 (29,38%)	328 (19,24%)	48 (2,82%)	2 (0,12%)	1705 (100%)
НПВП местно / NSAIDs applied topically	219 (26,51%)	101 (20,16%)	69 (21,04%)	16 (33,33%)	1 (50%)	406 (23,81%)
НПВП внутрь / NSAIDs by mouth	372 (45,04%)	267 (53,29%)	181 (55,18%)	23 (47,92%)	1 (50%)	844 (49,5%)
НПВП внутримышечно / NSAIDs intramuscularly	13 (1,57%)	18 (29,38%)	23 (7,01%)	5 (10,42%)	0	59 (3,46%)
Стероиды внутрь / Steroids by mouth	24 (2,9%)	26 (5,19%)	51 (15,55%)	16 (33,33%)	0	117 (6,86%)
Стероиды внутрисуставно / Intra-articular Steroids	24 (2,9%)	29 (5,79%)	28 (8,54%)	4 (8,33%)	0	85 (4,99%)
Гиалуроновая кислота внутрисуставно / Hyaluronic acid intra-articular	25 (3,03%)	32 (6,39%)	29 (8,84%)	3 (6,25%)	1 (50%)	90 (5,28%)
SYSADOA внутримышечно / SYSADOA intramuscularly	58 (7,02%)	110 (21,96%)	107 (32,62%)	17 (35,42%)	0	292 (17,13%)
SYSADOA внутрь / SYSADOA by mouth	291 (35,23%)	257 (51,3%)	175 (53,35%)	25 (52,08%)	1 (50%)	749 (43,93%)
Витамин Д / Vitamin D	45 (5,45%)	38 (7,58%)	64 (19,51%)	16 (33,33%)	0	163 (9,56%)
Препараты кальция / Calcium	28 (3,39%)	25 (4,99%)	52 (15,85%)	15 (31,25%)	0	120 (7,04%)
Магний+витамин В ₆ / Magnesium+Vitamin B ₆	3 (0,36%)	0	2 (0,61%)	0	0	5 (0,29%)
Витамины группы В / B vitamins	10 (1,21%)	11 (2,2%)	6 (1,83%)	0	0	27 (1,58%)
Миорелаксанты / Muscle relaxants	21 (2,54%)	42 (10,38%)	18 (5,49%)	3 (6,25%)	0	84 (4,93%)
Антибиотики / Antibiotics	8 (0,97%)	5 (0,99%)	2 (0,61%)	0	0	15 (0,88%)
Амлодипин / Amlodipine	3 (0,36%)	0	0	0	0	3 (0,18%)
Дипиридамол / Dipyridamole	21 (2,54%)	9 (1,8%)	0	0	0	30 (1,76%)
Пентоксифиллин / Pentoxifylline	17 (2,06%)	8 (1,6%)	0	0	0	25 (1,47%)
Мадекассол / Madekassol	5 (0,61%)	0	0	0	0	5 (0,29%)
Метотрексат / Methotrexate	63 (7,63%)	40 (7,98%)	45 (13,72%)	3 (6,25%)	0	151 (8,86%)
Сульфасалазин / Sulfasalazine	22 (2,66%)	9 (1,8%)	7 (2,13%)	0	0	38 (2,23%)
Гидроксихлорохин / Hydroxychloroquine	25 (3,03%)	21 (4,19%)	10 (3,05%)	3 (6,25%)	0	59 (3,46%)
Лефлуномид / Leflunomide	0	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0	0	2 (0,12%)
Азатиоприн / Azathioprine	1 (0,12%)	1 (0,2%)	0	0	0	2 (0,12%)
Циклофосфамид / Cyclophosphamide	0	1 (0,2%)	0	0	0	1 (0,06%)
Микофенолата мофетил / Mucophenolate mofetil	0	1 (0,2%)	0	0	0	1 (0,06%)

Окончание табл. 5
Ending of the table 5

Назначенная терапия / Prescribed therapy	Пациенты, n (%) / Patients, n (%)					Итого / Total
	от 18 до 45 лет / from 18 to 45 years	от 45 до 60 лет / from 45 to 60 years	от 60 до 75 лет / from 60 to 75 years	от 75 до 90 лет / from 75 to 90 years	старше 90 лет / over 90 years	
Колхицин / Colchicine	23 (2,78%)	28 (5,59%)	10 (3,05%)	1 (2,08%)	0	62 (3,64%)
Аллопуринол / Allopurinol	36 (4,36%)	54 (10,78%)	30 (9,15%)	2 (4,17%)	0	122 (7,16%)
Фебуксостат / Febuxostat	9 (1,09%)	8 (1,6%)	3 (0,91%)	2 (4,17%)	0	22 (1,29%)
Бензбромарон / Benzbromarone	1 (0,12%)	0	0	0	0	1 (0,06%)
Аледроновая кислота / Aledronic Acid	0	1 (0,2%)	6 (1,83%)	6 (12,5%)	0	13 (0,76%)
Деносумаб / Denosumab	0	0	0	1 (2,08%)	0	1 (0,06%)
Упацитиниб / Upadacitinib	1 (0,12%)	0	0	0	0	1 (0,06%)
ГИБП / ВТ	37 (4,48%)	11 (2,2%)	4 (1,22%)	0	0	52 (3,05%)
Методы ФРМ / FRM Methods	226 (27,36%)	171 (34,13%)	85 (25,91%)	17 (35,42%)	1 (50%)	500 (29,33%)
Психотерапия / Psychotherapy	32 (3,87%)	22 (4,39%)	3 (0,91%)	0	0	57 (3,34%)
Антидепрессанты / Antidepressants	2 (0,24%)	3 (0,6%)	2 (0,61%)	0	0	7 (0,41%)
Антиконвульсанты / Anticonvulsants	3 (0,36%)	7 (1,4%)	0	0	0	10 (0,59%)
Анксиолитики / Anxiolytics	3 (0,36%)	1 (0,2%)	1 (0,3%)	0	0	5 (0,29%)
Без терапии / Without therapy	119 (14,41%)	44 (8,78%)	13 (3,96%)	1 (2,08%)	0	177 (10,38%)

Примечание: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты; НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты; ФРМ — физическая и реабилитационная медицина.
Note: BT — biological therapy; NSAIDs — non-steroidal anti-inflammatory drugs; FRM — physical and rehabilitation medicine.

остеоартрит, самое распространенное заболевание суставов, от которого страдает каждый пятый житель планеты Земля [14, 16], а среди детей чаще остальных диагнозов устанавливался синдром гипермобильности суставов — самый частый вариант наследственного нарушения соединительной ткани у детей, в среднем встречающийся у детей с частотой 10–25% [1, 15]. Остеоартрит, ревматоидный артрит, недифференцированный артрит, ревматическая полимиалгия, системная красная волчанка, системная и локализованная склеродермия, болезнь Шегрена, фибромиалгия чаще диагностировались у женщин, тогда как подагра, реактивный артрит и анкилозирующий спондилит, напротив, чаще выявлялись у мужчин, что соответствует распространенности ревматических заболеваний среди различных групп населения [6, 10, 19]. Структура назначенной терапии соответствует структуре установленных диагнозов: среди взрослых пациентов чаще всего назначались лекарствен-

ные препараты, применяемые для лечения остеоартрита, — симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA) и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [8, 17], а у детей — методы физической и реабилитационной медицины (ФРМ), активно применяемые не только при синдроме гипермобильности суставов и других синдромах мышечно-скелетной боли, но и при всех вариантах ювенильного идиопатического артрита (ЮИА) [9, 18], тогда как у взрослых пациентов методы ФРМ назначались недостаточно часто.

Также обращают на себя внимание неоправданно редкие назначения психотерапии и психофармакотерапии во всех возрастных группах пациентов, несмотря на хорошо известные психосоматические аспекты ревматических заболеваний и особенно высокую роль тревоги и депрессии в развитии хронического болевого синдрома при ревматических заболеваниях как у взрослых, так и у детей [4, 12, 13].

ВЫВОДЫ

На амбулаторных приемах врача-ревматолога необходимо более широкое назначение методов ФРМ, психотерапии и психофармакотерапии нуждающимся в них пациентам и более раннее направление в центры антицитокиновой терапии пациентов с недостаточной эффективностью базисной противовоспалительной терапии для своевременного назначения ГИБП, а на глобальном уровне — повышение доступности ревматологической помощи населению.

БЛАГОДАРНОСТИ.

Автор выражает благодарность всему коллективу ООО «Династия» и лично главному врачу Максиму Юрьевичу Васильеву и генеральному директору Галине Юрьевне Поляковой, способствовавшим проведению данного исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Автор прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

Источник финансирования. Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Автор получил письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

The author read and approved the final version before publication.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. The author obtained written consent from patients for the publication of medical data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Педиатр. 2016; 7(2): 5–39. DOI 10.17816/PED725-39.
2. Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Педиатрия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
3. Балашов С.Л., Чайка Ю.Б., Еронина Е.В. и др. Результаты аудита приема врача-ревматолога в условиях оказания первичной медико-санитарной помощи детям с проявлениями суставного синдрома. Вопросы практической педиатрии. 2021; 16(4): 62–7. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-62-67.
4. Борисова А.Б., Лисицына Т.А., Вельтищев Д.Ю. и др. Скрининг тревоги, депрессии и стрессовой напряженности у больных ревматическими и мышечно-скелетными заболеваниями в начале пандемии коронавирусной болезни 2019 (COVID-19). Научно-практическая ревматология. 2021; 59(6): 676–83. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-676-683.
5. Васильева О.С., Кондратьева Т.Н., Агаджанян А.Н. Возрастная периодизация двух жизненных циклов детства и старости. Мир науки. 2017; 5(6): 71.
6. Дзеранова Н.Я., Исаков В.А., Ковалев Ю.Р., Зотов Д.Д. Гломерулонефрит и псориаз: псориагическая нефропатия или случайное сочетание? (краткий обзор литературы и клиническое наблюдение). Университетский терапевтический вестник. 2019; 1(1): 47–58.
7. Костинов М.П., Булгакова В.А., Абаева З.Р. и др. Иммунокоррекция в педиатрии. М.: Медицина для всех; 2001.
8. Лиля А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. Современная ревматология. 2022; 16(2): 99–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106.
9. Мелешкина А.В., Бунин А.В., Геппе Н.А. и др. Физическая реабилитация детей с ювенильными артритом. Вопросы практической педиатрии. 2015; 10(3): 78–82.
10. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Дубинина Т.В. и др. Достижения ревматологии в начале XXI века. Научно-практическая ревматология. 2022; 60(1): 5–20. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-5-20.
11. Орел В.И., Лисовский О.В., Гостимский А.В. и др. Современная подготовка специалистов амбулаторного звена. Проблемы первичной аккредитации и возможные пути их решения. Медицина и организация здравоохранения. 2020; 5(2): 41–50.
12. Сантимов А.В., Часнык В.Г., Гречаный С.В. Психометрическая оценка хронического болевого синдрома при ювенильном идиопатическом артрите. Педиатр. 2019; 10(3): 25–30. DOI: 10.17816/PED10325-30.
13. Сантимов А.В., Часнык В.Г., Гречаный С.В. Уровень тревоги и депрессии у детей и подростков с хроническим болевым синдромом (на примере ювенильного идиопатического артрита). Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019; 4(2): 78–86. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-4-2-78-86.
14. Смирнов А.Б. Лечение дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата

- в условиях хирургического отделения СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 37» с точки зрения доказательной медицины. Медицина и организация здравоохранения. 2018; 3(1): 37–40.
15. Тимофеев Е.В., Земцовский Э.В. Наследственные нарушения соединительной ткани: современное состояние проблемы. Медицина: теория и практика. 2018; 3(3): 34–45.
 16. Филатова Т.А., Шапорова Н.Л., Дудина О.В. и др. Остеоартрит суставов кисти: фокус на возможности инструментальной диагностики. University Therapeutic Journal. 2022; 4(4): 29–40. DOI: 10.56871/3545.2022.52.12.003.
 17. Хорошун М.С., Лазарева А.А. Назначение нестероидных противовоспалительных средств: польза и риски. University Therapeutic Journal. 2022; 4(1): 4–10. DOI: 10.56871/3854.2022.69.43.001.
 18. Шелепина Т.А., Кузьмина Н.Н. Опыт консервативной реабилитации пациентов с ювенильным хроническим артритом. Современная ревматология. 2016; 10(1): 26–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-1-26-30.
 19. Яковлев А.А., Гайдар Е.В., Белозеров К.Е. и др. Наличие увеита как показатель тяжести течения ювенильного идиопатического артрита: результаты ретроспективного когортного исследования. Педиатр; 2023; 14(2): 37–47. DOI: 10.17816/PED14237-47.
-
- ## REFERENCES
1. Abbakumova L.N., Arsent'ev V.G., Gnusaev S.F. i dr. Nasledstvennye i mnogofaktornye narusheniya soedinitel'noy tkani u detey. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya. [Hereditary and multifactorial disorders of connective tissue in children. Diagnostic algorithms. Management tactics]. Rossiyskie rekomendatsii. Pediatr. 2016; 7(2): 5–39. DOI 10.17816/PED725-39. (in Russian).
 2. Avdeeva T.G., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. i dr. Pediatriya: Nacional'noe rukovodstvo [Pediatrics: National Guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2014. (in Russian).
 3. Balashov S.L., Chayka Yu.B., Eronina E.V. i dr. Rezul'taty audita priema vracha-revmatologa v usloviyakh okazaniya pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi detyam s proyavleniyami sustavnogo sindroma. [The results of the audit of the appointment of a rheumatologist in the conditions of primary health care for children with manifestations of articular syndrome]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2021; 16(4): 62–7. DOI: 10.20953/1817-7646-2021-4-62-67. (in Russian).
 4. Borisova A.B., Lisitsyna T.A., Vel'tishchev D.Yu. i dr. Skrining trevogi, depressii i stressovoy napryazhennosti u bol'nykh revmaticheskimi i myshechno-skeletnymi zabolevaniyami v nachale pandemii koronavirusnoy bolezni 2019 (COVID-19). [Screening of anxiety, depression and stress tension in patients with rheumatic and musculoskeletal diseases at the beginning of the coronavirus disease pandemic 2019 (COVID-19)]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2021; 59(6): 676–83. DOI: 10.47360/1995-4484-2021-676-683. (in Russian).
 5. Vasil'eva O.S., Kondrat'eva T.N., Agadzhanyan A.N. Vozrastnaya periodizatsiya dvukh zhiznennykh tsiklov detstva i starosti. [Age periodization of two life cycles of childhood and old age]. Mir nauki. 2017; 5(6): 71. (in Russian).
 6. Dzeranova N.Ya., Isakov V.A., Kovalev Yu.R., Zotov D.D. Glomerulonefrit i psoriaz: psoriaticheskaya nefropatiya ili sluchajnoe sochetanie? (kratkij obzor literatury i klinicheskoe nablyudenie). [Glomerulonephritis and psoriasis: psoriatic nephropathy or a random combination? (a brief review of the literature and clinical observation)]. Universitetskij terapevticheskij vestnik. 2019; 1(1): 47–58. (in Russian).
 7. Kostinov M.P., Bulgakova V.A., Abaeva Z.R. i dr. Immunokorrekcija v pediatrii. [Immunocorrection in pediatrics]. Moskva: Medicina dlya vsekh Publ.; 2001. (in Russian).
 8. Lila A.M., Taskina E.A., Alekseeva L.I. Simptomaticheskie preparaty zamedlennogo deystviya (SYSADOA): novye vozmozhnosti primeneniya. [Symptomatic delayed-action drugs (SYSADOA): new application possibilities]. Sovremennaya revmatologiya. 2022; 16(2): 99–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2022-2-99-106. (in Russian).
 9. Meleshkina A.V., Bunin A.V., Geppe N.A. i dr. Fizicheskaya reabilitatsiya detey s yuvenil'nymi artritami. [Physical rehabilitation of children with juvenile arthritis]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2015; 10(3): 78–82. (in Russian).
 10. Nasonov E.L., Lila A.M., Dubinina T.V. i dr. Dostizheniya revmatologii v nachale XXI veka. [Achievements of rheumatology at the beginning of the XXI century]. Nauchno-prakticheskaya revmatologiya. 2022; 60(1): 5–20. DOI: 10.47360/1995-4484-2022-5-20. (in Russian).
 11. Orel V.I., Lisovskiy O.V., Gostimskiy A.V. i dr. Sovremennaya podgotovka spetsialistov ambulatornogo zvena. Problemy pervichnoy akkreditatsii i vozmozhnye puti ikh resheniya. [Modern training of outpatient specialists. Problems of primary accreditation and possible solutions]. Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya. 2020; 5(2): 41–50. (in Russian).
 12. Santimov A.V., Chasnyk V.G., Grechanyy S.V. Psihometricheskaya otsenka khronicheskogo bolevoogo sindroma pri yuvenil'nom idiopaticheskom artrite. [Psychometric assessment of chronic pain syndrome in juvenile idiopathic arthritis]. Pediatr. 2019; 10(3): 25–30. DOI: 10.17816/PED10325-30. (in Russian).

13. Santimov A.V., Chasnyk V.G., Grechanyy S.V. Uroven' trevogi i depressii u detey i podrostkov s khronicheskim bolevym sindromom (na primere yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita). [The level of anxiety and depression in children and adolescents with chronic pain syndrome (on the example of juvenile idiopathic arthritis)]. *Obozrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019; 4(2): 78–86. DOI: 10.31363/2313-7053-2019-4-2-78-86. (in Russian).
14. Smirnov A.B. Lechenie degenerativno-distroficheskikh zabolevaniy oporno-dvigatel'nogo apparata v usloviyakh khirurgicheskogo otdeleniya SPB GBUZ "Gorodskaya poliklinika № 37" s tochki zreniya dokazatel'noy meditsiny. [Treatment of degenerative-dystrophic diseases of the musculoskeletal system in the conditions of the surgical department of the St. Petersburg State Medical Institution "City Polyclinic No. 37" from the point of view of evidence-based medicine]. *Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2018; 3(1): 37–40. (in Russian).
15. Timofeev E.V., Zemtovskiy E.V. Nasledstvennye narusheniya soedinitel'noy tkani: sovremennoe sostoyanie problemy. [Hereditary disorders of connective tissue: the current state of the problem]. *Meditsina: teoriya i praktika*. 2018; 3(3): 34–45. (in Russian).
16. Filatova T.A., Shaporova N.L., Dudina O.V. i dr. Osteoartrit sustavov kisti: fokus na vozmozhnosti instrumental'noy diagnostiki. [Osteoarthritis of the joints of the hand: focus on the possibility of instrumental diagnosis]. *University Therapeutic Journal*. 2022; 4(4): 29–40. DOI: 10.56871/3545.2022.52.12.003. (in Russian).
17. Khoroshun M.S., Lazareva A.A. Naznacheniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh sredstv: pol'za i riski. [The purpose of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: benefits and risks]. *University Therapeutic Journal*. 2022; 4(1): 4–10. DOI: 10.56871/3854.2022.69.43.001. (in Russian).
18. Shelepina T.A., Kuz'mina N.N. Opyt konservativnoy reabilitatsii patsientov s yuvenil'nykh khronicheskimi artritami. [Experience of conservative rehabilitation of patients with juvenile chronic arthritis]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016; 10(1): 26–30. DOI: 10.14412/1996-7012-2016-1-26-30. (in Russian).
19. Yakovlev A.A., Gajdar E.V., Belozarov K.E. i dr. Nalichie uveita kak pokazatel' tyazhesti techeniya yuvenil'nogo idiopaticeskogo artrita: rezul'taty retrospektivnogo kogortnogo issledovaniya. [The presence of uveitis as an indicator severity of juvenile idiopathic arthritis: results of a retrospective cohort study]. *Pediatr*; 2023; 14(2): 37–47. DOI: 10.17816/PED14237-47 (in Russian).

DOI: 10.56871/UTJ.2024.50.78.013

УДК 616.12-008.331.1-053.88-085+331.107.262+351.83.072.6

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНЫМ ОФИСНЫМ КОНТРОЛЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

© Антон Владимирович Барсуков^{1, 2}, Мария Владимировна Ясеновец², Екатерина Викторовна Борисова^{1, 3}, Дмитрий Сергеевич Мальцев², Мария Андреевна Бурнашева², Алексей Николаевич Куликов², Степан Григорьевич Григорьев²

¹ Акционерное общество «КардиоКлиника». 196105, г. Санкт-Петербург, ул. Кузнецовская, 25

² Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова. 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

³ Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контактная информация: Антон Владимирович Барсуков — заместитель главного врача АО «КардиоКлиника». E-mail: avbarsukov@yandex.ru ORCID ID: 0000-0002-1943-9545 SPIN: 1516-0095

Для цитирования: Барсуков А.В., Ясеновец М.В., Борисова Е.В., Мальцев Д.С., Бурнашева М.А., Куликов А.Н., Григорьев С.Г. Характеристика состояния органов-мишеней у пациентов с удовлетворительным офисным контролем артериальной гипертензии // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 139–152. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.50.78.013>

Поступила: 26.10.2023

Одобрена: 28.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Введение. Артериальная гипертензия (АГ) наблюдается приблизительно у 1,3 млрд человек, живущих в современном мире. Поиск ранних маркеров поражения органов-мишеней при АГ продолжает оставаться актуальным. **Цель работы.** Оценить показатели структурно-функционального состояния сетчатки, левых отделов сердца и почек у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), имеющих удовлетворительный контроль заболевания по данным офисного измерения артериального давления (АД) на фоне комбинированной антигипертензивной терапии (АГТ). **Материалы и методы.** Обследовали 87 пациентов (65 мужчин и 22 женщины, средний возраст $50,5 \pm 4,87$ года) с гипертонической болезнью (ГБ) I или II стадии с офисным уровнем АД $< 140/90$ мм рт.ст. на фоне применения двойной комбинированной АГТ (основная группа) и 71 нормотензивного испытуемого без наличия в анамнезе АГ (46 мужчин и 25 женщин, средний возраст $49,9 \pm 4,92$ года) (группа контроля). Провели лабораторно-инструментальный скрининг состояния органов-мишеней (почек, сердца, глазного дна), привели сравнительную характеристику изученных показателей у лиц основной и контрольной групп с учетом гендерной принадлежности. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью модулей Basic Statistics / Tables (базовые статистики и таблицы) и ANOVA (дисперсионный анализ) пакета программ по статистической обработке данных STATISTICA 10. **Результаты.** Пациенты с ГБ относительно нормотензивных лиц в пределах референсного диапазона значений имели более высокие величины суточной альбуминурии ($p=0,01$), альбумин-креатининового соотношения (АКС) ($p=0,09$), индекса Соколова–Лайона ($p<0,001$), амплитуды зубца R в отведении aVL ($p=0,03$), Корнельского вольтажного произведения ($p<0,001$), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ($p<0,001$). Мужчины и женщины с ГБ относительно мужчин и женщин с нормотензией имели большие значения: АКС ($p=0,04$ и $p=0,05$ соответственно), индекса Соколова–Лайона ($p=0,001$ и $p=0,006$ соответственно), ИММЛЖ ($г/м^2$) ($p<0,001$ и $p=0,005$ соответственно), фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) ($p=0,08$ и $p=0,10$ соответственно). **Заключение.** Значения АКС, суточной альбуминурии, ИММЛЖ, площади ФАЗ у пациентов среднего возраста с ГБ, имеющих на фоне лечения офисный уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст., находятся в референсном диапазоне значений, но существенно превышают аналогичные показатели у лиц-ровесников без наличия в анамнезе АГ независимо от гендерной принадлежности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия; офисный контроль; средний возраст; пол; антигипертензивная терапия; орган-мишень.

CHARACTERISTICS OF TARGET ORGAN CONDITION IN PATIENTS WITH SATISFACTORY OFFICE CONTROL OF ARTERIAL HYPERTENSION

© Anton V. Barsukov^{1, 2}, Maria V. Yasenovets², Ekaterina V. Borisova^{1, 3}, Dmitry S. Maltsev², Maria A. Burnasheva², Alexey N. Kulikov², Stepan G. Grigoriev²

¹ LLC “KardioKlinika”. Kuznetsovskaya str., 25, Saint Petersburg, Russian Federation, 196105

² Military Medical Academy named after S.M. Kirov. Academician Lebedev str., 6, Saint Petersburg, Russian Federation, 194044

³ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. Kirochnaya str., 41, Saint Petersburg, Russian Federation, 191015

Contact information: Anton V. Barsukov — Deputy Chief Physician of KardioKlinika. E-mail: avbarsukov@yandex.ru
ORCID ID: 0000-0002-1943-9545 SPIN: 1516-0095

For citation: Barsukov AV, Yasenovets MV, Borisova EV, Maltsev DS, Burnasheva MA, Kulikov AN, Grigoriev SG. Characteristics of target organ condition in patients with satisfactory office control of arterial hypertension. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):139-152. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.50.78.013>

Received: 26.10.2023

Revised: 28.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. Introduction. Arterial hypertension (AH) is observed in approximately 1.3 billion people living in the modern world. The search for early markers of target organ damage in hypertension continues to be relevant. **Purpose of the study.** To evaluate the indicators of the structural and functional state of the retina, left heart and kidneys in patients with arterial hypertension (AH) who have satisfactory disease control according to office blood pressure (BP) measurements against the background of combination antihypertensive therapy (AHT). **Methods and design.** We examined 87 patients (65 males and 22 females, mean age 50.5 ± 4.87 years) with stage I or II hypertension with office blood pressure (BP) $< 140/90$ mmHg against the background of the use of double combined AHT (main group) and 71 subjects without a history of AH (46 males and 25 females, average age 49.9 ± 4.92 years) (control group). We carried out laboratory and instrumental screening of the condition of target organs (kidneys, heart, eye fundus), and provided a comparative description of the studied indicators in individuals of the study and control groups, taking into account gender. Statistical data processing was carried out using the Basic Statistics / Tables (basic statistics and tables) and ANOVA (analysis of variance) modules of the statistical data processing software package STATISTICA 10. **Results.** Patients with AH compared to normotensive individuals within the reference range of values had higher values of 24-h albuminuria ($p=0.01$), albumin-creatinine ratio (ACR) ($p=0.09$), Sokolov–Lyon index ($p<0.001$), amplitude of the R wave in lead aVL ($p=0.03$), Cornell voltage product ($p<0.001$), left ventricular myocardial mass index (LVMI) ($p<0.001$). Males and females with hypertension compared to males and females with normotension had higher values: ACR ($p=0.04$ and $p=0.05$, respectively), Sokolov-Lyon index ($p=0.001$ and $p=0.006$, respectively), LVMI (g/m^2) ($p<0.001$ and $p=0.005$, respectively), foveal avascular zone (FAZ) ($p=0.08$ and $p=0.10$, respectively). **Conclusions.** Values of ACR, 24-h albuminuria, LVMI, FAZ area in middle-aged patients with an office BP level of $< 140/90$ mm Hg during treatment correspond to the reference range of values, but significantly exceed similar indicators in peers without a history of hypertension, regardless of gender.

KEY WORDS: arterial hypertension; office control; middle age; gender; antihypertensive therapy; target organ.

ВВЕДЕНИЕ

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) — ключевой фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). АГ наблюдается

приблизительно у 1,3 млрд человек, живущих в современном мире [23]. Ежегодно гипертоническая болезнь (ГБ) ответственна за 8,5 млн летальных исходов, обусловленных инсультом, ишемической болезнью сердца и другими

ССЗ, почечной недостаточностью [23]. Поиск ранних маркеров поражения органов-мишеней при АГ продолжает оставаться актуальным [15, 21]. Применение современных научно обоснованных и проверенных практикой методов визуализации сердца, сосудов, головного мозга, глазного дна, лабораторной оценки функционального состояния почек позволяет своевременно выявлять доклиническое поражение таргетных органов, улучшить стратификацию кардиоваскулярного риска и реализовать комплекс мер первичной профилактики ССЗ [2, 5, 7, 18]. Симультанность поражения органов-мишеней при АГ очевидна [1]. В последние десятилетия значительно расширился пул пациентов, охваченных антигипертензивной терапией, возросла доля лиц с контролируемым течением ГБ. Вместе с тем остается также неясным, является ли замедление прогрессирования или регресс изменений сетчатки, почек, миокарда и крупных сосудов на фоне эффективного антигипертензивного лечения полным и одновременным в нескольких органах-мишенях.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить показатели структурно-функционального состояния сетчатки глаз, левых отделов сердца и почек у пациентов с АГ, имеющих удовлетворительный контроль заболевания по данным офисного измерения АД на фоне комбинированной антигипертензивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для участия в исследовании нами были отобраны 158 лиц в возрасте от 46 до 54 лет, разделенных на две группы (основную и контрольную). Основную группу составили 87 пациентов (65 мужчин и 22 женщины, средний возраст $50,5 \pm 4,87$ года) с диагностированной ГБ I или II стадии и имевших удовлетворительный контроль АГ (офисный уровень АД $< 140/90$ мм рт.ст.) на фоне применения двойной комбинированной антигипертензивной терапии. Стадию заболевания, степень АГ и эффективность контроля гипертензии устанавливали согласно Рекомендациям экспертов Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Российского кардиологического общества [4, 6]. В качестве контрольной группы нами был отобран 71 нормотензивный испытуемый без наличия в анамнезе АГ (46 мужчин и

25 женщин, средний возраст $49,9 \pm 4,92$ года) без субклинического и симптомного поражения сердечно-сосудистой системы и другой клинически значимой патологии внутренних органов и обмена веществ. Всеми участниками научного исследования добровольно было подписано информированное согласие.

В таблице 1 приведена общая характеристика участников исследования. Как следует из этой таблицы, испытуемые основной и контрольной групп не различались по возрасту ($p > 0,05$), индексу массы тела ($p > 0,05$). По сравнению с нормотензивными участниками лица с ГБ характеризовались значительно более высокими офисными уровнями систолического (САД) ($p < 0,001$) и диастолического (ДАД) ($p < 0,001$) артериального давления, частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($p = 0,01$). Пациенты с ГБ (несмотря на удовлетворительный контроль по данным офисного метода измерения АД) обладали достоверно большими значениями САД и ДАД в дневные и ночные часы ($p < 0,001$ для каждого показателя), полученными при амбулаторном суточном мониторингировании АД (СМАД). Статус курения наблюдался несколько чаще среди субъектов с АГ, чем среди нормотензивных лиц (35 и 26% соответственно). Пациенты с АГ и лица контрольной группы не различались по уровню таких показателей, как общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой, низкой, очень низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП соответственно), триглицериды, глюкоза плазмы натощак ($p > 0,05$ для каждого показателя). Расчетный 10-летний риск фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых заболеваний (шкала SCORE2) оказался высоким в общей выборке обследованных лиц, но имел достоверные различия между субъектами с ГБ и без таковой ($p < 0,001$).

Все пациенты, включенные в основную группу, исходно и в период исследования регулярно принимали антигипертензивные средства в варианте свободных или фиксированных двойных комбинаций: 51% ($n = 44$) — ингибитор ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) + тиазидный (тиазидоподобный) диуретик (Д); 16% ($n = 14$) — ингибитор АПФ + дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов (БКК); 18% ($n = 16$) — блокатор ангиотензиновых рецепторов (БРА) + Д; 15% ($n = 13$) — БРА + БКК. Наряду с этим в интересах первичной кардиоваскулярной профилактики 12% пациентов с АГ регулярно принимали статины и 9% — ацетилсалициловую кислоту. Нормотензивные участ-

Таблица 1

Характеристика отдельных исходных показателей у участников исследования (М±s.d.)

Table 1

Characteristics of individual baseline indicators among study participants (M±s.d.)

Показатели / Indicators	Лица с ГБ / Persons with AH (n=87)	Нормотензивные лица / Normotensive persons (n=61)	Значение p / p value
Возраст, лет / Age, year	50,4±4,9	49,9±4,9	0,479
Доля мужчин / Proportion of men, %	75	75	0,995
ИМТ, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	28,5±4,0	27,6±4,3	0,061
Офисное САД, мм рт. ст. / Office systolic BP, mm Hg	134±12,3	122±11,3	<0,001
Офисное ДАД, мм рт. ст. / Office diastolic BP, mm Hg	84±14,5	75±10,8	<0,001
Среднедневное САД, мм рт. ст. / Average daily systolic BP, mm Hg	142,1±16,0	126,3±8,95	<0,001
Среднедневное ДАД, мм рт. ст. / Average daily diastolic BP, mm Hg	89,3±10,3	80,4±6,61	<0,001
Средноночное САД, мм рт. ст. / Average nighttime systolic BP, mm Hg	124,0±16,8	110,0±8,87	<0,001
Средноночное ДАД, мм рт. ст. / Average nighttime diastolic BP, mm Hg	75,8±11,6	69,9±7,71	<0,001
Офисная ЧСС, в 1 мин / Office Heart rate, in 1 min	74,7±8,7	70,4±9,1	0,010
Статус курения, % лиц / Smoking status, % of persons	35%	26%	0,104
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	5,49±1,02	5,62±1,22	0,122
ХС ЛПВП, ммоль/л / HDL Cholesterol, mmol/l	1,29±0,56	1,36±0,66	0,288
ХС ЛПНП, ммоль/л / LDL Cholesterol, mmol/l	3,08±1,21	3,28±0,99	0,760
ХС ЛПОНП, ммоль/л / VLDL Cholesterol, mmol/l	0,88±0,67	0,69±0,55	0,101
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,79±1,11	1,45±0,86	0,090
Глюкоза плазмы, ммоль/л / Plasma glucose, mmol/l	5,52±0,99	5,48±1,01	0,568
Риск по шкале SCORE2, балл / Risk on the SCORE 2 scale, point	13,25±4,58	10,39±2,08	<0,001

Примечание: межгрупповые различия значений ХС ЛПОНП (ммоль/л), триглицеридов (ммоль/л), риска по шкале SCORE2 оценены непараметрическими методами.
Note: intergroup differences in the values of VLDL cholesterol (mmol/l), triglycerides (mmol/l), and risk on the SCORE2 scale were assessed using nonparametric methods.

ники исследования не получали какой-либо кардиоваскулярной терапии.
У включенных в исследование лиц основной группы и испытуемых группы контроля проводили следующие лабораторно-инструментальные исследования: биохимический анализ крови (общий холестерин, триглицериды, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП,

глюкоза, калий, креатинин, цистатин С); расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) мл/мин/1,73 м²) по креатинину и цистатину С по формуле СКD-EPI [12]; общеклинический анализ мочи, суточная альбуминурия, альбумин-креатининовое соотношение (АКС) в разовой утренней порции мочи; амбулаторное СМАД; электрокардиография (ЭКГ) с оцен-

кой количественных показателей гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ); эхокардиография с оценкой показателей структуры левых отделов сердца, состояния систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) [15]; лазерная офтальмоскопия с расчетом по модифицированной формуле Парра–Хаббарда–Кнудтсона [10] центрального артериального и венозного эквивалентов сетчатки (соответственно ЦАЭС, мкм и ЦВЭС, мкм), артериовенозного соотношения по формуле ЦАЭС/ЦВЭС; неинвазивная оптическая когерентная томографическая ангиография (ОКТА) на уровне поверхностного капиллярного сплетения сетчатки каждого глаза в интересах измерения площади фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ, мм²) и субфовеальной толщины хориоидеи (СТХ, мкм) [11, 13]. ОКТА проводили на томографе RTVue-XR (Optovue, США). Площадь ФАЗ оценивали с помощью протокола Angio Retina 6-mm, для анализа использовали значение автоматического измерения ФАЗ. СТХ измеряли вручную на кросс-секционных сканах протокола Cross-line, центрированного в фовеа.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также модулей Basic Statistics / Tables (базовые статистики и таблицы) и ANOVA (дисперсионный анализ) пакета программ по статистической обработке данных STATISTICA 10. Оценку зна-

чимости различия средних значений и частоты проявления признаков в основной и контрольной группах обследованных лиц проводили с помощью параметрического метода оценки гипотез критерия t Стьюдента и непараметрических критериев χ^2 Пирсона и ρ Спирмена (U-тест Манна–Уитни) (при наличии или отсутствии закона нормального распределения соответственно) [8]. В таблицах данные представили как среднее значение±стандартное отклонение ($M\pm s.d.$). Оценку степени влияния качественных факторов, отградуированных на трех и более уровнях, на количественный признак-отклик проводили с помощью однофакторного и многофакторного дисперсионного анализа, при этом результат решения представили в графическом виде с указанием 95% доверительных интервалов и оценки значимости различия этих средних значений параметра для различных уровней факторов по критерию LSD [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая межгрупповая сравнительная оценка данных среди пациентов с ГБ и лиц с нормотензией продемонстрировала следующие результаты.

Показатели, характеризующие состояние почек у участников исследования, приведены в таблице 2. Из таблицы следует, что сывороточный уровень креатинина, цистатина С, а также расчетная СКФ по двум формулам СКД-EPI

Таблица 2

Показатели функционального состояния почек ($M\pm s.d.$)

Table 2

Indicators of the functional state of the kidneys ($M\pm s.d.$)

Показатели / Indicators	Пациенты с ГБ / Patients with AH (n=87)	Лица с нормотензией / Normotensive persons (n=71)	Значение p / p value
Креатинин сыворотки, мкмоль/л / Serum creatinine, mmol/l	90,9±13,7	92,4±15,1	0,532
Цистатин С, мг/л / Cystatin C, mg/l	0,98±0,23	0,94±0,12	0,630
Расчетная СКФ (по креатинину), мл/мин / Calculated GFR (creatinine), ml/min	81,7±12,8	76,1±12,1	0,07
Расчетная СКФ (по креатинину и цистатину С), мл/мин / Calculated GFR (creatinine and cystatin C), ml/min	82,5±20,8	87,7±16,1	0,501
Альбумин-креатининовое соотношение, мг/г / Albumin-creatinine ratio, mg/g	3,76±1,39	2,48±1,52	0,09
Суточная альбуминурия, мг / Daily albuminuria, mg	15,37±20,1	6,45±5,75	0,01

Примечание: межгрупповые различия значений АКС (мг/г), суточной альбуминурии (мг) оценены непараметрическими методами (U-тест Манна–Уитни).

Note: intergroup differences in the values of albumin-creatinin ratio (mg/g), daily albuminuria (mg) were assessed by nonparametric methods (Mann–Whitney U Test).

Таблица 3

Электрокардиографические маркеры гипертрофии левого желудочка (M±s.d.)

Table 3

Electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy (M±s.d.)

Показатели / Indicators	Пациенты с ГБ / Patients with AH (n=87)	Нормотензивные лица / Normotensive persons (n=71)	Значение p / p value
Индекс Соколова–Лайона, мм / Sokolov–Lyon index, mm	23,5±6,02	19,4±5,32	<0,001
Амплитуда зубца R в отведении aVL, мм / Amplitude of the R wave in lead aVL, mm	5,28±2,90	4,14±2,63	0,03
Корнельское произведение, мм*мс / Cornell product, mm*ms	1375±523	1069±439	<0,001

Таблица 4

Показатели эхокардиографии (M±s.d.)

Table 4

Echocardiography parameters (M±s.d.)

Показатели / Indicators	Пациенты с ГБ / Patients with AH (n=87)	Лица с нормотензией / Normotensive persons (n=71)	Значение p / p value
ММЛЖ / ППТ, г/м² / LVMI/ body surface area, g/m²	105±24,7	86,5±19,2	<0,001
ММЛЖ / рост ^{2,7} , г/м ^{2,7} / LVMI/ height ^{2,7} , g/m ^{2,7}	48,2±13,8	39,6±9,71	<0,001
КДР ЛЖ / рост, см/м / LV at end-systole/ height, cm/m	2,82±0,38	2,84±0,31	0,680
ОТС, ед / Relative wall thickness, un	0,435±0,10	0,370±0,07	<0,001
Объем ЛП / ППТ, мл/м² / LA volume / body surface area, ml/m²	26,8±8,7	24,9±9,8	0,088
Объем ЛП / рост 2, мл/м² / LA volume / height 2, ml/m²	17,3±6,58	15,9±6,90	0,192
ФВ (по Симпсону), % / LV Ejection Fraction, %	67,0±8,29	69,8±9,83	0,066
Е/А, ед / E/A, un	1,11±0,34	1,24±0,40	0,030
Е/е', ед / E/e', un	5,44±1,52	5,77±1,53	0,174
е', м/с / e', m/s	0,127±0,06	0,129±0,03	0,355

Примечание: межгрупповые различия значений е' (м/с) оценены непараметрическими методами (U-тест Манна–Уитни).
Note: intergroup differences in e' values (m/s) were assessed using nonparametric methods (Mann–Whitney U Test).

(с применением креатинина и применением креатинина и цистатина C) не имели значимых различий у гипертензивных и нормотензивных испытуемых ($p > 0,05$ для каждого показателя). Тест на суточную альбуминурию показал значимость различий между обследованными с ГБ и нормотензией ($p = 0,01$), однако более точный параметр (АКС в разовой порции мочи) не продемонстрировал достоверных различий между основной и контрольной группами ($p > 0,05$).

Сравнительная характеристика количественных ЭКГ-показателей ГЛЖ приведена в таблице 3. Участники исследования основной

и контрольной групп обладали нормальными величинами индекса Соколова–Лайона, амплитуды зубца R в отведении aVL, Корнельского вольтажного произведения. Каждый из указанных показателей у субъектов с ГБ значительно превышал таковой у нормотензивных лиц ($p < 0,001$; $p = 0,03$; $p < 0,001$ соответственно).

Основные ультразвуковые кардиальные показатели отражены в таблице 4. Как следует из таблицы 4, пациенты с ГБ по сравнению с лицами группы контроля имели достоверно большие величины массы миокарда ЛЖ, индексированной как по площади поверхности тела (ППТ) (ИММЛЖ, г/м²), так и по росту,

возведенному в степень 2,7 (ИММЛЖ, г/м^{2,7}) ($p < 0,001$ для каждого показателя). Индексированные по росту значения конечного диастолического размера ЛЖ (КДР ЛЖ) у испытуемых основной и контрольной групп оказались сопоставимыми ($p > 0,05$ для каждого показателя). Относительная толщина стенки (ОТС) ЛЖ у пациентов с ГБ достоверно превышала таковую у нормотензивных субъектов ($p < 0,001$). Объем левого предсердия (ЛП), индексированный как по ППТ, так и по росту, возведенному в квадрат, несущественно преобладал у лиц с ГБ относительно испытуемых с нормотензией ($p > 0,05$ для каждого показателя). Систолическая и диастолическая функции ЛЖ у обследованных лиц соответствовали норме. Фракция выброса (ФВ), показатели диастолической функции ЛЖ (E/e' , e') в нашей выборке пациентов с ГБ и нормотензивных лиц существенно не различались ($p > 0,05$ для каждого показателя). Расчетный показатель трансмитрального кровотока E/A , характеризующий состояние диастолической функции ЛЖ, у здоровых лиц по определению оказался выше такового у пациентов с ГБ ($p = 0,03$), при этом находился в нормальном диапазоне как у первых, так и у вторых.

В таблице 5 приведена сравнительная характеристика ретинальных показателей у обследованных лиц. Как следует из таблицы 5, пациенты-гипертоники (согласно дизайну нашего проекта, имевшие удовлетворительный контроль АД) по сравнению со здоровыми лицами не

демонстрировали достоверных различий в значениях площади ФАЗ (оценено по U-тесту Манна–Уитни), СТХ ($p > 0,05$ для каждого показателя). Показатели ЦАЭС и ЦВЭС оказались сопоставимыми у обследованных нами лиц с ГБ и нормотензивных субъектов ($p > 0,05$ для каждого показателя). Расчетный показатель, артериовенозное соотношение у испытуемых основной и контрольной групп также не различались ($p > 0,05$).

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСТОЯНИЯ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ СРЕДИ УЧАСТНИКОВ ИССЛЕДОВАНИЯ С УЧЕТОМ ГЕНДЕРНОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ

Мужчины с ГБ и мужчины с нормотензией не различались по уровню креатинина, цистатина С в крови, расчетной СКФ ($p > 0,05$ для каждого показателя). АКС и суточная альбуминурия (находясь в референсном диапазоне значений) у обследованных мужчин с ГБ достоверно превышали значения аналогичных показателей у мужчин с нормотензией ($p = 0,01$; $p = 0,021$ соответственно) (U-тест Манна–Уитни). Содержание креатинина, цистатина С в крови, расчетная СКФ оказались сопоставимы у женщин с ГБ и женщин с нормотензией ($p > 0,05$ для каждого показателя), АКС и суточная альбуминурия у обследованных женщин с ГБ превышали аналогичные показатели у женщин с нормотензией ($p = 0,05$; $p = 0,07$ соответственно) (U-тест

Таблица 5

Показатели состояния сетчатки ($M \pm s.d.$)

Table 5

Retinal condition indicators ($M \pm s.d.$)

Показатели / Indicators	Пациенты с ГБ / Patients with AH (n=87)	Лица с нормотензией / Normotensive persons (n=71)	Значение p / p value
Площадь ФАЗ, мм ² / Areas of the foveal avascular zone, mm ²	0,298±0,12	0,277±0,08	0,212
СТХ, мкм / Subfoveal thickness of the choroid, mkm	318±93,3	304±88,8	0,361
ЦАЭС, мкм / Central arterial equivalents of the retina, mkm	139±18,4	141±13,5	0,400
ЦВЭС, мкм / Central venous equivalents of the retina, mkm	214±29,7	220±21,9	0,240
Артериовенозное соотношение, ед / Arteriovenous ratio, un	0,657±0,08	0,646±0,09	0,419

Примечание: межгрупповые различия величин показателя ФАЗ (мм²) оценены непараметрическими методами (U-тест Манна–Уитни).

Note: intergroup differences in the values of the foveal avascular zone area (mm²) were assessed by nonparametric methods (Mann–Whitney U Test).

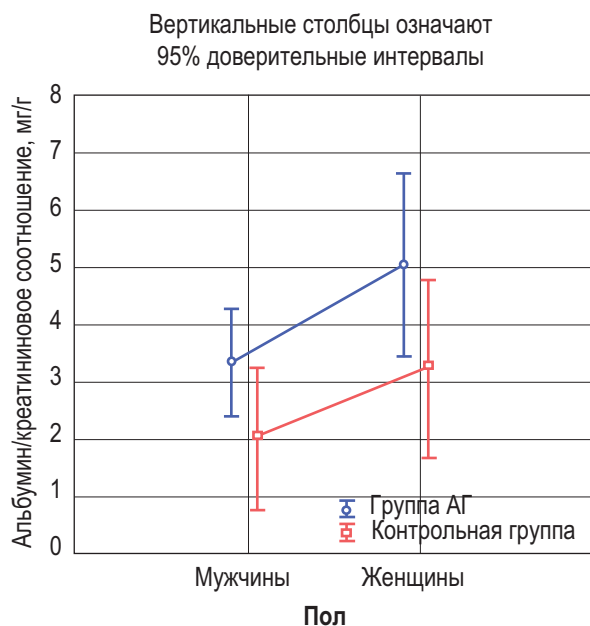


Рис. 1. Альбумин-креатининовое соотношение у мужчин и женщин с артериальной гипертензией и нормотонзией (дисперсионный анализ). **Примечание:** различия между значениями показателя у мужчин с нормотонзией и мужчин с ГБ статистически достоверны ($p=0,04$); различия между значениями показателя у женщин с нормотонзией и женщин с ГБ статистически достоверны ($p=0,05$); различия между значениями показателя у женщин с ГБ и мужчин с нормотонзией статистически достоверны ($p=0,004$)

Fig. 1. Albumin-creatinine ratio in males and females with arterial hypertension and normotension (analysis of variance). **Note:** the differences between the values of the indicator in males with normotension and males with hypertension are statistically significant ($p=0.04$); the differences between the values of the indicator in females with normotension and females with hypertension are statistically significant ($p=0.05$); the differences between the values of the indicator in females with hypertension and males with normotension are statistically significant ($p=0.004$)

Манна–Уитни). Суточная альбуминурия у гипертензивных мужчин и гипертензивных женщин соответствовала категории «высокой нормальной», а у нормотензивных лиц обоих полов — «физиологической». Мужчины с ГБ имели значимо более высокий уровень креатинина крови ($p<0,001$) и сопоставимую расчетную СКФ по креатинину и цистатину С ($p>0,05$ для каждого показателя) по сравнению с женщинами с ГБ. Суточная альбуминурия и АКС (U-тест Манна–Уитни) у гипертензивных мужчин и женщин достоверно не различались ($p>0,05$ для каждого показателя).

Межгрупповые различия величины АКС нами также были исследованы с применением дисперсионного анализа. На рисунке 1 отражены значения АКС у обследованных лиц, стратифицированных по признаку половой принадлежности и значений АД. Как следует из рисунка, мужчины с нормотонзией имели достоверно меньшие значения АКС относительно мужчин с ГБ ($p=0,04$); женщины с нормотонзией имели достоверно меньшие значения АКС относительно женщин с ГБ ($p=0,05$); мужчины с ГБ имели недостоверно меньшие значения АКС относительно женщин с ГБ ($p>0,05$), мужчины с нормотонзией имели недостоверно меньшие значения АКС относительно женщин с нормотонзией ($p>0,05$), мужчины с нормотонзией характеризовались достоверно меньшими

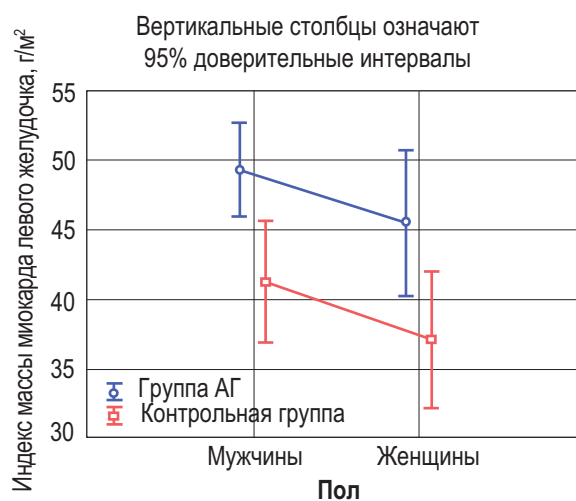


Рис. 2. Индекс массы миокарда левого желудочка у мужчин и женщин с артериальной гипертензией и нормотонзией (дисперсионный анализ). **Примечание:** различия между значениями показателя у мужчин с ГБ и мужчин с нормотонзией статистически достоверны ($p=0,005$); различия между значениями показателя у женщин с нормотонзией и женщин с ГБ статистически достоверны ($p=0,02$); различия между значениями показателя у нормотензивных женщин и мужчин с ГБ статистически достоверны ($p=0,0001$)

Fig. 2. Left ventricular myocardial mass index in males and females with arterial hypertension and normotension (analysis of variance). **Note:** the differences between the values of the indicator in males with hypertension and males with normotension are statistically significant ($p=0.005$); the differences between the values of the indicator in females with normotension and females with hypertension are statistically significant ($p=0.02$); the differences between the values of the indicator in normotensive females and males with hypertension are statistically significant ($p=0.0001$)

значениями АКС относительно женщин с ГБ ($p=0,004$).

Сравнительная оценка количественных ЭКГ-показателей ГЛЖ показала, что мужчины-гипертоники характеризовались большими значениями индекса Соколова–Лайона, RaVL, Корнельского вольтажного произведения ($p=0,01$; $p=0,030$; $p=0,003$ соответственно) по сравнению с мужчинами с нормотонзией. Женщины с ГБ имели более высокие величины индекса Соколова–Лайона, RaVL, Корнельского вольтажного произведения ($p=0,006$; $p=0,05$; $p=0,072$ соответственно) относительно нормотонзивных женщин. Мужчины и женщины с ГБ характеризовались недостоверными различиями величин индекса Соколова–Лайона ($p=0,635$), значительными различиями RaVL ($p=0,05$), Корнельского вольтажного произведения ($p=0,008$).

При оценке сонографических кардиальных показателей оказалось, что у мужчин с ГБ по сравнению с мужчинами-нормотониками, по определению, наблюдались более высокие значения ИММЛЖ (г/м^2) ($p<0,001$), ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$) ($p=0,007$), ОТС (ед) ($p<0,001$). Значения других оцененных показателей (объем ЛП, индексированный по ППТ и по росту, возведенному в квадрат, КДР ЛЖ/рост, ФВ ЛЖ, показатели диастолической функции ЛЖ (E/A , E/e' , e')) достоверно не различались между мужчинами с ГБ и без таковой ($p>0,05$ для каждого показателя). ОТС ЛЖ у мужчин-гипертоников отражала концентрическое ремоделирование этой камеры сердца, а у мужчин группы контроля — физиологическую геометрию ЛЖ. У женщин с ГБ по сравнению с нормотонзивными женщинами, по определению, наблюдались более высокие значения ИММЛЖ (г/м^2) ($p=0,005$), ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$) ($p=0,012$), ОТС (ед) ($p=0,05$). Значения других оцененных показателей (объем ЛП, индексированный по ППТ и по росту, возведенному в квадрат, КДР ЛЖ/рост, ФВ ЛЖ, показатели диастолической функции ЛЖ (E/A , E/e' , e')) достоверно не различались между женщинами с АГ и без таковой ($p>0,05$ для каждого показателя). ОТС ЛЖ у женщин с ГБ и без таковой указывали на физиологическую геометрию ЛЖ, но различия этого показателя были достоверными. Мужчины с ГБ относительно женщин с ГБ имели достоверно большие значения ИММЛЖ (г/м^2) ($p=0,005$). КДР ЛЖ/рост и ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$) у мужчин с ГБ превышали аналогичные показатели у женщин недостоверно ($p>0,05$). Показатели объема ЛП, индексированного по ППТ и по росту, возведенному в квадрат, ОТС ЛЖ, ФВ

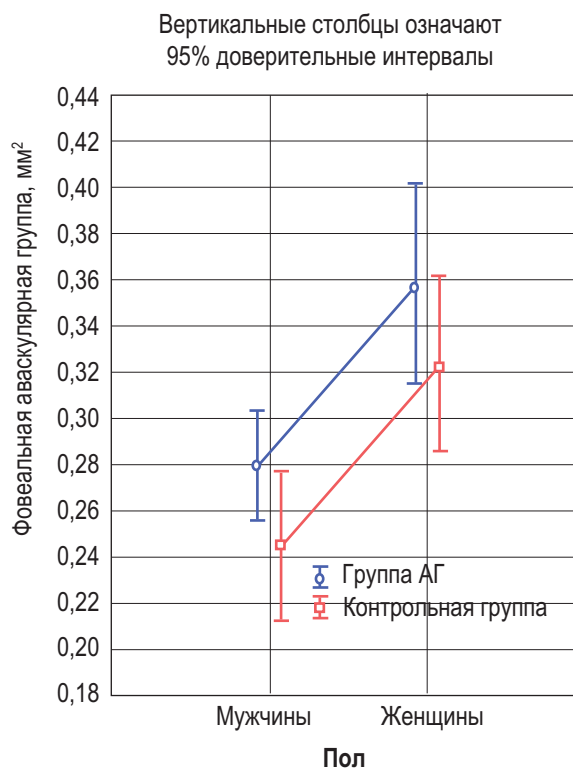


Рис 3. Площадь фовеальной аваскулярной зоны у мужчин и женщин с артериальной гипертензией и нормотонзией (дисперсионный анализ). **Примечание:** различия между значениями показателя у мужчин и женщин с ГБ статистически достоверны ($p=0,002$); различия между значениями показателя у мужчин и женщин с нормотонзией статистически достоверны ($p=0,002$); различия между значениями показателя у мужчин с нормотонзией и женщин с ГБ статистически достоверны ($p<0,001$)

Fig 3. Area of the foveal avascular zone in males and females with arterial hypertension and normotension (analysis of variance). **Note:** the differences between the values of the indicator in males and females with hypertension are statistically significant ($p=0.002$); the differences between the values of the indicator in males and females with normotension are statistically significant ($p=0.002$); the differences between the values of the indicator in males with normotension and females with hypertension are statistically significant ($p<0.001$)

ЛЖ, показатели диастолической функции ЛЖ (E/A , E/e' , e') у гипертонзивных мужчин и женщин существенно не различались ($p>0,05$ для каждого показателя). На рисунке 2 показана сравнительная характеристика ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$), полученная методом дисперсионного анализа. Как следует из рисунка 2, мужчины с ГБ имели достоверно большие значения ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$), чем мужчины и женщины группы контроля ($p=0,005$; $p=0,0001$ соответ-

ственно); женщины с ГБ имели значимо большие величины ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$), чем женщины с нормотензией ($p=0,02$). ИММЛЖ ($\text{г/м}^{2,7}$) у мужчин недостоверно превышал аналогичный показатель у женщин с ГБ ($p=0,212$).

Сравнительная оценка данных сканирующей лазерной офтальмоскопии и ОКТА у обследованных лиц с учетом гендерной принадлежности показала, что мужчины с ГБ по сравнению с нормотензивными мужчинами характеризовались сопоставимыми значениями СТХ, ЦАЭС и ЦВЭС, артериовенозного соотношения ($p>0,05$ для каждого показателя). Женщины с ГБ по сравнению с нормотензивными женщинами характеризовались сопоставимыми значениями СТХ, ЦАЭС, ЦВЭС, артериовенозного соотношения ($p>0,05$ для каждого показателя). Женщины с ГБ относительно мужчин с ГБ имели сопоставимые величины СТХ, ЦАЭС, ЦВЭС, артериовенозного соотношения ($p>0,05$ для каждого показателя). По данным непараметрической статистики (U-тест Манна–Уитни, мужчины с ГБ по сравнению с нормотензивными мужчинами характеризовались сопоставимыми значениями площади ФАЗ ($p>0,05$); женщины с ГБ по сравнению с нормотензивными женщинами характеризовались сопоставимыми значениями площади ФАЗ ($p>0,05$ для каждого показателя); величины площади ФАЗ у нормотензивных женщин достоверно превосходили таковые у нормотензивных мужчин ($p=0,01$); женщины с ГБ относительно мужчин с ГБ имели значимо большую площадь ФАЗ ($p=0,05$). Сравнительную оценку величины ФАЗ у обследованных лиц мы провели также с помощью дисперсионного анализа (рис. 3). Так, оказалось, что площадь ФАЗ у женщин с ГБ достоверно превышала таковую у мужчин с ГБ ($p=0,002$); площадь ФАЗ у нормотензивных женщин достоверно превышала таковую у нормотензивных мужчин ($p=0,002$); площадь ФАЗ у женщин с ГБ значительно превышала аналогичный показатель у мужчин с нормотензией ($p<0,001$). У мужчин с АГ площадь ФАЗ оказалась несколько меньше относительно таковой у женщин с нормотензией ($p=0,06$); у мужчин с ГБ площадь ФАЗ превосходила таковую у мужчин с нормотензией ($p=0,08$); у женщин с ГБ площадь ФАЗ превосходила таковую у нормотензивных женщин ($p=0,10$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Без учета половой принадлежности пациенты с ГБ, имевшие удовлетворительный контроль заболевания по данным офисного изме-

рения АД, относительно нормотензивных лиц характеризовались: достоверно более высокими значениями суточной альбуминурии (соответствовавшей диапазону высоконормальной альбуминурии), ЭКГ-маркеров ГЛЖ (индекс Соколова–Лайона, амплитуда зубца R в отведении aVL, Корнельское вольтажное произведение), ультразвуковых показателей ГЛЖ (индексы ММЛЖ), меньшими величинами соотношения скоростей трансмитрального кровотока в фазу раннего и позднего наполнения ЛЖ. Значимых различий между ретинальными показателями (площадь ФАЗ, СТХ, ЦАЭС, ЦВЭС, артериовенозное соотношение) между включенными в исследование лицами основной и контрольной групп выявлено не было. Вместе с тем следует также сделать акцент на таких показателях, как АКС и площадь ФАЗ, которые, находясь в референсном диапазоне значений, имели отчетливую тенденцию к превышению у пациентов с удовлетворительно контролируемой АГ относительно аналогичных показателей у нормотензивных субъектов.

При селективном анализе полученных данных в разнотензивных выборках в пределах основной (гипертензивной) группы было установлено, что мужчины с ГБ по сравнению с женщинами с ГБ имели значимо более высокий уровень креатинина крови (и сопоставимую расчетную СКФ по креатинину и цистатину С), достоверно большие значения амплитуды зубца RaVL , Корнельского вольтажного произведения, массы миокарда ЛЖ, индексированной по ППТ. Площадь ФАЗ у женщин с ГБ достоверно превышала таковую у мужчин с ГБ. Важно подчеркнуть, что среднegrupповые величины указанных показателей находились в референсном диапазоне независимо от гендерной принадлежности лиц с ГБ. У мужчин с ГБ по сравнению с мужчинами с нормотензией наблюдались существенно более высокие значения альбумин-креатининового соотношения, суточной альбуминурии, индекса Соколова–Лайона, амплитуды зубца RaVL , Корнельского вольтажного произведения, массы миокарда ЛЖ, индексированной по ППТ и росту, возведенному в степень 2,7, ОТС ЛЖ, площади ФАЗ (тенденция к статистической достоверности). У женщин с ГБ по сравнению с женщинами с нормотензией были выявлены заметно более высокие величины АКС, суточной альбуминурии, индекса Соколова–Лайона, амплитуды зубца RaVL , Корнельского вольтажного произведения ММЛЖ, индексированной по ППТ и росту, возведенному в степень 2,7, ОТС ЛЖ.

Известно, что длительно персистирующая явная или латентная АГ ассоциируется с высоким риском выявления комбинированного субклинического поражения органов-мишеней [17, 22]. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что удовлетворительный контроль гипертензии с помощью двойной комбинированной терапии (по данным измерения АД в условиях медицинского учреждения) не сопровождается полным исчезновением изменений в структурно-функциональном состоянии сердца, почек, сетчатки глаз. Показатели, отражающие состояние целевых органов, у обследованных нами лиц с ГБ находились в нормативном диапазоне значений. Следует, однако, указать, что включенные в исследование пациенты с АГ, по данным амбулаторного СМАД, в среднем по группе характеризовались незначительным превышением референсных значений систолического и диастолического АД в дневные и ночные часы (т.е. имели резидуальную пограничную мягкую АГ на протяжении суток) [4]. Другими словами, часть включенных в исследование больных имели своеобразный фенотип гипертензии (скрытая неэффективность лечения АГ), при котором уровень АД в офисных условиях составляет <140 и <90 мм рт.ст., но по данным СМАД на фоне антигипертензивной терапии превышает референсный диапазон значений [3]. В некоторых рандомизированных контролируемых проспективных исследованиях было установлено, что снижение АД, регистрируемое по данным СМАД, в большей мере сопровождается регрессом субклинических изменений в органах-мишенях, нежели снижение АД, документированное при офисном его измерении [19]. Вместе с тем считается, что регресс поражения органов-мишеней — суррогатный маркер среднесрочной эффективности антигипертензивной терапии [20]. Существуют доказательства того, что антигипертензивное лечение вызывает регресс повреждения органов-мишеней. Различные исследования и метаанализы показали связанное с лечением значительное снижение выраженности ГЛЖ, экскреции белка с мочой, толщины интимы сонных артерий и скорости пульсовой волны [14]. Вместе с тем результаты многочисленных исследований по оценке влияния регресса ПОМ на общий и кардиоваскулярный прогноз носили противоречивый характер [16]. В целом следует отметить, что анализ состояния органов-мишеней имеет важное значение, поскольку прогрессирование или регресс изменений в этих органах в ходе динамиче-

ческого наблюдения оказывает большое влияние на лечебную тактику ведения пациента.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты среднего возраста с неосложненной гипертонической болезнью, имеющие удовлетворительный офисный контроль артериальной гипертензии на фоне регулярной комбинированной антигипертензивной терапии, характеризуются нахождением в референсном диапазоне значений основных показателей структурно-функционального состояния органов-мишеней — почек, левых отделов сердца, сетчатки глаз.

2. Значения альбумин-креатининового соотношения, суточной альбуминурии, индекса массы миокарда левого желудочка, площади фовеальной аваскулярной зоны у пациентов среднего возраста, имеющих на фоне лечения артериальное давление менее 140/90 мм рт.ст. по данным его измерения в условиях медицинского учреждения, существенно превышают аналогичные показатели у лиц-ровесников без наличия в анамнезе артериальной гипертензии независимо от гендерной принадлежности.

3. В пределах выборки лиц среднего возраста, разделенных на четыре подгруппы по признаку наличия/отсутствия гипертонической болезни и гендерной принадлежности, мужчины с удовлетворительным офисным контролем артериальной гипертензии имеют наибольшие величины индекса массы миокарда левого желудочка, а женщины с удовлетворительным офисным контролем артериальной гипертензии обладают наибольшими значениями площади фовеальной аваскулярной зоны и альбумин-креатининового соотношения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациентов на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

- Барсуков А.В., Ясеновец М.В., Щербакова К.А. и др. Глазное дно как орган-мишень при гипертонической болезни: обзор литературы. *Cardio-Соматика*. 2022; 13(4): 213–222. DOI: 10.17816/CS196005.
- Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(5): 5452. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452.
- Горбунов В.М., Смирнова М.И., Курехян А.С., Драпкина О.М. Оценка клинического и амбулаторного артериального давления в практической работе врача первичного звена здравоохранения. Методические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023; 22(7): 3666. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3666.
- Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(3): 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Парцерняк А.С., Крюков Е.В., Цыган В.Н. и др. Метаболический синдром и атеросклероз у молодых мужчин. Лечение и профилактика. 2021; 11(4): 5–11.
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. [от имени экспертов]. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2019; 16(1): 6–31.
- Чазова И.Е., Кисляк О.А., Подзолков В.И. и др. Артериальная гипертензия и хроническая болезнь почек: консенсус по ведению пациентов. Системные гипертензии. 2023; 20(1): 5–19. DOI: 10.38109/2075-082X-2023-1-5-19.
- Юнкеров В.И. Основы математико-статистического моделирования и применения вычислительной техники в научных исследованиях. СПб.: ВМедА; 2000: 140.
- Юнкеров В.И., Григорьев С.Г., Резванцев М.В. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. 3-е изд., доп. СПб.: ВМедА; 2011: 318.
- Heitmar R., Varma C., De Graefes P. et al. The relationship of systemic markers of renal function and vascular function with retinal blood vessel responses. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(11): 2257–65. DOI: 10.1007/s00417-016-3432-9.
- Kraus M.F., Potsaid B., Mayer M.A. et al. Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. *Biomed Opt Express*. 2012; 3(6): 1182–99.
- Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1–150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73.
- Lim H.B., Lee M.W., Park J.H. et al. Changes in ganglion cell-inner plexiform layer thickness and retinal microvasculature in hypertension: an optical coherence tomography angiography study. *Am J Ophthalmol*. 2019; 199: 167–76. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.11.016.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013; 31(7): 1281–1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
- Mancia G., Kreutz R., Brunström M. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Márquez D.F., Rodríguez-Sánchez E., de la Morena J.S. et al. Hypertension mediated kidney and cardiovascular damage and risk stratification: Redefining concepts. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2022; 42(5): 519–30.
- Murakami T., Satoh M., Metoki H. Long-term changes in blood pressure and their health impact. *Hypertens Res*. 2023. DOI: 10.1038/s41440-023-01446-0.
- Rizzoni D., Mengozzi A., Masi S. et al. New noninvasive methods to evaluate microvascular structure and function. *Hypertension*. 2022; 79: 874–86.
- Schrader J., Luders S., Zuchner C. et al. Practice vs ambulatory blood pressure measurement under treatment with ramipril (PLUR Study): a randomised, prospective long-term study to evaluate the benefits of ABPM in patients on antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens*. 2000; 14: 435–40.

20. Volpe M., Battistoni A., Tocci G. et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens*. 2012; 30: 1056–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283525715.
21. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
22. Zheng W., Mu J., Yan Y. et al. Associations of blood pressure trajectories in early life with target organ damage in midlife: a 30-year cohort study. *Hypertens Res*. 2023. DOI: 10.1038/s41440-023-01387-8.
23. Zhou B., Carrillo-Larco R., Danaei G. et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398(10304): 957–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
1. Barsukov A.V., Yasenovets M.V., Shcherbakova K.A. i dr. Glaznoye dno kak organ-mishen' pri gipertonicheskoy bolezni: obzor literatury. [The fundus of the eye as a target organ in hypertension: a review of the literature]. *CardioSomatika*. 2022; 13(4): 213–222. DOI: 10.17816/CS196005. (in Russian).
2. Boytsov S.A., Pogossova N.V., Ansheles A.A. i dr. Kardiovaskulyarnaya profilaktika 2022. [Cardiovascular prevention 2022]. *Rossiyskiye natsional'nyye rekomendatsii. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2023; 28(5): 5452. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5452. (in Russian)
3. Gorbunov V.M., Smirnova M.I., Kurekhyan A.S., Drapkina O.M. Otsenka klinicheskogo i ambulatornogo arterial'nogo davleniya v prakticheskoy rabote vracha pervichnogo zvena zdravookhraneniya. [Assessment of clinical and ambulatory blood pressure in the practical work of a primary care physician]. *Metodicheskiye rekomendatsii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2023; 22(7): 3666. DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3666. (in Russian).
4. Kobalava Zh.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. i dr. Klinicheskiye rekomendatsii. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. [Arterial hypertension in adults]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020; 25(3): 149–218. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786. (in Russian).
5. Partsernyak A.S., Kryukov Ye.V., Tsygan V.N. i dr. Metabolicheskiy sindrom i ateroskleroz u molodykh muzhchin. [Metabolic syndrome and atherosclerosis in young men]. *Lecheniye i profilaktika*. 2021; 11(4): 5–11. (in Russian).
6. Chazova I.Ye., Zhernakova Yu.V. [ot imeni ekspertov]. Klinicheskiye rekomendatsii. Diagnostika i lecheniye arterial'noy gipertonii. [Diagnosis and treatment of arterial hypertension]. *Sistemnyye gipertenzii*. 2019; 16(1): 6–31. (in Russian).
7. Chazova I.Ye., Kislyak O.A., Podzolkov V.I. i dr. Arterial'naya gipertenziya i khronicheskaya bolezni' pochk: konsensus po vedeniyu patsiyentov. [Arterial hypertension and chronic kidney disease: consensus on patient management]. *Sistemnyye gipertenzii*. 2023; 20(1): 5–19. DOI: 10.38109/2075-082X-2023-1-5-19. (in Russian).
8. Yunkerov V.I. Osnovy matematiko-statisticheskogo modelirovaniya i primeneniya vychislitel'noy tekhniki v nauchnykh issledovaniyakh. [Fundamentals of mathematical and statistical modeling and the use of computer technology in scientific research]. *Sankt-Peterburg: VMedA*; 2000: 140. (in Russian).
9. Yunkerov V.I., Grigor'yev S.G., Rezvantsev M.V. Matematiko-statisticheskaya obrabotka dannykh meditsinskikh issledovaniy. [Mathematical and statistical processing of medical research data]. 3-ye izd., dop. *Sankt-Peterburg: VMedA*; 2011: 318. (in Russian).
10. Heitmar R., Varma C., De Graefes P. et al. The relationship of systemic markers of renal function and vascular function with retinal blood vessel responses. *Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(11): 2257–65. DOI: 10.1007/s00417-016-3432-9.
11. Kraus M.F., Potsaid B., Mayer M.A. et al. Motion correction in optical coherence tomography volumes on a per A-scan basis using orthogonal scan patterns. *Biomed Opt Express*. 2012; 3(6): 1182–99.
12. Levin A., Stevens P.E., Bilous R.W. et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: 1–150. DOI: 10.1038/kisup.2012.73.
13. Lim H.B., Lee M.W., Park J.H. et al. Changes in ganglion cell-inner plexiform layer thickness and retinal microvasculature in hypertension: an optical coherence tomography angiography study. *Am J Ophthalmol*. 2019; 199: 167–76. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.11.016.
14. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2013; 31(7): 1281–1357. DOI: 10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.
15. Mancia G., Kreutz R., Brunström M. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023. DOI: 10.1097/HJH.0000000000003480.
16. Márquez D.F., Rodríguez-Sánchez E., de la Morena J.S. et al. Hypertension mediated kidney and cardiovascular

- damage and risk stratification: Redefining concepts. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2022; 42(5): 519–30.
17. Murakami T., Satoh M., Metoki H. Long-term changes in blood pressure and their health impact. *Hypertens Res*. 2023. DOI: 10.1038/s41440-023-01446-0.
 18. Rizzoni D., Mengozzi A., Masi S. et al. New noninvasive methods to evaluate microvascular structure and function. *Hypertension*. 2022; 79: 874–86.
 19. Schrader J., Luders S., Zuchner C. et al. Practice vs ambulatory blood pressure measurement under treatment with ramipril (PLUR Study): a randomised, prospective long-term study to evaluate the benefits of ABPM in patients on antihypertensive treatment. *J Hum Hypertens*. 2000; 14: 435–40.
 20. Volpe M., Battistoni A., Tocci G. et al. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens*. 2012; 30: 1056–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e3283525715.
 21. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 22. Zheng W., Mu J., Yan Y. et al. Associations of blood pressure trajectories in early life with target organ damage in midlife: a 30-year cohort study. *Hypertens Res*. 2023. DOI: 10.1038/s41440-023-01387-8.
 23. Zhou B., Carrillo-Larco R., Danaei G. et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021; 398(10304): 957–80. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.44.87.014

УДК 616.34-002.44-06-089+616.5-002.4-002.157-02+616.345-06

**КОЖНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА.
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ С РАЗВИТИЕМ ГАНГРЕНОЗНОЙ ПИОДЕРМИИ**

© Юрий Павлович Успенский¹, Юлия Александровна Фоминых^{1, 2}, Ольга Александровна Кизимова¹, Александр Александрович Гнутов¹, Елена Юрьевна Калинина¹, Елена Павловна Федотова¹, Руслан Абдуллаевич Насыров¹, Александр Анатольевич Козобин³, Рамазан Анзорович Гучапшев³, Илья Андреевич Ефимов¹

¹ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

² Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова. 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

³ Елизаветинская больница. 195257, г. Санкт-Петербург, ул. Вавиловых, 14

Контактная информация: Ольга Александровна Кизимова — ассистент кафедры факультетской терапии имени проф. В.А. Вальдмана. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2085-6194 SPIN: 2637-9575 AuthorID: 1121515

Для цитирования: Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Кизимова О.А., Гнутов А.А., Калинина Е.Ю., Федотова Е.П., Насыров Р.А., Козобин А.А., Гучапшев Р.А., Ефимов И.А. Кожные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Клинический случай с развитием гангренозной пиодермии // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 153–175. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.44.87.014>

Поступила: 10.09.2023

Одобрена: 20.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Воспалительное заболевание кишечника — это хроническое рецидивирующее инвалидизирующее заболевание, характеризующееся поражением пищеварительной системы и нередко проявляющееся внекишечными осложнениями. Второе место среди экстраинтестинальных манифестаций после патологии опорно-двигательной системы занимает поражение кожи. Дерматологические проявления включают разнообразный спектр заболеваний, сопровождающихся бессимптомным течением или выраженными клиническими проявлениями, требующими оказания специализированной медицинской помощи. Наиболее частыми кожными проявлениями являются узловатая эритема, гангренозная пиодермия и афтозный стоматит. В данной статье представлен клинический случай развития гангренозной пиодермии у пациента с дебютом язвенного колита и подробным описанием эволюции морфологических элементов на коже, динамики заболевания и лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дерматологические проявления; гангренозная пиодермия; нейтрофильный дерматоз; язвенный колит; болезнь Крона.

DERMATOLOGICAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES. CLINICAL CASE WITH GANGRENOUS PYODERMA

© Yury P. Uspenskiy¹, Yulia A. Fominykh^{1, 2}, Olga A. Kizimova¹, Alexander A. Gnutov¹, Elena Yu. Kalinina¹, Elena P. Fedotova¹, Ruslan A. Nasyrov¹, Alexander A. Kozobin³, Ramazan A. Guchapshev³, Ilya A. Efimov¹

¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

² V.A. Almazov National Medical Research Center. Str. Akkuratova, 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

³ City Hospital named after St. Martyr Elizabeth. Vavilovskiy str., 14, Saint Petersburg, Russian Federation, 195257

Contact information: Olga A. Kizimova — Assistant of Department of Faculty Therapy named after prof. V.A. Valdman. E-mail: olya.kizimova.95@mail.ru ORCID ID: 0000-0002-2085-6194 SPIN: 2637-9575 AuthorID: 1121515

For citation: Uspenskiy YuP, Fominykh YuA, Kizimova OA, Gnutov AA, Kalinina EYu, Fedotova EP, Nasyrov RA, Kozobin AA, Guchapshev RA, Efimov IA. Dermatological manifestations of inflammatory bowel diseases. Clinical case with gangrenous pyoderma. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):153-175. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.44.87.014>

Received: 10.09.2023

Revised: 20.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. Inflammatory bowel disease is a chronic, relapsing, disabling disease characterized by damage to the digestive system and often manifested by extraintestinal complications. In second place among extraintestinal manifestations after the pathology of the musculoskeletal system is skin lesions. Dermatological manifestations include a diverse range of diseases, accompanied by asymptomatic course or severe clinical manifestations, requiring the provision of specialized medical care. The most common skin manifestations are erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, and aphthous stomatitis. This article presents a clinical case of the development of pyoderma gangrenosum in a patient with the onset of ulcerative colitis with a detailed description of the evolution of morphological elements on the skin, the dynamics of the disease and treatment.

KEY WORDS: dermatological manifestations; pyoderma gangrenosum; neutrophilic dermatosis; ulcerative colitis; Crohn's disease.

ВВЕДЕНИЕ

Воспалительное заболевание кишечника (ВЗК) — это хроническое рецидивирующее гетерогенное заболевание пищеварительной системы. 21–41% пациентов с ВЗК имеют экстраинтестинальные проявления [33]. Поражение кожи и слизистых оболочек — это частое внекишечное проявление ВЗК, встречающееся у 15% пациентов и возникающее, как правило, в первые 2 года после дебюта заболевания [28]. Дерматологические симптомы нередко бывают единственной причиной для обращения за медицинской помощью, однако могут быть проявлением основного заболевания различной этиологии.

В настоящее время общепринятой классификации дерматологических проявлений у пациентов с ВЗК не существует. На основе патогенетических механизмов предложена классификация, включающая 5 групп [4]:

- 1) специфические проявления с идентичными гистологическими признаками основного ВЗК (перианальные/перистомальные язвы и орофациальные поражения, метастатическая болезнь Крона);
- 2) кожно-слизистые поражения, связанные с ВЗК (афтозный стоматит, узловатая эритема, псориаз, приобретенный буллезный эпидермолиз);

- 3) реактивные проявления ВЗК, имеющие общий патогенетический механизм (гангренозная пиодермия, синдром Свита, синдром кишечного-ассоциированного дерматоза-артрита, синдром асептического абсцесса, вегетирующий пиодерматит-пиостоматит, синдром SAPHO (синовит, акне, пустулез, гиперостоз и остеоит), синдром PAPA (пиогенный артрит, гангренозная пиодермия и акне);
- 4) состояния слизистых оболочек, возникающие вторично по отношению к лечению ВЗК (побочные кожно-слизистые реакции (реакции в месте введения инъекций), кожные инфекции, злокачественные новообразования кожи);
- 5) кожные проявления, возникающие вторично по отношению к алиментарной мальабсорбции (стоматит, глоссит, ангулярный хейлит, пеллагра, цинга, пурпура, энтеропатический акродерматит, фринодерма, себорейный дерматит).

К частым кожным проявлениям относят узловатую эритему, гангренозную пиодермию и афтозный стоматит [4].

УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА

Узловатая эритема представляет собой разновидность панникулита (воспаления подкожно-жировой клетчатки), которая включает

две основные формы. Первая форма — это лобулярный панникулит, вторая форма — септальный панникулит, ярким представителем которого является узловая эритема [21].

Впервые узловая эритема была описана R. Willan, основателем дерматологии, в 1809 году. В своей книге «О кожных заболеваниях» он пишет: «При узловой эритеме красные пятна большие и округлые: центральные части их постепенно приподнимаются и на шестой или седьмой день образуют твердые и болезненные выпуклости, которые часто принимают за наросты, но с седьмого по десятый день они размягчаются и спадают, не вызывая изъязвлений. Узловая эритема обычно поражает переднюю часть ног. Я видел это только у женщин, большинство из которых были служанками. Ему предшествуют нерегулярная дрожь, тошнота, головная боль и раздражительность с учащенным неравномерным пульсом и беловатым налетом на языке. Эти симптомы продолжаются в течение недели или более, но обычно они ослабевают при появлении эритемы, так что на последних стадиях заболевания единственными ощущениями беспокойства являются вялость, жажда и нежелание есть» [35].

Эпидемиологических данных в РФ нет. По данным литературы, ежегодная заболеваемость в Испании узловой эритемой, подтвержденной биопсией, в возрасте 14 лет и старше составляла 52 случая на 1 миллион. Узловая эритема чаще встречается среди взрослого населения и обычно проявляется на втором и третьем десятке жизни. Соотношение женщин и мужчин составляет 1:5 [21]. Поражение кожи возникает на фоне активного воспалительного процесса в кишечнике, а также часто сочетается с поражением опорно-двигательного аппарата [33].

Узловая эритема может быть проявлением системного заболевания или представлять отдельную нозологическую форму. Наиболее распространенными причинами являются ВЗК, болезнь Бехчета, туберкулез, саркоидоз, стрептококковая инфекция (рис. 1).

В патогенезе узловой эритемы лежит реакция гиперчувствительности замедленного типа IV на многочисленные антигены. Воспаление характеризуется клеточной нейтрофильной инфильтрацией, которая выделяет активные формы кислорода, приводящие к окислительному повреждению тканей и воспалению [21]. Выраженная клеточная инфильтрация нейтрофилами, а также лимфоцитами, макрофагами, гистиоцитами, многоядерными

ми гигантскими клетками продуцирует IL-6, IL-8, IL-12, интерферон- γ , гранулоцитарный колониестимулирующий фактор и моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 в коже и сыворотке крови, которые приводят к отложению иммунных комплексов в септальных венах подкожно-жировой клетчатки [11, 21]. Впоследствии при активном воспалительном процессе активированные макрофаги трансформируются в гигантские клетки — радиальные гранулемы Мишера [21].

Узловая эритема представляет собой симметричные, мягкие, эритематозные узелки и бляшки, преимущественно расположенные на голенях, лодыжках и коленях. В редких случаях элементы располагаются на бедрах, верхних конечностях, шее и лице [21, 22]. Диаметр узелков от 1 до 5 см, они нередко сливаются между собой, образуя эритематозные бляшки, возвышающиеся над поверхностью кожи. Для узловой эритемы характерно изменение цвета кожных элементов, что получило название «контузиформная эритема» («erythema contusiformis»). Первоначально узелок представлен ярко-красным элементом, возвышающимся над поверхностью кожи, далее он становится плоским и приобретает фиолетовый оттенок, после чего видоизменяется до желто-зеленоватого и голубоватого цвета, напоминая кровоподтек [21, 22]. Длительность высыпаний составляет 1–6 недель, после чего все элементы регрессируют, не оставляя гипо- и гиперпигментации, рубцов. Появление узловой эритемы зачастую сопровождается системными проявлениями, такими как повышение температуры тела до 38–39 °C, общая слабость, утомляемость, головная боль, кашель, артралгия, а также патологией со стороны пищеварительной системы (рвота, боль в животе, диарея). Реже встречается лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, плеврит, а также поражение глаз [21, 22].

Гистологическая картина — важный метод в верификации диагноза, при котором возникает септальный панникулит без васкулита. Основным признаком узловой эритемы является наличие радиальных гранул Мишера, которые представляют собой скопление гистиоцитов с отверстием в центре и четко очерченными краями звездчатой или банановой формы. Изначально гранулема окружена нейтрофилами, при прогрессировании заболевания гистиоциты сливаются между собой, образуя гигантские многоядерные клетки. На раннем этапе при исследовании в биоптате наблюдаются кровоизлияния, утолщение перегородок подкожно-жировой

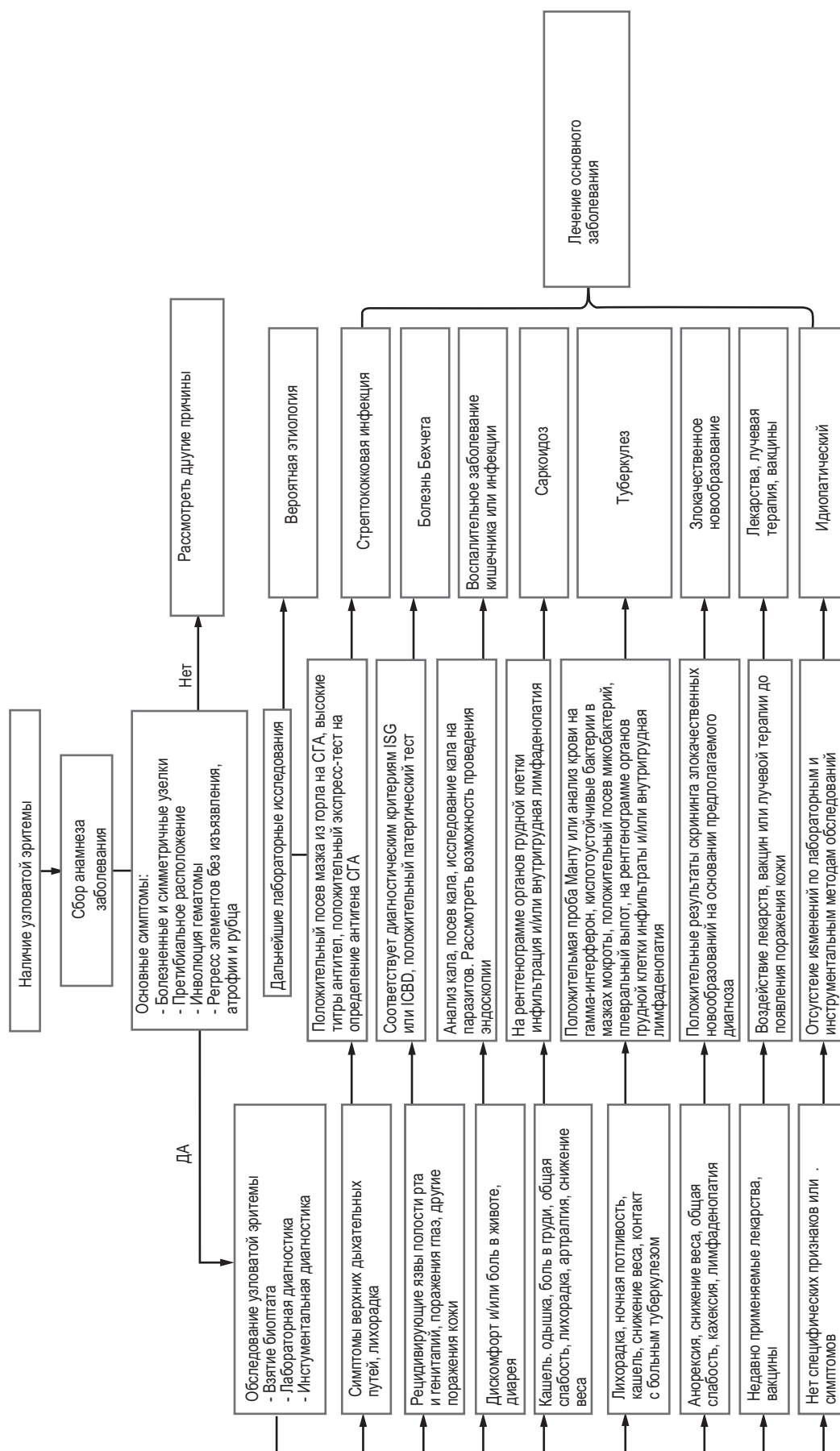


Рис. 1. Алгоритм диагностики узловой эритемы: СГА — стрептококк группы А; ICB — Международные критерии определения болезни Бехчета; ISG — Международная исследовательская группа (по [21])

Fig. 1. Algorithm of diagnosis of erythema nodosum: GAS — group A streptococci; ICB — The International Criteria for Behçet's Disease; ISG — International Study Group (по [21]).

клетчатки с лимфоплазмогистиоцитарной инфильтрацией и примесью нейтрофилов, эозинофилов с распространением на перисептальные области жировых долек. Развитие фиброза, грануляционной ткани, лимфогистиоцитарной инфильтрации и появление многоядерных гигантских клеток характерно для поздней стадии узловатой эритемы. Важной морфологической характеристикой является отсутствие васкулита, но в некоторых случаях происходит вовлечение сосудов малого и среднего калибра [21, 22].

Течение узловатой эритемы благоприятное, рецидивы и осложнения встречаются редко [22].

Поскольку узловатая эритема связана с активностью заболевания, то лечение, направленное на основное заболевание, приводит к клинической ремиссии как со стороны кожи, так и со стороны пищеварительной системы. Для купирования болевого синдрома используются подъем конечностей, компрессионные повязки, назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [21].

ГАНГРЕНОЗНАЯ ПИОДЕРМИЯ

Гангренозная пиодермия (ГП) представляет собой редкий аутовоспалительный глубокий подкожный вариант нейтрофильного дерматоза, характеризующийся болезненными эритематозными узелками, быстро прогрессирующими до язв с подрытыми краями красно-фиолетового цвета. Распространенность ГП составляет 58 случаев на 1 миллион взрослых [18].

Рассматриваемая нозология имеет полиэтиологичный характер, а также вариативный патогенез, перед началом рассмотрения которого стоит упомянуть, что ГП ассоциирована с системными заболеваниями ввиду схожести механизмов развития: воспалительные заболевания кишечника (чаще с язвенным колитом), артриты (ревматоидный артрит), аутоиммунный гепатит, гематологические нарушения (парапротеинемии, в частности IgA, злокачественная миелоидная лейкемия), а в некоторых случаях не исключается идиопатический характер [18].

Патогенетическим звеном ГП является совокупность генетических, иммунных и воспалительных факторов, а патоморфологическим — гнойно-некротическая инфильтрация дермы с отсутствием бактериальной инфекции при гистологическом исследовании. ГП проявляется у пациентов с генетической предрасположенностью и активацией аутовоспалительных процессов, включающих каскад цитокиновых реакций с вовлечением нейтрофилов.

При травматизации как эндогенными, так и экзогенными факторами происходит избыточная экспрессия генов кератиноцитами и повышение синтеза цитокинов: IL-1, IL-8, IL-23, IL-36 и ФНО α , каждый из которых способствует миграции компонентов врожденного иммунитета, в частности нейтрофилов. В ответ на повреждение происходит также повышенная экспрессия хемокинов (CCL5 и CXCL9) и IL-23, что способствует мобилизации Т-клеток. Располагается популяция Т-клеток периваскулярно, на периферии раны, и синтезирует IL-17 (поддерживающий хемоаттракцию нейтрофилов), CCL3, CCL5 и интерферон- γ . Еще одним значимым звеном патогенеза является компонент врожденного иммунитета, система комплемента, а именно анафилотоксин и хемоаттрактант нейтрофилов (C5a). Он усиливает сосудистую проницаемость, синтез ФНО α , экспрессию интегринов. Кроме того, у пациентов с ГП были выявлены мутации гена белка 1, который взаимодействует с пролин-серин-треонин-фосфатазой (PSTPIP-1), обладающей большим количеством клеточных функций, в том числе высвобождение воспалительных цитокинов (IL-1 β и IL-18), активация Т-клеток и миграция клеток. Данный механизм играет ключевую роль в развитии аутовоспалительных синдромов, таких как PAPA (гнойный стерильный артрит, ГП и акне), PASH (ГП, акне, гнойный гидраденит) и PAPASH (все вышеперечисленные патологии). Аналогичный механизм наблюдается при мутации белка NLPR3 (криопирин). При связывании ФНО α и IL-1 β с соответствующими цитоплазматическими рецепторами и при возможном связывании патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP) на поверхности мембраны с Toll-подобными рецепторами 4-го типа (TLR4) липополисахарида грамотрицательных микроорганизмов или в цитозоле с содержащим нуклеотид-связывающий домен олигомеризации 2 (NOD2) мурамилпептида происходит воспалительное праймирование. Далее ядерный фактор- κ B (NF- κ B) перемещается в ядро и усиливает экспрессию IL-1 β , IL-18 и NLPR3 [2, 18].

Гангренозная пиодермия включает различные клинические варианты [18].

1. **Кожная:** язвенная (типичная), буллезная (атипичная), поверхностная гранулематозная (вегетативная), пустулезная, ятрогенная (перистомальная, послеоперационная).

2. **Внекожная:** поражение глаз (склерит, изъязвление роговицы), легких (асептические легочные узлы), селезенки и опорно-двигательной системы.

тельной системы (стерильные полиартрозы и нейтрофильный миозит).

Для данной патологии характерен также феномен патергии — изъязвление мягких тканей вследствие травматизации разной интенсивности. Каждая из форм имеет свои морфологические особенности, однако чаще всего встречается «классический» вариант ГП — язвенный: быстро прогрессирующие болезненные полигональные с подрывными краями красно-багрового цвета на периферии со стерильными некротизированными массами в центре язвы с преимущественной, но не исключительной локализацией в области нижних конечностей. Отличительными особенностями для остальных форм являются: атипичная — поверхностные пузырьки с голубовато-серой каймой на верхней половине тела (верхние конечности, шея, голова), вегетативная — гранулемы, пустулезная — болезненная пустула в центре и гиперемия на периферии с разгибательной стороны конечностей, ятрогенная — болезненный язвенный дефект вокруг области постановки стомы, либо в местах наложения швов [10].

Ввиду сложности диагностики ГП и необходимости оказания специализированной

медицинской помощи были предложены диагностические критерии (табл. 1), включающие ряд дифференциальных критериев (основных и второстепенных) и позволяющие «вычеркнуть» данную нозологию из ранга диагноза-исключения [15, 17].

По результатам оценки, согласно диагностическим критериям, учитывается соответствие общему количеству баллов (шкала PARACELSUS (критерии для установления гангренозной пиодермии)) или критериям (Консенсус, сформированный с помощью метода RAND/ ULCA (метод оценки приемлемости выполнения медицинского вмешательства для определенной категории пациентов)): > 10 баллов или 1 большой и 4 малых критерия позволяют подтвердить клиническую картину, соответствующую ГП [15, 17].

Лечение ГП зависит от тяжести состояния пациента и наличия ассоциированных системных заболеваний, при наличии которых, в первую очередь, терапия должна быть направлена на индукцию ремиссии основного заболевания. Первой линией лечения являются системные глюкокортикостероиды и иммуносупрессоры (азатиоприн, микофенолата мофетил и метотрексат). При отсутствии

Таблица 1

Дифференциально-диагностические шкалы ГП (по [15, 17])

Table 1

Differential diagnostic scales of GP (according to [15, 17])

Диагностические критерии PARACELSUS	Консенсус, сформированный с помощью метода RAND/ULCA
Большие критерии (3 балла) / Major criteria (3 points) Прогрессирующее течение заболевания / Progressive course of disease Отсутствие альтернативного диагноза / Absence of relevant differential diagnoses Красновато-фиолетовый край язвы / Reddish-violaceous wound border	Большой критерий / Major criteria Нейтрофильный инфильтрат при биопсии / Biopsy of ulcer edge demonstrating a neutrophilic infiltrate
Малые критерии (2 балла) / Minor criteria (2 points) Положительная динамика на фоне приема иммуносупрессоров / Amelioration due to immunosuppressant Характерная полигональная форма язв / Characteristically bizarre ulcer shape Выраженная боль в области язвенных дефектов >4 (ВАШ) / Extreme pain >4 (VAS) Феномен патергии / Localized pathergy phenomenon	Малые критерии / Minor criteria Исключение инфекционной патологии при биопсии / Exclusion of infection with biopsy Феномен патергии / Pathergy Дебют системного заболевания / Personal history of systemic disease Характерный внешний вид и последовательность развития элементов на коже / Characteristic appearance and sequence of development of elements on the skin Формирование рубцов в виде «папиросной бумаги» на месте заживших язв / Cribriform or wrinkled paper scars at healed ulcer sites
Дополнительные критерии (1 балл) / Additional criteria (1 point) Подрытые края язвы / Undermined wound margin; Ассоциированное системное заболевание / Systemic disease Гнойное воспаление при биопсии / Suppurative inflammation in histopathology	Положительная динамика при иммуносупрессивной терапии / Decrease in ulcer size after immunosuppressive treatment

эффекта рекомендуется применение препаратов генно-инженерной биологической терапии, в том числе анти-ФНО (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаб), устекинумаб, антагонист рецепторов IL-1 (анакинра), моноклональные антитела к рецептору IL-6 (тоцилизумаб); внутривенный иммуноглобулин и ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб и руксолитиниб) [2, 10].

Афтозный стоматит

Распространенность поражений полости рта при ВЗК варьирует от 0,7 до 37% у взрослых и примерно от 7 до 23% у детей [27]. Афтозный стоматит является распространенным внекишечным проявлением, встречающимся у 20% пациентов с ВЗК (чаще при БК, чем при ЯК). По данным зарубежных исследований, афтозный стоматит у взрослых встречается от 3,2 до 20%, у детей — от 3,2 до 41,7%. До 38% случаев афтозного стоматита возникает до установления диагноза ВЗК [25].

Причины развития афтозного стоматита у пациентов с ВЗК разнообразны. Помимо активного течения заболевания поражение полости рта возникает в результате мальабсорбции, побочных и нежелательных эффектов лекарственной терапии [4].

Афтозный стоматит характеризуется рецидивирующим течением. Связь с активностью заболевания не до конца изучена. Однако большинство исследований указывает на развитие афта в период активного заболевания [4].

Клиническая картина характеризуется болезненными круглыми неглубокими эрозиями с фибринозной мембраной, в центре окруженной эритематозным ореолом. Заживают без рубцевания в течение 2 недель. Локализуются на слизистой оболочке губ, щек и/или языке. Морфологическое исследование необязательно для верификации диагноза, но позволяет отличить от язв другой этиологии [4].

Лечение основного заболевания приводит к ремиссии язвенных дефектов в полости рта. Тем не менее назначение местной терапии анестетиками, антисептиками, а также местными глюкокортикостероидами позволяет уменьшить болевой синдром, а также ускорить регенерацию поврежденных тканей. В случае рефрактерного течения возможно использование системных глюкокортикостероидов и иммуносупрессоров [25, 27].

Редкие кожные проявления воспалительных заболеваний кишечника

Гнойный гидраденит

Гнойный гидраденит — это хроническое рецидивирующее заболевание кожи, которое характеризуется появлением узелков, абсцессов, формированием свищей и свищевых ходов. Эпидемиологические данные относительно распространенности незначительны из-за недостаточной осведомленности врачей и сложности диагностики.

По данным зарубежных исследований заболеваемость гнойным гидраденитом находится в диапазоне от 0,03 до 4% [36]. Гнойный гидраденит является самостоятельным заболеванием. Несмотря на это существует связь с повышенным риском развития гнойного гидраденита у пациентов с целиакией и ВЗК, при этом женщины чаще подвержены данному заболеванию. Риск развития у пациентов с ВЗК в 9 раз выше по сравнению с общей популяцией, чаще встречается при БК и составляет 17–26% [36]. Однако данное состояние может быть следствием лечения анти-ФНОα препаратами, в особенности адалимумабом [6].

Гнойный гидраденит — самовоспалительный процесс, который происходит благодаря окклюзии волосяного фолликула, его разрушению и образованию гранулем в результате перифолликулярного лимфоцитарного инфильтрата [6, 16]. В основе формирования гнойного

Таблица 2

Классификация Херли (Hurley stages) (по [36])

Table 2

Classification of Hurley (Hurley stages) (according to [36])

Класс / Grade	Клинические проявления / Clinical manifestations
I класс / Grade I	Формирование единичных или множественных абсцессов без свищевых ходов и рубцевания / Abscess (single or multiple) without sinus tracts and cicatrization/scarring
II класс / Grade II	Единичные или множественные изолированные рецидивирующие абсцессы, сопровождающиеся образованием свищей и рубцов / Recurrent abscess with sinus tracts and scarring, single or multiple widely separated lesions
III класс / Grade III	Множественные сообщающиеся свищи и абсцессы на всей площади поражения / Diffuse or almost diffuse involvement, or multiple interconnected sinus tracts and abscesses across the entire area

гидраденита у пациентов с ВЗК лежит аутоиммунное воспаление за счет общих факторов риска, механизмов иммунной регуляции, генетической предрасположенности и изменения микробиома. Было отмечено, что у пациентов с повреждением кожи отмечается повышенная концентрация ФНО α и IL-23/Th17 [36].

Гнойный гидраденит представляет собой глубокие болезненные узелки, абсцессы, сопровождающиеся зудом, гиперемией, кровотечением и гнойным инфильтратом, которые локализуются в подмышечной области, паховой и перианальной области, промежности, а также на ягодицах и в области под грудной складкой. Формирование свищей и свищевых ходов, рубцов является следствием тяжелого рецидивирующего течения. В клинической практике для определения тяжести и тактики лечения используется классификация Херли (Hurley stages) (табл. 2) [36].

Гнойный гидраденит достаточно тяжело отличить от перианальной формы БК, так как клиническая картина, наличие гранулем и лимфоцитарных фолликулов при гистологическом исследовании являются характерными признаками для обеих нозологий. Однако отличительными признаками гнойного гидраденита являются отдаленность очагов от анального канала и прямой кишки. Большая часть свищей не затрагивает зубчатую линию прямой кишки в связи с отсутствием в ней апокриновых желез [36].

В качестве лечения гнойного гидраденита предпочтение отдается биологической терапии. Проведенные исследования указывают на эффективность анти-ФНО α препаратов, таких как адалимумаб, инфликсимаб, а также ингибиторов IL-12/IL-23 — устекинумаба. Назначение антибактериальной терапии оправданно при присоединении бактериальной микрофлоры. Формирование синусов, рубцов требует хирургического вмешательства, включающего вскрытие и дренирование абсцессов, резекцию тканей и реконструкцию [36].

Синдром Свита

Синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз) — это редкое дерматологическое проявление у пациентов с ВЗК. Характеризуется внезапным появлением множественных болезненных эритематозных элементов, сочетающихся с лихорадкой, общевоспалительным синдромом и нейтрофильной инфильтрацией без васкулита при гистологическом исследовании. В отдельных случаях имеют бледный вид в центре и трансформируются в пустулы. Необходимо также учиты-

вать влияние лекарственной терапии, а именно прием азатиоприна у пациентов с ВЗК, который способен вызывать синдром Свита [8, 28].

Синдром Свита часто ассоциирован с инфекцией верхних дыхательных путей (чаще стрептококковая инфекция), заболеваниями соединительной ткани и патологией крови. Связь с БК развивается редко, прежде всего, среди женщин и у пациентов с поражением толстой кишки [8]. Нередко синдром Свита сочетается с другими экстраинтестинальными проявлениями, такими как поражение опорно-двигательной системы (артриты), поражения глаз (увеит, склерит), а также изменения со стороны кожи — узловатая эритема [28].

Распространенность синдрома Свита низкая, диагностируется с частотой 3 случая на 10 000 посещений дерматолога. В структуре ВЗК синдром Свита встречается от 0,07 до 0,21 %. Манифестация заболевания происходит как до диагноза ВЗК, так и после, а также может возникать одновременно с активностью заболевания [28].

Патологический процесс представлен эритематозными бляшками, папулами и узелками, локализующимися на кистях, предплечьях, верхней части туловища, шее и лице с асимметричным распределением на коже.

Важной особенностью являются характерные морфологические признаки, к которым относятся нейтрофильный инфильтрат в средней части верхнего слоя дермы, сопровождающийся выраженным отеком, лейкоцитоклазией (инфильтрация тканей полиморфноядерными лейкоцитами с фрагментированными ядрами) и отсутствием васкулита. Для диагностики синдрома Свита предложены диагностические критерии (табл. 3) [13].

Лечение синдрома Свита включает назначение системной терапии (глюкокортикостероиды) с последующим постепенным снижением. Могут быть рассмотрены также альтернативные методы лечения, такие как йодид калия, колхицин. Терапия второй линии включает индометацин, клофазимин, дапсон и циклоспорин [13, 34].

Синдром асептического абсцесса

Асептические абсцессы являются редким аутовоспалительным внекишечным проявлением ВЗК. Эпидемиологических данных в России нет, в зарубежной литературе описано не более 61 случая [9]. Наличие асептических абсцессов в 41 % случаев ассоциировано с ВЗК, а рецидив заболевания встречается у 62 % пациентов и зачастую в прежней локализации [32]. Асептические абсцессы могут

Таблица 3

Диагностические критерии синдрома Свита (по [13])

Table 3

Diagnostic criteria of Sweet syndrome (according to [13])

Главные критерии / Major criteria	Второстепенные критерии / Minor criteria
Внезапное появление бляшек, болезненных эритематозных/фиолетовых узелков / Abrupt onset of painful erythematous plaques or nodules	Предшествующие инфекции, вакцинация, воспаление, гемопролиферативные нарушения, солидные опухоли или беременность / Previous infections, vaccination, physician, hemoproliferative disorders, solid tumor, or pregnancy
Кожная инфильтрация полиморфноядерными нейтрофилами без лейкоцитокластического васкулита / Histopathologic evidence of a dense neutrophilic infiltrate without evidence of leukocytoclastic vasculitis	Лихорадка (выше 38 °C)/ Fever >38 °C
	Аномальные лабораторные показатели при поступлении (три из четырех) / Abnormal laboratory values at presentation (three of four of the following): а) скорость оседания эритроцитов > 20 мм/ч / a) erythrocyte sedimentation rate >20 mm/h; б) положительный С-реактивный белок / b) positive C-reactive protein; в) >8000 лейкоцитов на микролитр / c)>8,000 leukocytes per microliter; г) >70% нейтрофилов / d) >70% neutrophils
	Положительный ответ на системные глюкокортикостероиды или йодид калия / Excellent response to treatment with systemic glucocorticoids or potassium iodide
Диагноз «синдром Свита» устанавливается при наличии 2 главных критериев и по крайней мере 2 второстепенных критериев / Diagnosis Sweet's Syndrome is based on fulfilling both major criteria and at least two of the four minor criteria.	

встречаться также при других аутоиммунных заболеваниях, таких как рецидивирующий полихондрит, спондилоартропатии, болезнь Бехчета, ревматоидный артрит, красная волчанка, узловой артериит, при аутовоспалительных (SAPHO (Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis)) и неопластических (миелома, моноклональная гаммапатия) заболеваниях [20].

Асептические абсцессы представляют собой глубокие очаги воспаления со скоплением нейтрофилов в различных органах. Наиболее часто в патологический процесс вовлекаются печень и селезенка, реже встречаются очаги на коже, в легких, почках, поджелудочной железе, головном мозге [7, 9].

Основные клинические проявления — повышение температуры тела, боли в животе и снижение массы тела [9]. Важной особенностью диагностики является исключение вторичной бактериальной инфекции. Морфологическая картина при асептическом абсцессе включает стерильную нейтрофильную инфильтрацию в глубоких слоях кожи, окруженную фиброзной тканью с примесью макрофагов [20].

Диагностика асептического абсцесса не разработана. Наличие таких критериев, как глубокие абсцессы с нейтрофильной ин-

фильтрацией; отрицательные серологические тесты на бактерии, грибы, культуру крови и аспирата; неэффективность антибактериальной и противотуберкулезной терапии; положительный ответ на фоне терапии глюкокортикостероидами с или без иммуносупрессивной терапии с последующими рентгенологическими признаками разрешения абсцесса повышают вероятность наличия данного внекишечного проявления [7].

Лечение включает назначение глюкокортикостероидов, являющихся основной линией терапии, а также иммуносупрессоров и препаратов генно-инженерной биологической терапии [9, 20].

Метастатическая болезнь Крона

Метастатическая болезнь Крона — это редкое внекишечное проявление, характеризующееся наличием неказеозных эпителиоидноклеточных гранул на участках кожи, не граничащих с желудочно-кишечным трактом. Выявляется как у мужчин, так и у женщин в разных возрастных группах. Тесной взаимосвязи с тяжестью основного заболевания не установлено.

Кожные проявления присутствуют во время, после и в редких случаях до появления БК. Наиболее частой локализацией метастатической болезни Крона являются нижние

конечности, туловище, лицо, вульва и половой член. Кожные проявления представлены в виде одиночных или множественных элементов. Чаще характеризуются бессимптомным течением, при пальпации периодически отмечается болезненность. Клиническая картина представлена эритематозными, фиолетовыми, коричневыми перифолликулярными и лихеноидными папулами, бляшками, узелками, трещинами или язвами, локализующимися на шее, лице и конечностях. Поражение гениталий представлено отеком и уплотнением тканей. Кроме того, описано наличие вегетирующих папилломатозных узелков, имитирующих кондиломы и поражения, напоминающие кожные бородавки [1, 14].

Морфологическая картина кожных проявлений схожа с поражением кишечника при БК и включает наличие неказеозных гранулем, окруженных лимфононуклеарной инфильтрацией в дерме с распространением в подкожно-жировую клетчатку.

Лечение метастатической болезни Крона до сих пор разрабатывается. Существуют исследования, в которых отмечается спонтанное разрешение кожных проявлений. Отмечено также положительное влияние на течение заболевания при применении местных и системных глюкокортикостероидов [1, 29].

Синдром кишечного-ассоциированного артрита-дерматоза (BADAS)

Синдром кишечного-ассоциированного артрита-дерматоза (BADAS (bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome)) также является редким дерматологическим проявлением ВЗК, относящимся к группе нейтрофильных дерматозов. Характеризуется возникновением рецидивирующих везикуло-пустулезных высыпаний на коже без воспалительного компонента и болью в суставах. Чаще встречается у лиц женского пола. Основными причинами развития BADAS являются хирургические вмешательства, а именно бариатрическая хирургия. Замечена также связь BADAS с ВЗК, при котором в 25% случаев происходит развитие кожно-суставных изменений через 5 лет после поражения пищеварительной системы. В 57,3% случаев синдром кишечного-ассоциированного артрита-дерматоза ассоциирован с ЯК [5].

Патогенез BADAS не до конца изучен. Воспаление в желудочно-кишечном тракте приводит к продукции иммунных комплексов с кишечными антигенами, отложением их в коже и суставах, при котором происходят

активации классических и альтернативных путей комплемента, способствующих локальному воспалению. При BADAS отмечено также повышение IL-1 и IL-18 за счет активации эпителиальных клеток кишечника и локального врожденного иммунного ответа через Toll-подобные рецепторы и NOD-подобные рецепторы молекулярными паттернами кишечных бактериальных патогенов (PAMP (Pathogen-associated molecular pattern)) [3, 5].

BADAS характеризуется рецидивирующим течением и появлением элементов на коже с поражением суставов. Изменения кожи часто сочетаются с локальным артритом или полиартралгией. Поражение суставов не приводит к деформации и рентгенологическим изменениям. Кожные образования локализуются на верхних конечностях, но также нередко встречается вовлечение нижних конечностей и туловища. Поражения лица с вовлечением губ встречается редко. Длительность течения составляет от 2 до 8 дней, рецидивы каждые 1–6 недель. Дерматологические проявления характеризуются классической последовательной эволюцией элементов. Первоначально возникают эритематозные пятна размером от 3 до 10 мм, развивающиеся в папулезные и везикулярные элементы, а затем пустулезные поражения от 2–4 мм в диаметре в течение 1 или 2 дней. Клинически проявляются зудом, болью или бессимптомным течением [5, 12].

Диагноз подтверждается по совокупности данных жалоб, анамнеза, клинической картины, а также по морфологическим данным. Гистологические характеристики неспецифичны по отношению к другим нейтрофильным дерматозам. В биоптате на ранней стадии присутствует периваскулярный отек, вазодилатация и незначительная нейтрофильная инфильтрация в дерме. На поздней стадии клеточная инфильтрация представлена нейтрофилами, которые распространяются в эпидермис, образуя субкорнеальную пустулу. В биопсийном материале встречаются также макрофаги и эозинофилы [5].

Лечение BADAS зависит от степени тяжести. Единичные элементы самостоятельно разрешаются в течение нескольких дней. Тяжелое и/или персистирующее течение включает лечение антибиотиками и системными глюкокортикостероидами. Лечение основного заболевания с развитием BADAS включает широкий спектр лекарственных препаратов, таких как 5-АСК, иммуносупрессоры, биологические препараты и малые молекулы, приводящие к длительной ремиссии как со сто-

роны желудочно-кишечного тракта, так и со стороны кожно-суставных проявлений [5].

Лейкоцитокластический васкулит

Лейкоцитокластический васкулит — это редкое кожное внекишечное проявление ВЗК, встречающееся в основном у пациентов с БК. Клиническая картина разнообразна и представлена пальпируемой пурпурой, крапивницей и язвенно-некротическими поражениями преимущественно на нижних конечностях. Морфологические признаки включают периваскулярные инфильтраты, богатые нейтрофилами с фибриноидным некрозом стенок сосудов или обнаружением гранулем. Однако наличие лейкоцитокластического васкулита требует проведения дифференциальной диагностики с системными васкулитами, а также с последствиями приема анти-ФНО препаратов. Поскольку лейкоцитокластический васкулит связан с активностью заболевания, то лечение основного заболевания является первостепенным [23, 30].

Приобретенный буллезный эпидермолиз

Приобретенный буллезный эпидермолиз — это редкое аутоиммунное буллезное заболевание, характеризующееся синтезом аутоантител против коллагена VII. Приобретенный буллезный эпидермолиз ассоциирован с различными системными заболеваниями, в частности с ВЗК. Чаще представлен при БК, который встречается у 30% пациентов с приобретенным буллезным эпидермолизом. Кроме того, отмечена взаимосвязь с системной красной волчанкой, амилоидозом, тиреоидитом, синдромом множественной эндокринопатии, ревматоидным артритом, легочным фиброзом, хроническим лимфолейкозом, тимомой, диабетом, множественной миеломой и другими заболеваниями. В большинстве случаев симптомы со стороны пищеварительной системы предшествуют кожным проявлениям [24].

Классическими кожными поражениями являются плотные волдыри и эрозии с образованием рубцов и милиумов на поверхностях, которые локализуются в местах трения, таких как тыльная сторона кистей, суставы пальцев, локти, колени, крестцовые области и пальцы ног [24].

Морфологические характеристики включают наличие субэпидермальных булл с инфильтрацией нейтрофилов с примесью эозинофилов, моноцитов и лимфоцитов в верхних слоях дермы, а также присутствие фиброза и милиумов [24].

Медикаментозная терапия направлена на лечение основного заболевания и предотвращение присоединения вторичной инфекции. При отсутствии эффекта от стандартной терапии основного заболевания отмечена эффективность лечения высокими дозами внутривенного иммуноглобулина, иммуноадсорбции и экстракорпоральной фотохимиотерапии [24, 31].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В приемное отделение многопрофильного стационара г. Санкт-Петербурга в Елизаветинскую больницу 17.03.2023 г. поступила женщина К., 23 года, с жалобами на появление кашицеобразного стула с примесью видимой крови и слизи до 3 раз в сутки (ночью — 1 раз), болезненных язвенных дефектов нижних конечностей и повышение температуры тела до 38,5 °С.

Из анамнеза заболевания известно, что считает себя больной с конца февраля 2022 г., когда после перенесенной вирусной инфекции COVID-19 появились вздутие, периодическая боль в животе без четкой локализации, уменьшающаяся после акта дефекации, жидкий стул 7-го типа по бристольской шкале до 15 раз в сутки (ночью — 2 раза) с примесью слизи. За медицинской помощью не обращалась. Лечилась самостоятельно пробиотиками (энтерол и максилак) без положительной динамики. При употреблении вареного риса в рационе отметила улучшение самочувствия в виде снижения частоты дефекации до 3 раз в сутки, появления оформленных каловых масс 5-го типа по бристольской шкале. Пациентка обратилась в поликлинику по месту жительства в связи с болью в животе и сохранением периодического кашицеобразного стула. При обследовании: по данным лабораторного исследования — анемия и тромбоцитоз, по данным фиброгастродуоденоскопии (ФГДС) — патология не выявлена, со слов пациента (медицинская документация не предоставлена). Согласно физикальному осмотру и результатам дообследования состояние было расценено как синдром раздраженного кишечника с преобладанием диареи. На фоне приема нексиума (эзомепразол), креона (панкреатин), метеоспазмилла (симетикон + альверина цитрат), назначенных гастроэнтерологом, отмечена положительная динамика в виде купирования абдоминального болевого синдрома, урежения частоты стула до 1 раза в сутки и формирования каловых масс 5-го типа по бристольской шкале.

25.02.2023 г. вновь на фоне острой респираторно-вирусной инфекции появились боли в животе без четкой локализации схваткообразного характера, уменьшающиеся после акта дефекации, учащение стула до 10 раз в сутки (ночью — 2 раза) жидкой консистенции 7-го типа по бристольской шкале с примесью крови в конце акта дефекации. До 07.03.2023 г. пациентка вновь принимала препараты, назначенные ранее гастроэнтерологом. Была отмечена положительная динамика в виде купирования болевого абдоминального синдрома и уменьшения частоты стула до 5 раз в сутки, при этом патологические примеси в кале сохранялись.

Явное ухудшение отметила 07.03.2023 г., когда впервые заметила появление безболезненных гематом в области плеч и голеней. В течение дня количество и размеры элементов увеличивались, постепенно превращаясь в умеренно болезненные плотные узелки коричнево-синюшного цвета, возвышающиеся над поверхностью кожи. На третий день узелки самостоятельно вскрылись с образованием обширных болезненных язв с желто-багровым отделяемым. Беспокоило также повышение температуры тела до 38,6 °С. За медицинской помощью не обращалась, лечилась самостоятельно НПВП и антибактериальными препаратами (парацетамол, амоксилав в течение 3 дней), местно использовала повязки с ихтиолом на место язв. Постепенно общее самочувствие ухудшалось, отмечалась стойкая лихорадка до 37,7 °С, количество и размеры язв увеличивались, в связи с этим вызвала скорую медицинскую помощь. С 10.03 по 17.03.2023 г. находилась в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина с диагнозом «острый энтероколит средней степени тяжести». При лабораторном исследовании крови выявлены анемия и общевоспалительный синдром: лейкоциты $17,62 \times 10^9/\text{л}$ ($N=3,98-10,04 \times 10^9/\text{л}$), нейтрофилы абсолютное количество $12,83 \times 10^9/\text{л}$ ($N=1,82-7,42 \times 10^9/\text{л}$), эритроциты $3,38 \times 10^{12}/\text{л}$ ($N=3,91-5,31 \times 10^9/\text{л}$), гемоглобин 99,0 г/л ($N=117-147$ г/л), гематокрит 28,4% ($N=35-46\%$), тромбоциты $538 \times 10^9/\text{л}$ ($N=150-400 \times 10^9/\text{л}$), СОЭ 70 мм/ч ($N=0-20$ мм/ч), СРБ 248 мг/л ($N=0-5$ мг/л), ферритин 208,7 ($N=15-200$ мкг/л). В копрограмме — эритроциты 2–5–10 в поле зрения. Бактериологическое исследование кала на кишечно-патогенную группу отрицательное. Получены также отрицательные результаты исследования крови на антитела к ВПГ-1, 2, 3, РС-вирус, ВИЧ-1, 2, HCV, HBsAg, HBeAg. Серологическое исследование на иерсиниоз,

псевдотуберкулез отрицательное. При микроскопии мокроты кислотоустойчивые микобактерии не обнаружены.

По данным инструментального исследования обращают на себя внимание данные видеоилеоколоноскопии (ВКС) от 17.03.2023 г.: перианальная кожа не изменена. Наружные геморроидальные узлы не увеличены, спавшиеся, размером до 0,5 см. Видеокколоноскоп проведен до 45 см по отметкам колоноскопа, что примерно соответствует верхней трети сигмовидной кишки. Просветы сигмовидной кишки деформированы, складки сглажены, гаустрация отсутствует почти на всем протяжении, просветы сужены, плохо расправляются при инсуффляции, тонус кишки повышен. Сигмовидная кишка обычно сформирована. Слизистая оболочка прямой и сигмовидной кишки диффузно гиперемирована во всех осмотренных отделах, отечна, отмечается выраженная спонтанная и контактная кровоточивость, стенки кишки с обширными язвенными поверхностями, окруженные инфильтрированной слизистой оболочкой, а также с участками сплошной язвенной поверхности с островками инфильтрированной слизистой оболочки. По стенкам кишки — фибрин с кровью в обильном количестве. Выполнена биопсия из прямой и сигмовидной кишки. Заключение: эндоскопические признаки язвенного колита III степени (сверхтяжелая форма). По данным ФГДС от 17.03.2023 г.: анемия слизистой оболочки желудка, без эндоскопической патологии. При выполнении ЭКГ зарегистрирована синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 110 ударов в минуту. По данным рентгенографии органов грудной клетки (ОГК) — без органической патологии. В отделении получала инфузионную, антибактериальную (цефтриаксон, амикацин, ванкомицин) и противовоспалительную (НПВП) терапии.

Наличие тяжелых структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки и кожи, отсутствие инфекционной патологии требовало исключения дебюта воспалительного заболевания кишечника, в связи с этим осуществлен перевод в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» с диагнозом: язвенный колит, впервые выявленный, тяжелое течение. Осложнение: абсцессы правой голени и бедра. Узловатая эритема.

Из анамнеза жизни известно, что пациентка имеет высшее педагогическое образование. Не замужем. В 2020 г. установлен диагноз «бронхиальная астма», также в анамнезе

эктопия шейки матки. Другие хронические заболевания отрицает. Аллергологический анамнез без особенностей. Наследственность по пищеварительной, сердечно-сосудистой системам и онкологическим заболеваниям неотягощена. Гинекологический анамнез: менструальный цикл регулярный. Беременность, роды, аборт отрицает. Принимала оральные контрацептивы до момента госпитализации в Клиническую инфекционную больницу им. С.П. Боткина, которые впоследствии были отменены. Курение, злоупотребление алкоголем отрицает. Живет в квартире, бытовые условия удовлетворительные. Питание нерегулярное и несбалансированное с преобладанием углеводов, а также избыточного количества кофеина. Пациент ведет малоподвижный образ жизни. Эпидемиологический анамнез без особенностей: ВИЧ-инфекцию, гепатиты, сифилис, туберкулез, переливания крови, хирургические вмешательства отрицает.

В приемном покое СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» осмотрена врачом-терапевтом и врачом-хирургом. Состояние больной расценено как тяжелое. Сознание ясное, в контакт вступает легко, эмоциональная лабильность не выражена, в пространстве и времени ориентирована. Телосложение правильное, нормостеническое. Масса тела — 58,0 кг, рост — 160 см. Индекс массы тела — 22,6 кг/м². Кожные покровы бледные, тургор и влажность умеренные, отмечается сухость кожи кистей. В области голеней отмечаются множественные язвенные дефекты с подрытыми краями, а также кожные элементы синюшно-го цвета, возвышающиеся над поверхностью кожи, в области предплечий и нижних конечностей. Периферические лимфатические узлы не увеличены, подвижные, эластичной консистенции, безболезненные. Отеков нет. Отмечается пастозность голеней, стоп. Тоны сердца ясные, шумы не выслушиваются, ЧСС — 96 ударов в минуту. Пульс — 94 удара в минуту, симметричный, ритмичный, удовлетворительного наполнения. Артериальное давление — 118/78 мм рт.ст. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. Частота дыхательных движений — 16 в минуту. Живот не вздут, не участвует в акте дыхания. При поверхностной ориентировочной пальпации имеется локальное напряжение мышц передней брюшной стенки. При глубокой пальпации по Образцову–Стражеско слепая, сигмовидная, нисходящая ободочная кишка умеренно болезненные, гладкие, плотные, подвижные. Селезенка, нижний край печени не

пальпируются. Аускультативно — перистальтика выслушивается, газы отходят. Патологии со стороны мочеполовой и костно-мышечной систем не обнаружено.

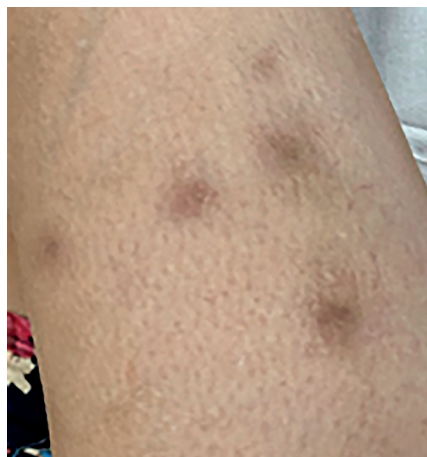


Рис. 2. Множественные безболезненные, незначительно уплотненные пятна диаметром от 0,2 до 0,5 мм. Фотографии выполнены и опубликованы с разрешения больной

Fig. 2. Multiple painless, slightly indurated spots with a diameter of 0.2 to 0.5 mm. Photos taken and published with the permission of the patient



Рис. 3. Болезненные множественные гематомы с зоной флюктуации в центре при пальпации. Фотографии выполнены и опубликованы с разрешения больной

Fig. 3. Painful multiple hematomas with a zone of fluctuation in the center on palpation. Photos taken and published with the permission of the patient

Согласно жалобам и результатам лабораторного исследования пациентка направлена в гастроэнтерологическое отделение для консервативного лечения, обследования и динамического наблюдения.

В гастроэнтерологическом отделении больная предъявляла жалобы на сохранение стула до 3 раз в сутки (ночью — 1 раз) кашицеобразной консистенции с примесью крови, боли в животе низкой интенсивности без четкой локализации, повышение температуры тела до 38,5 °С, общую слабость, головную боль и головокружение по утрам. Беспокоило также появление болезненных язвенных дефектов нижних конечностей и гематом на плечах.

При тщательном физикальном осмотре цвет кожных покровов и слизистых оболочек бледный, сухой. Характер поражения кожи распространенный, с преимущественной локализацией на верхних и нижних конечностях. На коже плеч расположены множественные несимметричные округлые пятна синюшного оттенка, незначительно уплотненные и безболезненные при пальпации, диаметром от 0,2 до 0,5 мм (рис. 2). На левой голени отмечается крупный, глубокий болезненный язвенный дефект полигональной формы, багрово-фиолетового цвета с подрытыми краями. Кожа вокруг язвенного дефекта гиперемированная, отечная, дно язвы представлено некротическими массами с серозно-гнойным отделяемым без запаха, диаметром около 10 см. На левом бедре отмечается крупный болезненный язвенный дефект округлой формы с приподнятыми краями и серозным отделяемым. На голенях отмечаются также умеренно болезненные множественные (более 7 штук) гематомы фиолетового цвета, возвышающиеся над поверхностью кожи с зоной флюктуации в центре при пальпации (рис. 3). Остальные участки тела без изменений. Отмечаются отеки нижних конечностей, чувствительность сохранена, движение в полном объеме.

По данным лабораторного исследования выявлены анемия и общевоспалительный синдром. В клиническом анализе крови: эритроциты $3,12 \times 10^{12}/л$ ($N=3,50-5,00 \times 10^{12}/л$), гемоглобин 83,0 г/л ($N=120,0-140,0$ г/л), тромбоциты $876 \times 10^9/л$ ($N=150-400 \times 10^9/л$), лейкоциты $9,5 \times 10^9/л$ ($N=4,0-9,0 \times 10^9/л$), нейтрофилы абсолютное значение $6,3 \times 10^9/л$ ($N=2,0-5,5 \times 10^9/л$); в биохимическом анализе крови: общий белок 53,0 г/л ($N=65-85$ г/л), альбумин 21 г/л ($N=35-50$ г/л); в общем анализе мочи — без особенностей. При поступлении больной проводилось также ми-

кробиологическое исследование крови, кала, отделяемого из раневой поверхности голеней.

На основании жалоб, лабораторно-инструментальных методов исследования установлен предварительный диагноз. *Основной:* Язвенный колит, дебют, тяжелое течение. Внекишечные проявления: Узловатая эритема? Гангренозная пиодермия? *Осложнение:* Хроническая гипохромная микроцитарная анемия средней степени тяжести. *Сопутствующий:* Бронхиальная астма, вне обострения. Эктопия шейки матки.

В связи с выраженным язвенно-некротическим поражением кожи, патологией со стороны пищеварительной системы, интоксикационным синдромом было назначено лечение: эмпирическая антибактериальная (цефтриаксон 2 г 1 раз в день и метронидазол 100 мл 3 раза в день внутривенно, ванкомицин 1 г 2 раза в день перорально), противовоспалительная (месалазин 4 г 1 раз в день, свечи месалазин 2 г 1 раз в день, ибупрофен 200 мг в сутки 1 раз в день), спазмолитическая (дротаверин 2 мл 2 раза в день), инфузионная терапия.

Проведена повторная консультация хирурга. При осмотре на правой, левой голени и стопах — множественные плотные подкожные образования с размягчением в центре, размерами от 1 до 4 см, некоторые из них с истончением эпидермиса. Под местной анестезией было выполнено вскрытие трех образований на левой голени, четырех на правой голени. Получено мутное, серозно-геморрагическое отделяемое, ограниченное подкожно-жировой клетчаткой. Ранее вскрытые образования — с инфильтрированными краями без гиперемии, пальпация болезненная. В дне дефектов — грануляционная ткань, также на задней поверхности правой голени и правого бедра имеются дефекты кожи размерами 7×4 см без признаков инфицирования. Дополнительно был иссечен край язвенного дефекта для гистологического исследования. Даны рекомендации по поводу ограничения физических нагрузок, лечения основного заболевания, назначен лабораторный контроль, а также ежедневное проведение перевязок.

При лабораторном дообследовании выявлены следующие показатели, свидетельствующие о системном воспалительном синдроме: повышение уровня СРБ — 275,1 мг/л (норма 0,0–5,0 мг/л) и прокальцитонина — 5,680 нг/мл (норма 0,00–0,50 нг/мл), резко положительная скрытая кровь в кале (+++), наличие слизи (+++) и крови (++) в кале.

Иммунохроматографическое экспресс-исследование кала на токсины А и В *Clostridium difficile*: не обнаружено. Молекулярно-биологическое исследование крови на цитомегаловирус: не обнаружено. Исследование уровня кальпротектина в кале $> 18\,000$ мкг/г ($N < 50$ мкг/г). По результатам посева биологического материала (бактериологическое исследование крови на стерильность, бактериологическое исследование на дизгруппу и сальмонеллез, посев кала на условно-патогенную флору с определением чувствительности к антибиотикам, бактериологическое исследование гнойного отделяемого) роста микрофлоры не обнаружено.

ДАННЫЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОГО ИНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

При проведении УЗИ мягких тканей по боковой поверхности правого бедра, в верхней трети, и по переднелатеральной поверхности правой голени, в средней трети, определяется инфильтрация мягких тканей с нарушением дифференцировки структур, жидкостные скопления в виде полос шириной до 7 мм.

По данным КТ ОБП и малого таза с последующим внутривенным введением контрастного вещества (йопромид 300 мг/мл — 100 мл), и контрастированием *per os* (тразограф 10 мл): КТ-картина утолщения стенок ободочной, сигмовидной и прямой кишки с формированием ригидности стенок и выраженного сужения просвета кишки (вероятно,

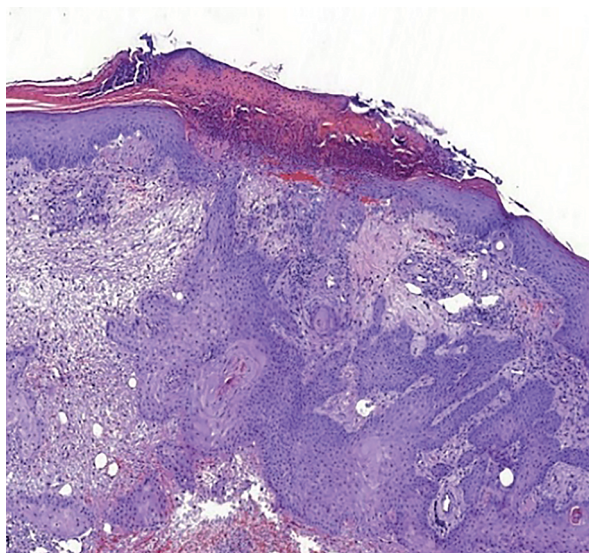


Рис. 4. Гнойно-некротическая пустула. $\times 10.0$, окраска гематоксилином и эозином

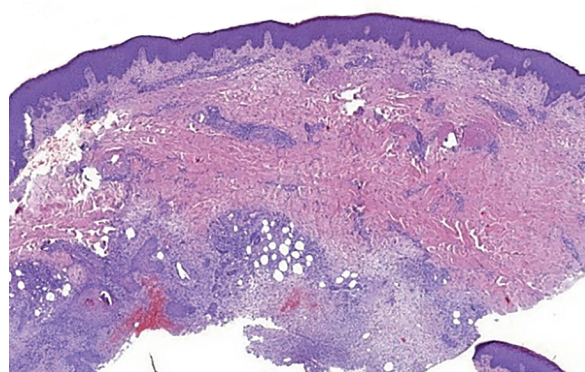
Fig. 4. Purulent-necrotic pustule. $\times 10.0$, hematoxylin and eosin staining

воспалительные изменения хронического характера).

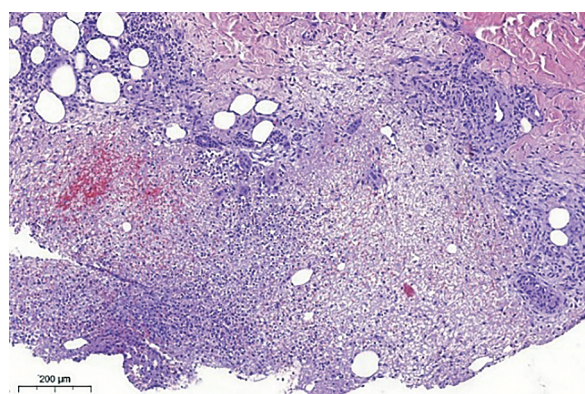
По данным дуплексного сканирования вен и артерий нижних конечностей от 28.03.2023 г. ультразвуковых признаков тромбозов глубоких вен и варикозной трансформации, тромбозов подкожных вен, а также формирования бляшек, стенозических поражений и окклюзий на протяжении аорто-подвздошного и бедренно-подколенного сегментов на доступных визуализации участках с двух сторон не выявлено.

При выполнении компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 24.03.2023 г. «свежих» очаговых и инфильтративных изменений легочной паренхимы не выявлено. Кальцинированные очаги в S_2 , S_5 правого легкого.

По данным ЭКГ, эхокардиографии (ЭхоКГ), ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП), почек, матки и придатков, флюорографии легких в двух проекциях



a/a



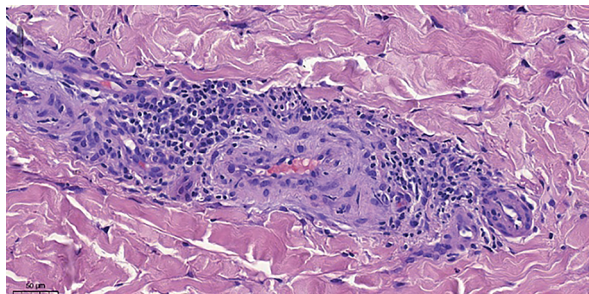
б/б

Рис. 5. Гнойно-некротический очаг в гиподерме при малом $\times 10.0$ (а) и большом $\times 20.0$ (б) увеличении, окраска гематоксилином и эозином

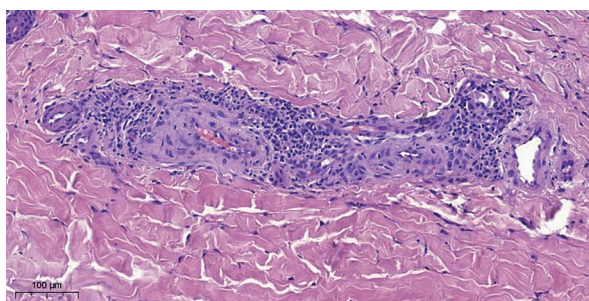
Fig. 5 Purulent-necrotic focus in the hypodermis at low $\times 10.0$ (a) and high $\times 20.0$ (b) magnification, hematoxylin and eosin staining

структурных и гемодинамически значимых изменений не выявлено.

Получены результаты гистологического исследования кожи с подкожно-жировой клетчаткой с кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины им. профессора



a/a



b/b

Рис. 6. Отек и набухание стенки артериол с периваскулярной лимфоплазматической воспалительной инфильтрацией без деструктивных изменений в стенке (а, б). $\times 20.0$, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 6. Edema and swelling of the wall of arterioles with perivascular lymphoplasmacytic inflammatory infiltration without destructive changes in the wall (a, b). $\times 20.0$, hematoxylin and eosin staining

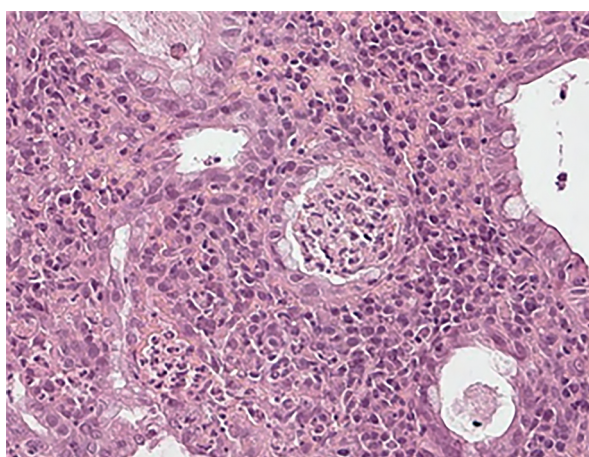


Рис. 7. Кистозно-расширенные крипты, крипт-абсцессы. $\times 20.0$, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 7. Cystic-dilated crypt abscesses. $\times 20.0$, hematoxylin and eosin staining

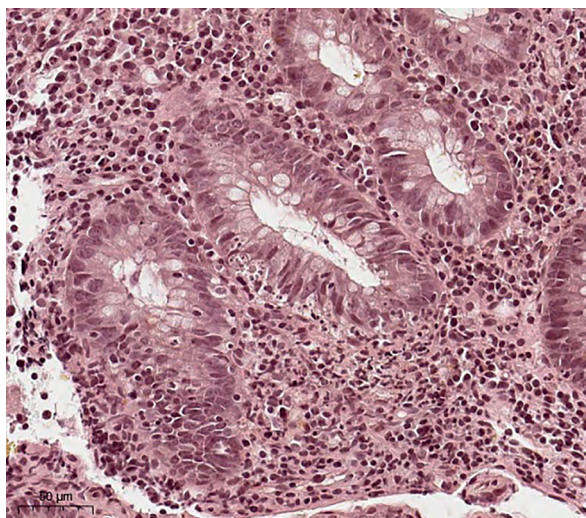


Рис. 8. Криптит. $\times 20.0$, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 8. Cryptite. $\times 20.0$, Hematoxylin and eosin staining

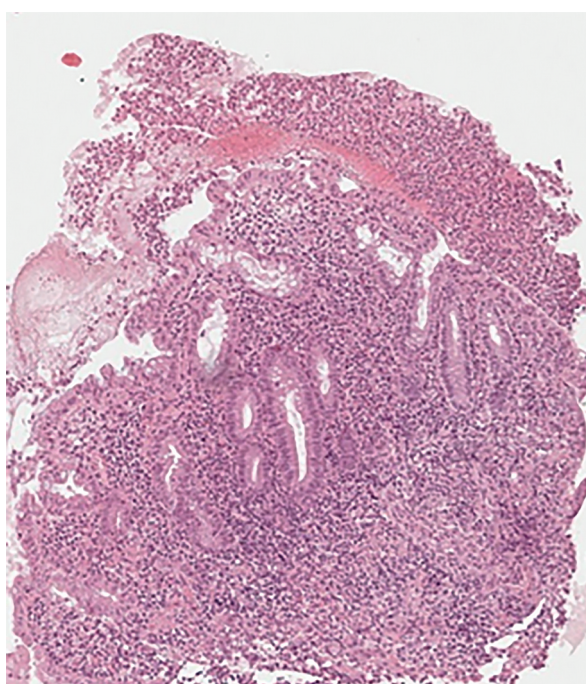


Рис. 9. Утолщенные участки слизистой оболочки с villous и псевдополипозной трансформацией, эрозиями с фибринозно-лейкоцитарным экссудатом на поверхности, выраженной диффузной и нодулярной воспалительной инфильтрацией стромы. $\times 10.0$, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 9. Thickened areas of the mucous membrane with villous and pseudopolypous transformation, erosions with fibrinous-leukocyte exudate on the surface, pronounced diffuse and nodular inflammatory infiltration of the stroma. $\times 10.0$, hematoxylin and eosin staining

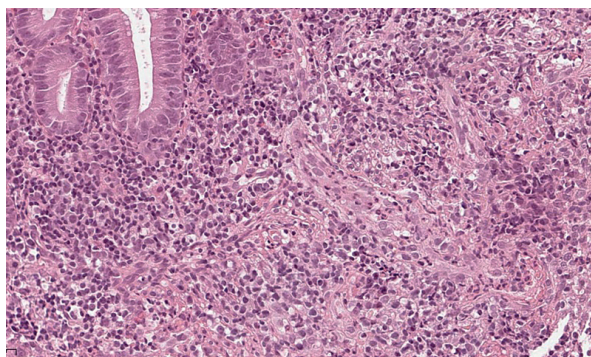


Рис. 10. Базальный плазмцитоз, лейкостаз, набухание эндотелия сосудов, эмпериполез. $\times 20,0$, окраска гематоксилином и эозином

Fig. 10. Basal plasmacytosis, leukostasis, vascular endothelial swelling, emperipolesis. $\times 20,0$, Hematoxylin and eosin staining

Д.Д. Лохова СПбГПМУ. В присланных фрагментах кожи определяется гнойно-некротическая пустула с перифокальной реактивной псевдоэпителиоматозной гиперплазией эпидермиса (рис. 4). В глубоких слоях дермы (гиподермы) определяются множественные очаги некроза с гнойным экссудатом и апоптозом ядер (рис. 5, а, б) без наличия кокко-бациллярной и микотической микрофлоры при электрокрасках (Романовский–Гимза и PAS-реакция). В микрососудах и артериолах определяется отек и мукоидное набухание без деструктивных изменений с перифокальной периваскулярной лимфоплазмочитарной воспалительной инфильтрацией с неравномерным утолщением стенки и сужением просвета сосудов (рис. 6). Заключение: гистологическая картина гангренозной пиодермии.

Получены результаты гистологического исследования слизистой оболочки толстой кишки 05.04.2023 г. (пересмотр на кафедре патологической анатомии с курсом судебной медицины им. профессора Д.Д. Лохова СПбГПМУ). При гистологическом исследовании биоптатов, маркированных как образцы из прямой и сигмовидной кишки, определяются крупные фрагменты слизистой оболочки с villous и псевдополипозной трансформацией, нарушением целостности эпителиальной выстилки в виде эрозий и язвенных дефектов, обилием полиморфноядерных лейкоцитов. В собственной пластинке слизистой оболочки диффузно-нодулярная инфильтрация лейкоцитами и эозинофилами с примесью лимфоцитов и плазмочитов. Архитектоника крипт нарушена, определяются криптиты и крипт-абсцессы,

с отчетливым базальным плазмочитозом, без очевидных эпителиоидно-клеточных гранул. Воспалительная инфильтрация распространяется в утолщенную мышечную пластинку. В строме выраженное полнокрое и лейкостаз, набухание эндотелия сосудов с эмпериполезом (рис. 7–10).

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ

Несмотря на стабильную гемодинамику и проводимое лечение, у больной сохранялась выраженная боль со стороны язвенных дефектов нижних конечностей, а также жидкий стул с примесью крови до 3 раз в сутки (из них ночью 0–1 раз).

Отсутствие эффекта на проводимую терапию НПВП (парацетамол, ибупрофен) для купирования болей в области язв потребовало назначения *sol. Tramadol* 50 мг/мл — 2 мл внутримышечно. Кроме того, было обнаружено прогрессирование анемии (гемоглобин 83,0 г/л $\rightarrow$ 68,0 г/л), поэтому была проведена гемотрансфузия 1 дозой эритроцитарной взвеси с последующей положительной динамикой (гемоглобин 68,0 г/л $\rightarrow$ 75,0 г/л).

Впоследствии была достигнута положительная динамика лабораторных показателей: уменьшение воспалительного синдрома (СРБ 275,1 мг/л $\rightarrow$ 230,0 мг/л $\rightarrow$ 45,7 м/л, прокальцитонин 5,680 нг/мл $\rightarrow$ 1,030 нг/мл $\rightarrow$ 0,247 нг/мл), а также нормализация температуры, однако состояние пациентки оставалось тяжелым.

Результаты дополнительного лабораторного исследования и отсутствия роста патогенной микрофлоры в посевах биологического материала позволили назначить системные глюкокортикостероиды (преднизолон в дозе 120 мг внутривенно). Начальная положительная динамика была отмечена после первого введения иммуносупрессоров, которая проявлялась уменьшением болевого синдрома, а также появлением признаков регенерации тканей (вторичное натяжение под струпом). На третий день после проведения пульс-терапии преднизолоном отмечена отчетливая положительная динамика как со стороны кожи, так и со стороны желудочно-кишечного тракта. Прогрессирование и распространение язвенно-некротического повреждения кожи было остановлено, выраженность болевого синдрома значительно уменьшилась. При осмотре выявлено уменьшение размеров дефектов кожных покровов в динамике, наличие умеренно-отечных краев без гиперемии и с развитием грануляционной ткани. Новых

подкожных образований и инфильтратов не определялось, сохранялась пастозность голеней и стоп. Со стороны пищеварительной системы боли в животе отсутствовали, частота стула сократилась до 2–3 раз (ночью — 0 раз),

стул приобрел полуформленную консистенцию без видимой крови и слизи.

На основании клинико-лабораторно-инструментальных методов сформулирован окончательный диагноз.

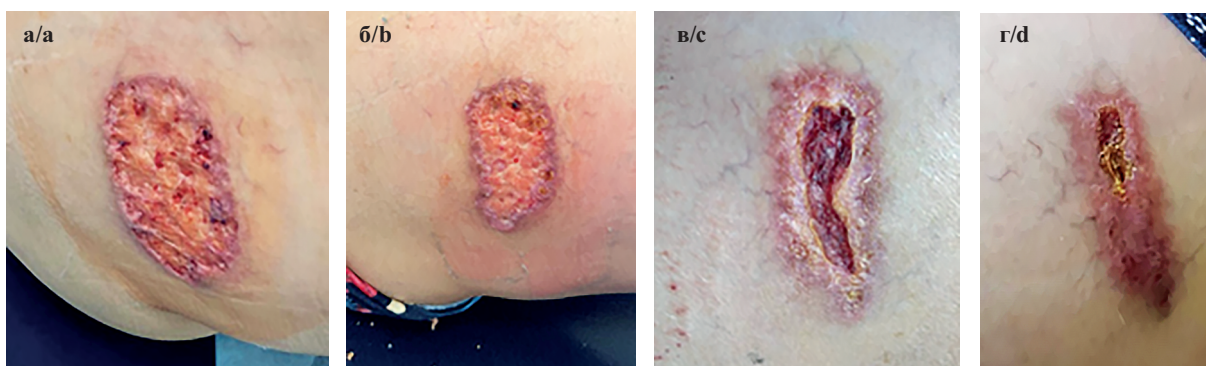


Рис. 11. Поражение кожи до начала гормональной терапии (а); 8-й день приема преднизолона (б); 3 недели приема преднизолона — амбулаторное лечение (в); 12 недель приема преднизолона — амбулаторное лечение (г)

Fig. 11. Skin lesion before hormone therapy (a); day 8 of taking prednisolone (b); 3 weeks of prednisolone — outpatient treatment (c); 12 weeks of prednisolone — outpatient treatment (d)

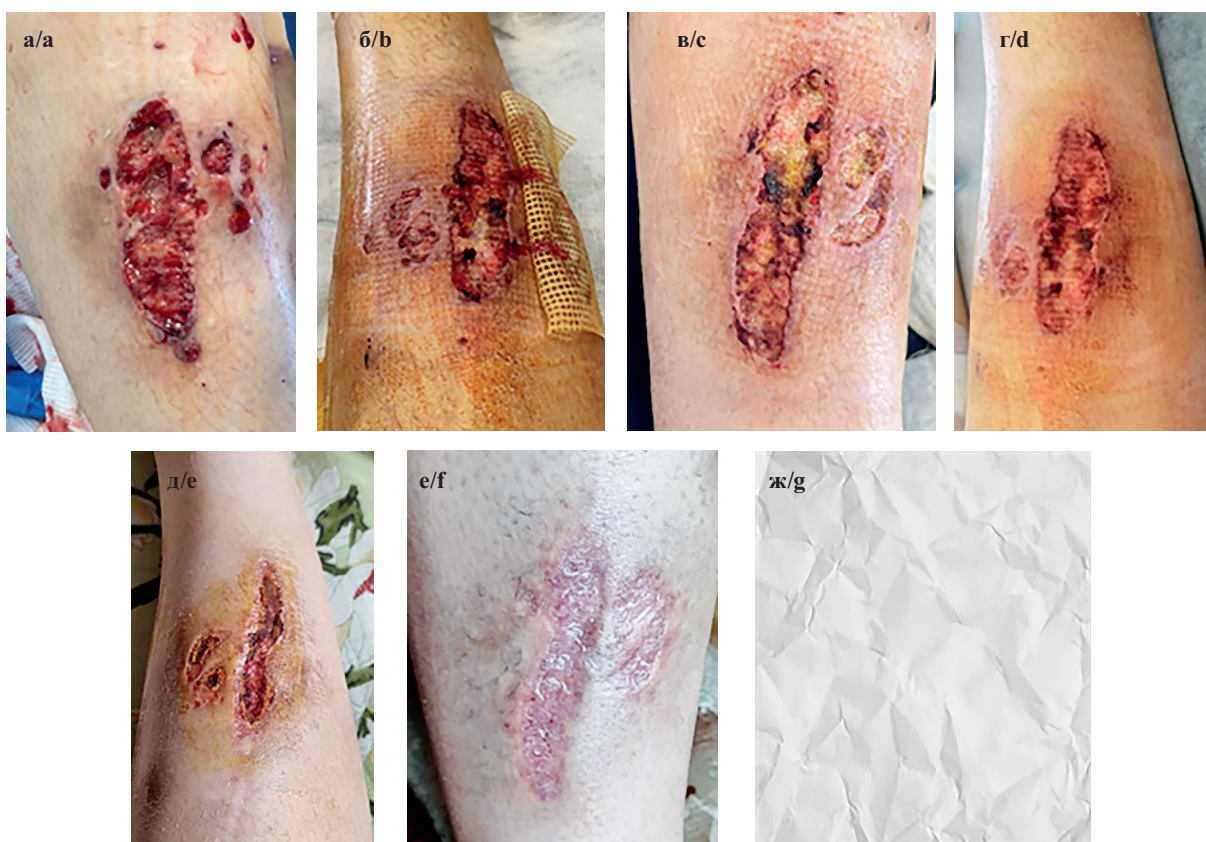


Рис. 12. Поражение кожи до начала гормональной терапии (а); 3-й день приема преднизолона (б); 15-й день госпитализации, 5-й день приема преднизолона (в); 8-й день приема преднизолона (г); 3 недели приема преднизолона — амбулаторное лечение (д), 12 недель приема преднизолона — амбулаторное лечение (е); формирование рубцовой ткани (вид папиросной бумаги) (ж)

Fig. 12. Skin lesion before hormone therapy (a); day 3 of taking prednisolone (b); day 15 of hospitalization, day 5 of prednisolone (c); day 8 of taking prednisolone (d); 3 weeks of prednisolone — outpatient treatment (e); 12 weeks of prednisolone — outpatient treatment (f); formation of scar tissue (tissue paper type) (g)

Основной: Язвенный колит, острое течение, левостороннее поражение, тяжелая атака (индекс Мейо 10 баллов). Внекишечные проявления: Гангренозная пиодермия. *Осложнения:* Анемия хронических заболеваний средней степени тяжести. *Сопутствующие:* Бронхиальная астма, вне обострения. Эктопия шейки матки.

Пациентке рекомендовано продолжить прием преднизолона в таблетированной форме 75 мг в сутки с постепенным снижением дозы, эзомепразол 20 мг утром 1 таблетку и кальция D₃ никомед по 1 таблетке 2 раза в день на весь курс приема преднизолона, пентаса (месалазин) 3 г (6 таблеток по 500 мг) в сутки, клизмы Салофальк по 2 г 2 раза в день. На амбулаторном этапе рекомендовано наблюдение хирурга и гастроэнтеролога, контроль лабораторных показателей: клинического и биохимического (глюкоза, общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин, креатинин, мочевины, С-реактивный белок, калий, натрий, ЩФ, ГГТ, амилаза, альбумин) анализов крови, общего анализа мочи, анализа кала на скрытую кровь, фекальный кальпротектин. Кроме того, необходимо выполнение анализа крови на развернутую диагностику антифосфолипидного синдрома и ФКС в динамике через 6 месяцев.

В настоящее время пациентка закончила курс преднизолона. Состояние удовлетворительное. Стул 1 раз в сутки, оформленной консистенции без патологических примесей. Наблюдается положительная динамика со стороны кожных проявлений в виде эпителизации язвенно-некротических дефектов с формированием рубцов. Динамика язвенных дефектов до и на фоне терапии системными глюкокортикостероидами представлена на рисунках 11 и 12.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье представлено клиническое наблюдение пациентки с дебютом язвенного колита и развитием такого внекишечного проявления, как гангренозная пиодермия. Гангренозная пиодермия (язвенная форма), установлена на основании клинических данных и диагностических шкал с наличием главных и второстепенных критериев.

Согласно критериям PARACELsus (2018), у пациентки отмечались:

а) большие критерии (3 балла) — прогрессирующее течение заболевания, отсутствие альтернативного диагноза, красновато-фиолетовый край язвы;

б) малые критерии (2 балла) — улучшение на фоне приема иммуносупрессантов, характерная полигональная форма язв, выраженная боль в области язвенных дефектов, феномен патергии;

в) дополнительные критерии (1 балл) — подрытые края язвы и системное заболевание.

По итогам критериев PARACELsus (2018) пациентка набрала 17 баллов, что указывает на наличие гангренозной пиодермии.

Согласно альтернативному варианту диагностических критериев ГП от 2018, у пациентки выявлен нейтрофильный инфильтрат по данным гистологического исследования, а также наличие более 4 малых критериев, таких как отсутствие инфекции при гистологическом исследовании, феномен патергии, дебют системного заболевания, характерный внешний вид и последовательность развития элементов на коже, формирование рубцов в виде «папиросной бумаги» на месте заживших язв, а также положительный ответ после начала приема иммуносупрессоров. Таким образом, наличие основного и второстепенных критериев свидетельствуют в пользу кожного внекишечного проявления в виде гангренозной пиодермии.

Повышенный уровень прокальцитонина требовал включения в дифференциальный поиск сепсиса ввиду длительных общевоспалительного и лихорадочного синдромов, наличия предположительного очага инфекции нижних конечностей в местах изъязвлений. Однако при ретроспективной оценке установлено, что длительно текущие общевоспалительный синдром и синдром лихорадки были связаны с некробиотическим процессом подлежащих мягких тканей, в том числе миолизом мышечной ткани и ассоциированной с язвенным колитом аутовоспалительной реакции в результате избыточного синтеза провоспалительных и воспалительных цитокинов [19, 26].

Таким образом, междисциплинарное взаимодействие, включающее дерматолога, имеет важное значение для диагностики и лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и дерматологическими проявлениями с целью контроля воспалительного процесса и повышения качества жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи,

прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aberumand B., Howard J., Howard J. Metastatic Crohn's Disease: An Approach to an Uncommon but Important Cutaneous Disorder. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 8192150. DOI: 10.1155/2017/8192150. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28127561; PMCID: PMC5239966.
2. Alavi A., French L.E., Davis M.D. et al. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18(3): 355–72. DOI: 10.1007/s40257-017-0251-7
3. Alshahrani K.S., Almohaya A.M., Hussein R.S., Ali R.H. Enthesitis in Bowel-Associated Dermatitis-Arthritis Syndrome in an Ulcerative Colitis Patient. *Case Rep Rheumatol.* 2022; 2022: 4556250. DOI: 10.1155/2022/4556250. PMID: 35462852; PMCID: PMC9019431.
4. Antonelli E., Bassotti G., Tramontana M. et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med.* 2021; 10(2): 364. DOI: 10.3390/jcm10020364. PMID: 33477990; PMCID: PMC7835974.
5. Aromolo I.F., Simeoli D., Maronese C.A. et al. The Bowel-Associated Arthritis-Dermatosis Syndrome (BADAS): A Systematic Review. *Metabolites.* 2023; 13(7): 790. DOI: 10.3390/metabo13070790. PMID: 37512497; PMCID: PMC10386568.
6. Beraldo R.F., Marcondes M.B., Baima J.P. et al. Hidradenitis Suppurativa as a Paradoxical Side Effect to the Use of Adalimumab in Patients with Crohn's Disease? *Clin Exp Gastroenterol.* 2020; 13: 293–8. DOI: 10.2147/CEG.S263685. PMID: 32943900; PMCID: PMC7473976.
7. Bollegala N., Khan R., Scaffidi M.A. et al. Aseptic Abscesses and Inflammatory Bowel Disease: Two Cases and Review of Literature. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2017: 5124354. DOI: 10.1155/2017/5124354. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28265555; PMCID: PMC5317120.
8. Catalán-Serra I., Martín-Moraleda L., Navarro-López L. et al. Crohn's disease and Sweet's syndrome: an uncommon association. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010; 102(5): 331–7. DOI: 10.4321/s1130-01082010000500009. PMID: 20524763.
9. Fillman H., Riquelme P., Sullivan P.D., Mansoor A.M. Aseptic abscess syndrome. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(10): e236437. DOI: 10.1136/bcr-2020-236437. PMID: 33122231; PMCID: PMC7597475.
10. George C., Deroide F., Rustin M. Pyoderma gangrenosum — a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2019; 19(3): 224–8. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-224. PMID: 31092515; PMCID: PMC6542232.
11. Hafsi W., Badri T. Erythema Nodosum. 2022 Nov 28. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29262192
12. Heard M., Zhang M., Jorizzo J.L. A case of bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome treated with ustekinumab: The importance of targeting underlying gastrointestinal disease. *JAAD Case Rep.* 2020; 6(6): 506–8. DOI: 10.1016/j.jdcr.2020.04.001. PMID: 32490110; PMCID: PMC7256244.
13. Heath M.S., Ortega-Loayza A.G. Insights Into the Pathogenesis of Sweet's Syndrome. *Front Immunol.* 2019; 10: 414. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00414. PMID: 30930894; PMCID: PMC6424218.
14. Ickrath F., Stoevesandt J., Schulmeyer L. et al. Metastatic Crohn's disease: an underestimated entity. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021; 19(7): 973–82. DOI: 10.1111/ddg.14447. Epub 2021 May 7. PMID: 33960613
15. Jockenhöfer F., Wollina U., Salva K.A. et al. The PARACELUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 2019; 180(3): 615–20. DOI: 10.1111/bjd.16401
16. Luporini R.L., Silva PCBDAC and Regueiro M. Hidradenitis suppurativa: Coexistence or dermatological extraintestinal manifestation of Crohn's disease? *Front. Med.* 2023; 10: 1151370. DOI: 10.3389/fmed.2023.1151370
17. Maverakis E., Ma C., Shinkai K. et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol.* 2018; 154(4): 461–6. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5980
18. Maverakis E., Marzano A.V., Le S.T. et al. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1): 81. DOI: 10.1038/s41572-020-0213-x

19. Mimos O., Benoist J.F., Edouard A.R. et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 1998; 24(2): 185–8. DOI: 10.1007/s001340050543. PMID: 9539079
20. Owczarczyk-Saczonek A., Kasprzowicz-Furmańczyk M., Kuna J. et al. Aseptic Abscess Syndrome in Rheumatoid Arthritis Patient. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(10): 1354. DOI: 10.3390/medicina58101354. PMID: 36295515; PMCID: PMC9609381.
21. Pérez-Garza D.M., Chavez-Alvarez S., Ocampo-Candiani J., Gomez-Flores M. Erythema Nodosum: A Practical Approach and Diagnostic Algorithm. *Am J Clin Dermatol.* 2021; 22(3): 367–78. DOI: 10.1007/s40257-021-00592-w. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33683567; PMCID: PMC7938036.
22. Requena L., Sánchez Yus. E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg.* 2007; 26(2): 114–25. DOI: 10.1016/j.sder.2007.02.009. PMID: 17544964.
23. Rocha T.B., Garate ALSV., Beraldo R.F. et al. Leukocytoclastic Vasculitis as an Extraintestinal Manifestation of Crohn's Disease. *Case Rep Gastroenterol.* 2021; 15(3): 825–31. DOI: 10.1159/000519003. PMID: 34720830; PMCID: PMC8543354.
24. Russo I., Ferrazzi A., Zanetti I., Alaibac M. Epidermolysis bullosa acquisita in a 17-year-old boy with Crohn's disease. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2015210210. DOI: 10.1136/bcr-2015-210210. PMID: 26163555; PMCID: PMC4499763
25. Salgado-Peralvo A.O., Montero-Alonso M., Kewalramani N. et al. Prevalence of aphthous stomatitis in patients with inflammatory bowel disease after the treatment with monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2022; 27(6): e588-e599. DOI: 10.4317/medoral.25528. PMID: 36173720; PMCID: PMC9648636.
26. Samsudin I., Vasikaran S.D. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev.* 2017; 38(2): 59–68. PMID: 29332972; PMCID: PMC5759088.
27. Sbeit W., Kadah A., Mahamid M. et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 32(11): 1422–31. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001918. PMID: 32925508
28. Sleiman J., Hitawala A.A., Cohen B. et al. Systematic Review: Sweet Syndrome Associated with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021; 15(11): 1864–76. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab079. PMID: 33891004; PMCID: PMC8675328.
29. Streight K.L., Braun T.L., Lowe N., Kim S.J. A Rare Clinical Presentation of Metastatic Crohn's Disease. *Cureus.* 2020; 12(5): e8285. DOI: 10.7759/cureus.8285. PMID: 32467818; PMCID: PMC7250390.
30. Sy A., Khalidi N., Dehghan N. et al. Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC); Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45(4): 475–82. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.006. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26315859; PMCID: PMC4982464.
31. Tešanović Perković D., Bukvić Mokos Z., Marinović B. Epidermolysis Bullosa Acquisita-Current and Emerging Treatments. *J Clin Med.* 2023; 12(3): 1139. DOI: 10.3390/jcm12031139. PMID: 36769788; PMCID: PMC9917799.
32. Trefond L., Frances C., Costedoat-Chalumeau N. et al. On Behalf Of The French Study Group On Aseptic Abscesses. Aseptic Abscess Syndrome: Clinical Characteristics, Associated Diseases, and up to 30 Years' Evolution Data on a 71-Patient Series. *J Clin Med.* 2022; 11(13): 3669. DOI: 10.3390/jcm11133669. PMID: 35806955; PMCID: PMC9267245
33. Veloso F.T. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol.* 2011; 17(22): 2702–7. DOI: 10.3748/wjg.v17.i22.2702. PMID: 21734777; PMCID: PMC3122258.
34. Villarreal-Villarreal C.D., Ocampo-Candiani J., Villarreal-Martínez A. Sweet Syndrome: A Review and Update. *Actas Dermosifiliogr.* 2016; 107(5): 369–78. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2015.12.001. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26826881.
35. Who first described Erythema Nodosum? Доступен по: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (дата обращения 17.07.2023).
36. Zhang M., Chen Q.D., Xu H.X. et al. Association of hidradenitis suppurativa with Crohn's disease. *World J Clin Cases.* 2021; 9(15): 3506–16. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i15.3506. PMID: 34046451; PMCID: PMC8130070.

REFERENCES

1. Aberumand B., Howard J., Howard J. Metastatic Crohn's Disease: An Approach to an Uncommon but Important Cutaneous Disorder. *Biomed Res Int.* 2017; 2017: 8192150. DOI: 10.1155/2017/8192150. Epub 2017 Jan 3. PMID: 28127561; PMCID: PMC5239966.
2. Alavi A., French L.E., Davis M.D. et al. Pyoderma Gangrenosum: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2017; 18(3): 355–72. DOI: 10.1007/s40257-017-0251-7
3. Alshahrani K.S., Almohaya A.M., Hussein R.S., Ali R.H. Enthesitis in Bowel-Associated Dermatositis-Arthritis Syndrome in an Ulcerative Colitis Patient. *Case Rep Rheumatol.* 2022; 2022: 4556250. DOI: 10.1155/2022/4556250. PMID: 35462852; PMCID: PMC9019431.
4. Antonelli E., Bassotti G., Tramontana M. et al. Dermatological Manifestations in Inflammatory Bowel Diseases. *J Clin Med.* 2021; 10(2): 364. DOI: 10.3390/jcm10020364. PMID: 33477990; PMCID: PMC7835974.
5. Aromolo I.F., Simeoli D., Maronese C.A. et al. The Bowel-Associated Arthritis-Dermatositis Syndrome (BA-DAS): A Systematic Review. *Metabolites.* 2023; 13(7):

790. DOI: 10.3390/metabo13070790. PMID: 37512497; PMCID: PMC10386568.
6. Beraldo R.F., Marcondes M.B., Baima J.P. et al. Hidradenitis Suppurativa as a Paradoxical Side Effect to the Use of Adalimumab in Patients with Crohn's Disease? *Clin Exp Gastroenterol.* 2020; 13: 293–8. DOI: 10.2147/CEG.S263685. PMID: 32943900; PMCID: PMC7473976.
7. Bollegala N., Khan R., Scaffidi M.A. et al. Aseptic Abscesses and Inflammatory Bowel Disease: Two Cases and Review of Literature. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2017: 5124354. DOI: 10.1155/2017/5124354. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28265555; PMCID: PMC5317120.
8. Catalán-Serra I., Martín-Moraleda L., Navarro-López L. et al. Crohn's disease and Sweet's syndrome: an uncommon association. *Rev Esp Enferm Dig.* 2010; 102(5): 331–7. DOI: 10.4321/s1130-01082010000500009. PMID: 20524763.
9. Fillman H., Riquelme P., Sullivan P.D., Mansoor A.M. Aseptic abscess syndrome. *BMJ Case Rep.* 2020; 13(10): e236437. DOI: 10.1136/bcr-2020-236437. PMID: 33122231; PMCID: PMC7597475.
10. George C., Deroide F., Rustin M. Pyoderma gangrenosum — a guide to diagnosis and management. *Clin Med (Lond).* 2019; 19(3): 224–8. DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-224. PMID: 31092515; PMCID: PMC6542232.
11. Hafsi W., Badri T. Erythema Nodosum. 2022 Nov 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29262192
12. Heard M., Zhang M., Jorizzo J.L. A case of bowel-associated dermatosis-arthritis syndrome treated with ustekinumab: The importance of targeting underlying gastrointestinal disease. *JAAD Case Rep.* 2020; 6(6): 506–8. DOI: 10.1016/j.jdcr.2020.04.001. PMID: 32490110; PMCID: PMC7256244.
13. Heath M.S., Ortega-Loayza A.G. Insights Into the Pathogenesis of Sweet's Syndrome. *Front Immunol.* 2019; 10: 414. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00414. PMID: 30930894; PMCID: PMC6424218.
14. Ickrath F., Stoevesandt J., Schulmeyer L. et al. Metastatic Crohn's disease: an underestimated entity. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2021; 19(7): 973–82. DOI: 10.1111/ddg.14447. Epub 2021 May 7. PMID: 33960613
15. Jockenhöfer F., Wollina U., Salva K.A. et al. The PARACELSUS score: a novel diagnostic tool for pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol.* 2019; 180(3): 615–20. DOI: 10.1111/bjd.16401
16. Luporini R.L., Silva PCB DAC and Regueiro M. Hidradenitis suppurativa: Coexistence or dermatological extraintestinal manifestation of Crohn's disease? *Front. Med.* 2023; 10: 1151370. DOI: 10.3389/fmed.2023.1151370
17. Maverakis E., Ma C., Shinkai K. et al. Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum: A Delphi Consensus of International Experts. *JAMA Dermatol.* 2018; 154(4): 461–6. DOI: 10.1001/jamadermatol.2017.5980
18. Maverakis E., Marzano A.V., Le S.T. et al. Pyoderma gangrenosum. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1): 81. DOI: 10.1038/s41572-020-0213-x.
19. Mimoz O., Benoist J.F., Edouard A.R. et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med.* 1998; 24(2): 185–8. DOI: 10.1007/s001340050543. PMID: 9539079
20. Owczarczyk-Saczonek A., Kasproicz-Furmańczyk M., Kuna J. et al. Aseptic Abscess Syndrome in Rheumatoid Arthritis Patient. *Medicina (Kaunas).* 2022; 58(10): 1354. DOI: 10.3390/medicina58101354. PMID: 36295515; PMCID: PMC9609381.
21. Pérez-Garza D.M., Chavez-Alvarez S., Ocampo-Candiani J., Gomez-Flores M. Erythema Nodosum: A Practical Approach and Diagnostic Algorithm. *Am J Clin Dermatol.* 2021; 22(3): 367–78. DOI: 10.1007/s40257-021-00592-w. Epub 2021 Mar 8. PMID: 33683567; PMCID: PMC7938036.
22. Requena L., Sánchez Yus. E. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg.* 2007; 26(2): 114–25. DOI: 10.1016/j.sder.2007.02.009. PMID: 17544964.
23. Rocha T.B., Garate ALSV., Beraldo R.F. et al. Leukocytoclastic Vasculitis as an Extraintestinal Manifestation of Crohn's Disease. *Case Rep Gastroenterol.* 2021; 15(3): 825–31. DOI: 10.1159/000519003. PMID: 34720830; PMCID: PMC8543354.
24. Russo I., Ferrazzi A., Zanetti I., Alaibac M. Epidermolysis bullosa acquisita in a 17-year-old boy with Crohn's disease. *BMJ Case Rep.* 2015; 2015: bcr2015210210. DOI: 10.1136/bcr-2015-210210. PMID: 26163555; PMCID: PMC4499763
25. Salgado-Peralvo A.O., Montero-Alonso M., Kewalramani N. et al. Prevalence of aphthous stomatitis in patients with inflammatory bowel disease after the treatment with monoclonal antibodies: a systematic review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2022; 27(6): e588-e599. DOI: 10.4317/medoral.25528. PMID: 36173720; PMCID: PMC9648636.
26. Samsudin I., Vasikaran S.D. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin. *Clin Biochem Rev.* 2017; 38(2): 59–68. PMID: 29332972; PMCID: PMC5759088.
27. Sbeit W., Kadah A., Mahamid M. et al. Oral manifestations of inflammatory bowel disease: the neglected piece of the puzzle. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 32(11): 1422–31. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001918. PMID: 32925508.
28. Sleiman J., Hitawala A.A., Cohen B. et al. Systematic Review: Sweet Syndrome Associated with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 2021; 15(11): 1864–76. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab079. PMID: 33891004; PMCID: PMC8675328.
29. Streight K.L., Braun T.L., Lowe N., Kim S.J. A Rare Clinical Presentation of Metastatic Crohn's Disease. *Cureus.* 2020; 12(5): e8285. DOI: 10.7759/cureus.8285. PMID: 32467818; PMCID: PMC7250390.

30. Sy A., Khalidi N., Dehghan N. et al. Vasculitis Clinical Research Consortium (VCRC); Canadian Vasculitis Network (CanVasc). Vasculitis in patients with inflammatory bowel diseases: A study of 32 patients and systematic review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2016; 45(4): 475–82. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.07.006. Epub 2015 Jul 26. PMID: 26315859; PMCID: PMC4982464.
31. Tešanović Perković D., Bukvić Mokos Z., Marinović B. Epidermolysis Bullosa Acquisita-Current and Emerging Treatments. *J Clin Med.* 2023; 12(3): 1139. DOI: 10.3390/jcm12031139. PMID: 36769788; PMCID: PMC9917799.
32. Trefond L., Frances C., Costedoat-Chalumeau N. et al. On Behalf Of The French Study Group On Aseptic Abscesses. Aseptic Abscess Syndrome: Clinical Characteristics, Associated Diseases, and up to 30 Years' Evolution Data on a 71-Patient Series. *J Clin Med.* 2022; 11(13): 3669. DOI: 10.3390/jcm11133669. PMID: 35806955; PMCID: PMC9267245.
33. Veloso F.T. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome? *World J Gastroenterol.* 2011; 17(22): 2702–7. DOI: 10.3748/wjg.v17.i22.2702. PMID: 21734777; PMCID: PMC3122258.
34. Villarreal-Villarreal C.D., Ocampo-Candiani J., Villarreal-Martínez A. Sweet Syndrome: A Review and Update. *Actas Dermosifiliogr.* 2016; 107(5): 369–78. English, Spanish. DOI: 10.1016/j.ad.2015.12.001. Epub 2016 Jan 27. PMID: 26826881.
35. Who first described Erythema Nodosum? Available on: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (date of access 17.07.2023).
36. Zhang M., Chen Q.D., Xu H.X. et al. Association of hidradenitis suppurativa with Crohn's disease. *World J Clin Cases.* 2021; 9(15): 3506–16. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i15.3506. PMID: 34046451; PMCID: PMC8130070.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.28.81.015

УДК 616.36-002.2+612.017.1]-007.1-07-08-092-053.2+616.3-008.6

АУТОИММУННЫЙ ГЕПАТИТ 1-ГО ТИПА У РЕБЕНКА: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

© Екатерина Васильевна Каприор, Татьяна Владимировна Мишкина,
Ирина Михайловна Гайдук, Мария Олеговна Ревнова, Светлана Вадимовна Баирова,
Инна Викторовна Колтунцева, Лариса Викторовна Сахно

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Ирина Михайловна Гайдук — д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура. E-mail: sheveluk@inbox.ru ORCID: 0000-0003-3633-4662 SPIN: 5207-5355

Для цитирования: Каприор Е.В., Мишкина Т.В., Гайдук И.М., Ревнова М.О., Баирова С.В., Колтунцева И.В., Сахно Л.В. Аутоиммунный гепатит 1-го типа у ребенка: клинический случай // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 176–183. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.28.81.015>

Поступила: 14.09.2023

Одобрена: 25.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Аутоиммунный гепатит (АИГ) представляет собой прогрессирующее гепатоцеллюлярное воспаление неясной этиологии. В качестве основного фактора патогенеза АИГ рассматривается генетическая предрасположенность, то есть иммунореактивность к аутоантигенам. АИГ рассматривается как относительно редкая болезнь. В настоящее время выделяют АИГ 1-го и 2-го типов. Аутоиммунный гепатит характеризуется широким спектром клинических проявлений: от бессимптомного до тяжелого течения, с наличием или без внепеченочных проявлений, которые могут касаться почти всех органов и систем. У детей АИГ имеет более агрессивное течение, и раннее начало лечения является ключом к ремиссии и профилактике развития цирроза или печеночной недостаточности. Важно помнить, что любой тип АИГ будет прогрессировать естественным образом к циррозу печени, если его не лечить, а иногда может прогрессировать даже на фоне терапии. Диагноз АИГ ставится при сочетании клинических проявлений, лабораторной оценки, гистопатологии и исключения других распространенных заболеваний печени. АИГ 1-го типа встречается в любом возрасте, но чаще от 10 до 20 лет или от 45 до 70 лет. АИГ 2-го типа составляет около 3–4% всех случаев АИГ, большую часть больных составляют дети от 2 до 14 лет. Возможно сочетание АИГ 2-го типа с инсулинзависимым диабетом, витилиго и тиреоидитом. Выделение АИГ 3-го типа большинством специалистов не поддерживается. Рассматриваемый клинический случай служит ярким примером для привлечения внимания педиатров, гастроэнтерологов и врачей других специальностей к проблеме аутоиммунного гепатита у детей, а также к проблеме диагностики малосимптомных и скрытых форм целиакии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай; аутоиммунный гепатит; дети; симптомы; диагностические критерии.

AUTOIMMUNE HEPATITIS TYPE 1 IN A CHILD: CLINICAL CASE

© Ekaterina V. Kaprior, Tatiana V. Mishkina, Irina M. Gaiduk, Maria O. Revnova,
Svetlana V. Bairova, Inna V. Koltuntseva, Larisa V. Sakhno

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Irina M. Gaiduk — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics named after academician A.F. Tur. E-mail: sheveluk@inbox.ru ORCID: 0000-0003-3633-4662 SPIN: 5207-5355

For citation: Kaprior EV, Mishkina TV, Gaiduk IM, Revnova MO, Bairova SV, Koltuntseva IV, Sakhno LV. Autoimmune hepatitis type 1 in a child: clinical case. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):176-183. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.28.81.015>

Received: 14.09.2023

Revised: 25.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. Autoimmune hepatitis (AIH) is a progressive hepatocellular inflammation of unknown etiology. As the main factor in the pathogenesis of AIH, a genetic predisposition, that is, immunoreactivity to self-antigens, is considered. AIH is considered to be a relatively rare disease. Currently, AIH types 1 and 2 are isolated. Autoimmune hepatitis is characterized by a wide range of clinical manifestations, from asymptomatic to severe, with or without extrahepatic manifestations, which can affect almost all organs and systems. In children, AIH has a more aggressive course, and early treatment is key to remission and prevention of cirrhosis or liver failure. It is important to remember that any type of AIH will naturally progress to cirrhosis if left untreated, and can sometimes progress even with therapy. Diagnosis of AIH is based on a combination of clinical features, laboratory evaluation, histopathology, and exclusion of other common liver disease. AIH type 1 occurs at any age, but is more common between 10 and 20 years of age or between 45 and 70 years of age. AIH type 2 accounts for about 3–4% of all cases of AIH, most of the patients are children from 2 to 14 years old. A combination of type 2 AIH with insulin-dependent diabetes, vitiligo and thyroiditis is possible. Isolation of AIH type 3 is not supported by most experts. The considered clinical case serves as a vivid example for attracting the attention of pediatricians, gastroenterologists and doctors of other specialties to the problem of autoimmune hepatitis in children, as well as to the problem of diagnosing asymptomatic and latent forms of celiac disease.

KEY WORDS: clinical case; autoimmune hepatitis; children; symptoms; diagnostic criteria.

ВВЕДЕНИЕ

В педиатрической практике существует целый ряд заболеваний печени, ассоциированных с целиакией: аутоиммунный гепатит, первичный билиарный холангит, первичный склерозирующий холангит, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз.

Аутоиммунный гепатит (АИГ) характеризуется наличием перипортального гепатита, гипергаммаглобулинемии, печеночно-ассоциированных сывороточных аутоантител и положительным ответом на иммуносупрессивную терапию.

В настоящее время приходится констатировать, что этиология АИГ неизвестна, а патогенез изучен недостаточно. Для АИГ характерна тесная связь с рядом антигенов главного комплекса гистосовместимости (МНС, HLA у человека), участвующих в иммунорегуляторных процессах (HLA DR3, HLA DR4 и др.). В литературе обсуждается роль вирусов Эпштейна–Барр, кори, гепатитов А и С, а также лекарств (интерферон) в качестве возможных пусковых (триггерных) факторов в возникновении заболевания. Однако не исключается возможность возникновения АИГ вследствие первично обусловленного нарушения иммунного ответа, когда появление «запрещенных клонов» аутореактивных клеток происходит и без воздействия триггерных факторов. Это взаимодействие индуцирует Т-клеточные иммунные реакции против ан-

тигенов гепатоцитов, что ведет к развитию прогрессирующих некровоспалительных и фибротических изменений в ткани печени [8, 9, 23].

Распространенность АИГ в Европе и США составляет 3–17 случаев на 100 000 населения, а ежегодная заболеваемость — 0,1–1,9 случаев на 100 000 населения. В России в структуре хронических гепатитов у детей доля АИГ составляет 2,0%. Девочки и женщины составляют 75% больных.

АИГ 1-го типа характеризуется наличием в сыворотке антиядерных (antinuclear antibodies, ANA) и/или антигладкомышечных антител (smooth muscle antibody, SMA) в титре $\geq 1:80$ у взрослых и $\geq 1:20$ у детей. На долю этого типа, представляющего собой классический вариант болезни, приходится более 90% всех случаев АИГ.

При АИГ 2-го типа в сыворотке определяются антитела к микросомам клеток печени и эпителиальных клеток клубочкового аппарата почек типа 1 (anti-LKM 1). Заболевание может протекать тяжело, вплоть до развития фульминантного гепатита и быстрого прогрессирования до стадии цирроза. АИГ 2-го типа более резистентен к иммуносупрессивной терапии; отмена препаратов обычно ведет к рецидиву.

При развитии АИГ 3-го типа серологический маркер — антитела к растворимому печеночному антигену (анти-SLA) встречается как при АИГ 1-го типа, так и при АИГ 2-го типа [2, 9–11, 14, 21, 23].

Клиническая картина заболевания в педиатрической популяции в 50–65% случаев характеризуется внезапным началом и проявлением клинических симптомов, сходных с симптомами острого вирусного гепатита (резкая слабость, тошнота, анорексия, выраженная желтуха, иногда лихорадка). В ряде случаев заболевание развивается незаметно с астеновегетативных проявлений, артралгий, миалгий, болей в области правого подреберья, незначительной желтухи. Есть еще одна форма проявления АИГ, когда он диагностируется в «пресимптомной» стадии. Здесь повышенный уровень трансаминаз обнаруживаются при рутинной лабораторной оценке, но у больного отсутствуют клинические симптомы заболевания. Иной вариант начала болезни — появление лихорадки с внепеченочными проявлениями (аутоиммунный тиреоидит, язвенный колит, гемолитическая анемия, идиопатическая тромбоцитопения, сахарный диабет, целиакия, гломерулонефрит и др.). Желтуха при этом варианте течения появляется позже. Заболевание непрерывно прогрессирует и не имеет самопроизвольных ремиссий. Улучшения самочувствия бывают кратковременными, нормализации биохимических показателей не происходит [1, 11, 16, 19, 20].

Диагноз АИГ должен быть заподозрен и исключен у всех детей с клиническими проявлениями острого, затяжного или тяжелого течения болезни печени [3, 24].

Данный клинический случай служит ярким примером для привлечения внимания педиатров, гастроэнтерологов и врачей других специальностей к проблеме аутоиммунного гепатита у детей, а также к проблеме диагностики малосимптомных и скрытых форм целиакии.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка, 6 лет, обратилась в стационар с жалобами на периодические боли в животе, тошноту, недостаточные весо-ростовые прибавки, обильный стул до 3 раз в сутки, избирательный аппетит, бледность кожных покровов, увеличение в размерах живота, лабораторные изменения в виде повышения уровня аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ). Данная гиперферментемия, со слов матери девочки, была обнаружена впервые во время экстренной госпитализации в инфекционное отделение № 1 клиники СПбГПМУ в феврале 2022 г. с жалобами на озноб, тошноту, боли в животе; ранее не обследована. По результатам обследо-

вания при поступлении в инфекционный стационар: данных за острую хирургическую патологию не выявлено; ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, почек и мочевого пузыря — УЗ-признаки диффузных изменений печени; в биохимическом анализе крови — гиперферментемия АЛТ 381,1 ЕД/л, АСТ 283,7 ЕД/л, креатинин 28,3 ммоль/л, СРБ отрицательно. Девочка обследована, данных за инфекционную патологию, в том числе вирусный гепатит, не получено. Для дальнейшего обследования и лечения ребенок переведен в гастроэнтерологическое отделение клиники СПбГПМУ.

Из анамнеза известно, что девочка рождена от 2-й беременности, протекавшей на фоне отеков в III триместре, многоводия. Роды 2-е в срок, путем планового кесарева сечения (крупный плод — масса тела при рождении 4100 г, длина тела 55 см). Развитие до 1 года без особенностей, вскармливалась грудью до 11 месяцев, после года отмечались недостаточные прибавки веса и роста. Перенесенные заболевания: ветряная оспа, ОРВИ периодически, COVID-19 (с 27.01.22 г. по 07.02.22 г.). Наследственный анамнез, со слов матери девочки, не отягощен.

При настоящей госпитализации состояние девочки расценено как средней степени тяжести, отмечена вялость; длина тела — 106 см (–1,8 SD), масса тела — 15 кг (дефицит 13%), ИМТ 13,6 кг/м² (SDS –1,3); кожные покровы чистые, бледные, язык географический, тоны сердца ясные, ритмичные, живот умеренно вздут, урчание по ходу кишки, печень не выходит из-под края реберной дуги, селезенка +1 см; стул ежедневный, обильный, до 3 раз в сутки. В лабораторных исследованиях выявлены признаки нормохромной микроцитарной анемии легкой степени тяжести, дислипидемии, гиперферментемии (повышение уровня АСТ в 6 раз выше верхней границы нормы, повышение уровня АЛТ в 4 раза выше верхней границы нормы, повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы в 2 раза больше верхней границы нормы, нарушение соотношения белковых фракций). антитела (АТ) аутоиммунной патологии печени не обнаружены. Антинуклеарный фактор увеличен в десятки раз. Антитела IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе значительно повышены. Наиболее значимые с точки зрения аутоиммунного гепатита и целиакии лабораторные исследования представлены в таблице 1. Кальпротектин в кале (иммуноферментный анализ, ИФА) увеличен более чем в 10 раз. Выявлено значимое повы-

Таблица 1

Результаты лабораторных исследований пациентки до и после начала соблюдения безглютеновой диеты

Table 1

Results of laboratory studies of the patient before and after the start of the gluten-free diet

Показатель / Indicator	При поступлении / Upon admission	Через 6 недель после начала соблюдения безглютеновой диеты / 6 weeks after the start of the gluten-free diet	Референсные значения / Reference values
Аспаратаминотрансфераза / Aspartate Aminotransferase	352,00 ед/л / units/l	46,00 ед/л / units/l	(5,00–34,00)
Аланинаминотрансфераза / Alanine Aminotransferase	378,00 ед/л / units/l	45,00 ед/л / units/l	(0,00–55,00)
Гамма-глутамилтрансфераза / Gamma-glutamyltransferase	82,00 ед/л / units/l	26,0 ед/л / units/l	(9,00–36,00)
Холестерин общий / Total cholesterol	2,54 ммоль/л / mmol/l	4,67 ммоль/л / mmol/l	(3,10–4,40)
Антинуклеарный фактор / Antinuclear factor	1:1280 титр / title		< 1:160
АТ аутоиммунной патологии печени, блот / Antibodies autoimmune liver pathology, blot	Антитела к SLA/LP, LC-1, LKM-1, M2-3E, Sp-100, PML, gp210, PDC-AMA-M2, SSA/Ro-52 не обнаружены / Antibodies to SLA/LP, LC-1, LKM-1, M2-3E, Sp-100, PML, gp210, PDC-AMA-M2, SSA/Ro-52 not detected		
Иммуноглобулин А / Immunoglobulin A	2,84 г/л / g/l	–	(0,27–1,95)
Антитела IgA к тканевой трансглутаминазе (Количественный (ед/мл)) / IgA antibodies to tissue transglutaminase (Quantitative (units/ml))	> 200,00 ед/мл / units/ml	–	(0,00–10,00)
Антитела IgG к тканевой трансглутаминазе (количественный (ед/мл)) / IgG antibodies to tissue transglutaminase (Quantitative (units/ml))	15,85 ед/мл / units/ml	–	(0,00–10,00)
Кальпротектин в кале (ИФА) / Calprotectin in feces (ELISA)	950,8 мкг/г / mcg/g	71,1 мкг/г / mcg/g	(0,0–50,0)
Альфа-1-антитрипсин, концентрация / Alpha-1-antitrypsin, concentration	1405,00 мг/л / mg/l	–	900–2000 мг/л / mg/l
Церулоплазмин / Ceruloplasmin	28,3 мг/дл / mg/dl	–	20–60 мг/дл / mg/dl
Медь (кровь) / Copper (blood)	1,21 мкг/мл / mcg/ml	–	0,80–1,50 мкг/мл / mcg/ml

шение IgA к тканевой трансглутаминазе (более 200), что свидетельствует о наличии у девочки целиакии и требует соблюдения строгой безглютеновой пожизненной диеты. Наблюдается синдром цитолиза с тенденцией к снижению. В ходе обследования исключены вирусные гепатиты, дефицит альфа-1-антитрипсина, нарушение меди, патология щитовидной железы.

Эзофагогастродуоденоскопия при поступлении: поверхностный дуоденит. Гистологическое исследование: в исследованном материале — фрагмент слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки с мелким участком подслизистой основы, в котором наблю-

даются проявления хронического умеренно активного дуоденита. Строма ворсин с диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, с примесью тучных клеток (3–5 в поле зрения), эозинофильных лейкоцитов (3–5 в поле зрения). Кроме этого в ворсинах отмечаются умеренные расстройства кровообращения (полнокровие микроциркуляторного русла, очаговые кровоизлияния). Большая часть ворсин сглажены, дистрофически измененные, преимущественно отечные, крипты неглубокие. Бокаловидные клетки слизистой оболочки немногочисленные, распределены неравномерно. Щеточная каемка эпителиоци-

тов не везде хорошо различима, невысокая. Межэпителиальные лимфоциты ворсинок многочисленные, более 10 в поле зрения. В подслизистой основе очаговый склероз.

Лапароскопическая биопсия печени: макроскопически печень не изменена. Гистологическое исследование: в присланном материале ткань печени с умеренно нарушенной структурой. Капсула печени несколько утолщена. Отмечается умеренно выраженный перипортальный склероз, склероз портальных трактов с образованием тонких перипортальных и перипортальных септ и умеренной лимфогистиоцитарной инфильтрацией с примесью единичных нейтрофильных лейкоцитов (1–2 в поле зрения). Часть гепатоцитов с мелкой и более крупной вакуолизацией и зернистостью цитоплазмы, некоторые безъядерные с оптически пустой цитоплазмой. Ядра отдельных гепатоцитов с маргинацией хроматина. Часть ядер гиперхромные, другие светлые, матовые. Определяется повреждение терминальных пластинок, мелкие очажки мелкоглыбчатого распада. В составе портальных трактов единичные, обычного вида желчевыводящие протоки. Протоковый и внутриклеточный холестаз не определяется. Заключение: Хронический слабоактивный гепатит с фиброзом ткани печени. Стадия гистологической активности по классификации METAVIR (meta-analysis of histological data in viral hepatitis) может соответствовать 0–I стадии, стадия фиброза — II.

Пересмотр биопсии печени, заключение: хронический гепатит с высокой гистологической активностью (индекс гистологической активности (ИГА) по Knodell — 13 баллов, по METAVIR F3). Имеющиеся морфологические изменения («интерфейс-гепатит», плазмоклеточный характер патологической клеточной инфильтрации паренхимы печени) характерны для аутоиммунного гепатита. Морфологические проявления нетяжелого холестатического лекарственного поражения печени. Очаговый мелко- и среднекапельный стеатоз печени.

Учитывая данные проведенного обследования в скрининге на аутоиммунный гепатит (АИГ), выявлено повышение АНФ до 1/1280 (при норме 1/40), учитывая наличие выявленной целиакии с высоким титром антител, по данным эластометрии фиброз 3 по METAVIR, данные пересмотра гистологического заключения печени у ребенка выставлен диагноз «АИГ 1-го типа», показана базисная терапия. Решено начать прием топических стероидов (буденофальк стартово 6 мг/сут) + введение иммунодепрессанта (азатиоприн 25 мг/сут).

На фоне проводимого лечения и начала соблюдения безглютеновой диеты наблюдалось снижение синдрома цитолиза, самочувствие девочки улучшилось, и она была выписана из стационара.

ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина часто является первым признаком, который заставляет врача рассматривать АИГ как возможный диагноз. Однако, как обсуждалось ранее, клинические проявления АИГ сильно различаются, поэтому диагностика у детей может быть затруднена и обычно задерживается. Из-за редкости АИГ в первую очередь следует исключить более распространенные причины гепатита. Некоторые из этих распространенных состояний включают вирусный гепатит (включая гепатиты А, В и С), лекарственный гепатит, алкогольный гепатит (редко и зависит от возрастной группы), неалкогольную жировую дистрофию печени и более редкие состояния — болезнь Вильсона, аутоиммунный склерозирующий холангит, дефицит альфа-1-антитрипсина. Как правило, эти вирусные, наследственные, метаболические, холестатические или лекарственные состояния могут приводить к острым или хроническим гепатитам у детей [17, 18].

Международная группа по изучению аутоиммунного гепатита (IAIGH, International Autoimmune Hepatitis Group) обновила данные по основным параметрам АИГ в детской популяции: 1) наличие аутоантител; 2) высокий уровень трансаминаз и IgG; 3) наличие признаков гепатита («интерфейс-гепатит») по гистологии; 4) отсутствие вирусного гепатита [16, 22].

В нашем случае пациентка была сначала обследована на инфекционном отделении, где исключили хирургическую патологию и вирусную этиологию гиперферментемии. Далее на гастроэнтерологическом отделении были исключены болезнь Вильсона–Коновалова, аутоиммунный склерозирующий холангит, лекарственный гепатит, дефицит альфа-1-антитрипсина и неалкогольная жировая дистрофия печени и выявлены диагностические критерии целиакии (значимое повышение IgA и IgG к тканевой трансглутаминазе, эндоскопическая картина тонкой кишки, повышенный уровень кальпротектина в кале). После чего проведена дифференциальная диагностика гиперферментемии: выявлены аутоантитела — значительное повышение титра антинуклеарного фактора, большое количество антител IgA и IgG к тканевой трансглутамина-

зе, получена гистологическая картина хронического гепатита с высокой гистологической активностью и морфологическими изменениями, характерными для аутоиммунного гепатита [4, 5, 7, 12, 13, 15].

Таким образом, у пациентки имели место как классические желудочно-кишечные симптомы целиакии, такие как периодические боли в животе, вздутие живота, полифекалия, так и внекишечные симптомы, которые представлены задержкой физического развития в виде задержки роста и белково-энергетической недостаточности легкой степени, нормохромной микроцитарной анемией, избирательным аппетитом, эпизодами вялости, слабости. Однако родители пациентки не обращали внимание педиатра первичного звена на данные симптомы, и девочка не была диагностирована.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показано в представленном клиническом случае, основная причина несвоевременного выявления целиакии и возникновения на фоне целиакии аутоиммунного гепатита заключается в чрезвычайном многообразии и малой выраженности клинических симптомов. Трудности в диагностике целиакии возникают не только у гастроэнтерологов, но и у специалистов самых разных специальностей, так как может поражаться любая система организма. В патогенезе целиакии на фоне повреждения слизистой оболочки тонкой кишки и развития мальабсорбции формируются нарушения внутрикишечного и внекишечного метаболизма, которые определяют клиническую картину заболевания [6]. Сочетание нарушений у нашей пациентки может служить наглядным примером комплексного поражения систем при атипичной целиакии: желудочно-кишечные расстройства, снижение и избирательность аппетита, замедление темпов физического развития, микроцитарная анемия, слабость, неустойчивое настроение. В связи с этим следует проявлять настороженность к пациентам с необъяснимыми симптомами, не поддающимися лечению стандартными схемами, и включать в диагностический поиск глютеную энтеропатию, так как несвоевременный диагноз целиакии может приводить к развитию жизнеугрожающих осложнений.

Задача педиатра состоит в том, чтобы, зная клинические признаки и/или лабораторные маркеры, заподозрить целиакию и АИГ у ребенка и быстро направить к специалисту. Специалистом должен эффективно поставлен

правильный диагноз и незамедлительно начата терапия, что позволит уменьшить вероятность развития цирроза печени или печеночной недостаточности. В такой ситуации становится очевидной потребность в информировании клиницистов о необходимости ранней клинической диагностики у детей, страдающих целиакией, что в значительной мере улучшит течение и прогноз заболевания. Знание особенностей клинических проявлений целиакии, а также ассоциированных с целиакией патологий позволит врачам более активно использовать достижения современной гастроэнтерологии и обеспечить более высокое качество жизни пациентов с этим сложным заболеванием.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives for the publication of medical data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Педиатрия: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

2. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
3. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М. и др. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. СПб.: СпецЛит; 2014.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Гундобина О.С., Горелов А.В. Клинические рекомендации по аутоиммунному гепатиту у детей. 2016.
5. Бельмер С.В., Ревнова М.О. Целиакия у детей. Мед-практика-М; 2010.
6. Бельмер С.В., Ревнова М.О. Клинические проявления целиакии: на пути к ранней диагностике. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 188(4): 104–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-104-113.
7. Боровик Т.Э., Захарова И.Н., Потапов А.С. и др. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с целиакией. М.; 2015.
8. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патопфизиология печеночной недостаточности. Педиатр. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64.
9. Гундобина О.С. Диагностика и течение аутоиммунного гепатита у детей. Российский педиатрический журнал. 2001; 6: 36–7.
10. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О. Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста. М-Вести; 2011.
11. Лопаткина Т.Н. Аутоиммунный гепатит и его варианты: формы: новый взгляд и новые возможности лечения. Пособие для врачей. М.; 2014.
12. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. Терапевтический архив. 2017; 89(3): 94–107.
13. Ревнова М.О. Целиакия у детей — новый взгляд на старую проблему. РМЖ. 2008;18: 1209.
14. Тюрина Е.А., Горелов А.В., Сичинава И.В. и др. Особенности клинического течения и терапии аутоиммунного гепатита у детей. Вопросы практической педиатрии. 2008; 3(4): 16–20.
15. Andreia Albuquerque, Susana Rodrigues, Guilherme Macedo. High levels of immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibodies at diagnosis are a predictive factor for celiac hepatitis. 2016; 51: 1316–20. DOI: 10.1080/00365521.2016.1203017.
16. Badia I., Ferro A., Galoppo C. et al. Autoimmune hepatitis type 1: experience with 107 pediatric patients. J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2000; 31: 203.
17. Celli A., Harmsen S., Therneau T. et al. Autoimmune hepatitis (AIH) in childhood — 14 years review. J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2000; 31: 203.
18. Clemente M.G., Schwarz K. Hepatitis: general principles. Pediatr Rev. 2011; 32(8): 333–40. DOI: 10.1542/pir.32-8-333.
19. Cullu F., Kutlu T., Erkan T. et al. Autoimmune hepatitis in children: long term follow up. J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2000; 31: 204.
20. Czaja A.J. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. Drugs Aging. 2008; 25: 219–39.
21. Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: 20-Year Experience Hepatology. 1997; 25: 541–7.
22. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008; 48: 169–76. DOI: 10.1002/hep.22322.
23. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. AASLD practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010; 51: 2193–2213.
24. Pathak S. & Kamat D. Autoimmune Hepatitis in Children. Pediatric Annals. 2018; 47(2): 81–6. DOI: 10.3928/19382359-20180126-01.

REFERENCES

1. Avdeeva T.G., Alekseeva E.I., Bakradze M.D. i dr. Pediatriya: Nacional'noe rukovodstvo. [Pediatrics: National Guidelines]. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2014. (in Russian).
2. Alekseev V.V., Alipov A.N., Andreev V.A. i dr. Medicinskie laboratornye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
3. Aleshina E.I., Andriyanov A.I., Bogdanova N.M. i dr. Metody issledovaniya nutritivnogo statusa u detej i podrostkov. [Methods for the study of nutritional status in children and adolescents]. Sankt-Peterburg: SpecLit Publ.; 2014. (in Russian).
4. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Gundobina O.S., Gorelov A.V. Klinicheskie rekomendatsii po autoimmunomu gepatitu u detey. [Clinical guidelines for autoimmune hepatitis in children]. 2016. (in Russian).
5. Bel'mer S.V., Revnova M.O. Tseliakiya u detey. [Celiac disease in children]. Medpraktika-M Publ.; 2010. (in Russian).
6. Bel'mer S.V., Revnova M.O. Klinicheskie proyavleniya tseliakii: na puti k ranney diagnostike. [Clinical manifestations of celiac disease: towards early diagnosis]. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. 2021; 188(4): 104–13. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-188-4-104-113. (in Russian).
7. Bоровик Т.Е., Захарова И.Н., Потапов А.С. i dr. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s tseliakiey. Moskva; 2015. (in Russian).
8. Brus T.V., Evgrafov V.A. Patofiziologiya pechenoj nedostatochnosti. [Pathophysiology of liver failure]. Pediatr. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64 (in Russian).
9. Gundobina O.S. Diagnostika i techenie autoimmunogo gepatita u detey. [Diagnosis and course of autoimmune hepatitis in children]. Rossiyskiy pедиатрический журнал. 2001; 96): 36–7. (in Russian).

10. Ivashkin V.T., Bueverov A.O. Autoimmunnye zabolevaniya pecheni v praktike klinitsista. [Autoimmune liver diseases in clinical practice]. M-Vesti Publ.; 2011. (in Russian).
11. Lopatkina T.N. Autoimmunnyy gepatit i ego variantnye formy: novyy vzglyad i novye vozmozhnosti lecheniya. [Autoimmune hepatitis and its variant forms: a new look and new treatment options]. Posobie dlya vrachey. Moskva; 2014. (in Russian).
12. Parfenov A.I., Bykova S.V., Sabel'nikova E.A. i dr. Vserossiyskiy konsensus po diagnostike i lecheniyu tseliakii u detey i vzroslykh. [All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults]. Terapevticheskiy arkhiv. 2017; 89(3): 94–107. (in Russian).
13. Revnova M.O. Tseliakiya u detey — novyy vzglyad na staruyu problemu. [Celiac disease in children — a new look at an old problem]. RMZh. 2008; 18: 1209. (in Russian).
14. Tyurina E.A., Gorelov A.V., Sichinava I.V. i dr. Osobennosti klinicheskogo techeniya i terapii autoimmunnogo gepatita u detey. [Features of the clinical course and therapy of autoimmune hepatitis in children]. Voprosy prakticheskoy pediatrii. 2008; 3(4): 16–20. (in Russian).
15. Andreia Albuquerque, Susana Rodrigues, Guilherme Macedo. High levels of immunoglobulin A anti-tissue transglutaminase antibodies at diagnosis are a predictive factor for celiac hepatitis. 2016; 51: 1316–20. DOI: 10.1080/00365521.2016.1203017.
16. Badia I., Ferro A., Galoppo C. et al. Autoimmune hepatitis type 1: experience with 107 pediatric patients. J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2000; 31: 203.
17. Celli A., Harmsen S., Therneau T. et al. Autoimmune hepatitis (AIH) in childhood — 14 years review. J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2000; 31: 203.
18. Clemente M.G., Schwarz K. Hepatitis: general principles. Pediatr Rev. 2011; 32(8): 333–40. DOI: 10.1542/pir.32-8-333.
19. Cullu F., Kutlu T., Erkan T. et al. Autoimmune hepatitis in children: long term follow up. J. Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2000; 31: 204.
20. Czaja A.J. Clinical features, differential diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis in the elderly. Drugs Aging. 2008; 25: 219–39.
21. Gregorio G.V., Portmann B., Reid F. et al. Autoimmune hepatitis in childhood: 20-Year Experience Hepatology. 1997; 25: 541–7.
22. Hennes E.M., Zeniya M., Czaja A.J. et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2008; 48: 169–76. DOI: 10.1002/hep.22322.
23. Manns M.P., Czaja A.J., Gorham J.D. et al. AASLD practice guidelines. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology. 2010; 51: 2193–2213.
24. Pathak S. & Kamat D. Autoimmune Hepatitis in Children. Pediatric Annals. 2018; 47(2): 81–6. DOI: 10.3928/19382359-20180126-01.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.74.48.016

УДК 616.248-056.3-097-053.2-07+616.24-002+616.329-002-085

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ДЕТСКОМ ВОЗРАСТЕ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

© Юрий Валентинович Черненко, Александр Семенович Эйберман,
Наталья Анатольевна Воротникова

Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского. 410012, г. Саратов,
ул. Большая Казачья, 112

Контактная информация: Александр Семенович Эйберман — д.м.н., профессор, профессор кафедры
госпитальной педиатрии и неонатологии. E-mail: aberman@bk.ru SPIN: 9235-6929

Для цитирования: Черненко Ю.В., Эйберман А.С., Воротникова Н.А. Клинический случай тяжелого течения
бронхиальной астмы в детском возрасте: трудности диагностики и лечения // Университетский терапевтический
вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 184–195. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.74.48.016>

Поступила: 23.10.2023

Одобрена: 27.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Накопились новые данные, свидетельствующие о наличии патогенетически обоснованной взаимосвязи между бронхиальной астмой (БА), пневмонией и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) у детей. Частые срыгивания и рвота сопровождаются развитием воспалительных процессов в пищеводе. Отсутствие разрешения патологического процесса в легких становится поводом для поиска причин затяжного течения болезни. У детей с сочетанным течением воспалительных изменений в легких и ГЭРБ антирефлюксные программы должны проводиться в течение ближайших двух недель после их развития для предотвращения обострения. При высокой частоте встречаемости ГЭРБ и наличия бронхиальной обструкции в алгоритм обследования сочетанной патологии необходимо включать эзофагогастродуоденоскопию, внутриводную рН-метрию с последующей медикаментозной коррекцией. При сочетанном течении заболеваний органов дыхания и пищеварения лечение должно включать препараты, действие которых направлено как на купирование бронхообструктивного синдрома (БОС), так и на уменьшение клинических симптомов ГЭРБ. Приведенный клинический случай демонстрирует процесс постановки диагноза и эффективность комплексной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; бронхиальная астма; заболевания легких; ГЭРБ; терапия.

CLINICAL CASE OF SEVERE BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDHOOD: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS AND TREATMENT

© Yuriy V. Chernenkov, Alexander S. Eiberman, Natalia A. Vorotnikova

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky. Bolshaya Kazachya str., 112, Saratov, Russian Federation, 410012

Contact information: Alexander S. Eiberman — Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department
hospital pediatrics and neonatology. E-mail: aberman@bk.ru SPIN: 9235-6929

For citation: Chernenkov YuV, Eiberman AS, Vorotnikova NA. Clinical case of severe bronchial asthma
in childhood: difficulties in diagnosis and treatment. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):184-195.
DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.74.48.016>

Received: 23.10.2023

Revised: 27.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. New data have accumulated indicating the presence of a pathogenetically substantiated relationship between bronchial asthma (BA), pneumonia and gastroesophageal reflux disease (GERD) in children. Frequent regurgitation and vomiting are accompanied by the deve-

lopment of inflammatory processes in the esophagus. The lack of resolution of the pathological process in the lungs becomes the reason for the search for the causes of the protracted course of the disease. In children with a combined course of inflammatory changes in the lungs and GERD, antireflux programs should be carried out within the next two weeks after their development to prevent exacerbation. With a high frequency of occurrence of GERD and the presence of bronchial obstruction, it is necessary to include esophagogastroduodenoscopy, intraesophageal pH-metry followed by medical correction in the algorithm for examining combined pathology. With the combined course of diseases of the respiratory and digestive organs, treatment should include drugs whose action is aimed at both relieving bronchial obstructive syndrome (BOS) and reducing the clinical symptoms of GERD. The above clinical case demonstrates the process of diagnosis and the effectiveness of complex therapy.

KEY WORDS: children; bronchial asthma; lung diseases; GERD; therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний в детском возрасте, которым страдают от 3 до 12% детей [2, 12, 13]. БА педиатрам известна давно, однако остается в прицеле внимания в связи с возрастающей частотой и тяжестью течения. Это наиболее социально и экономически значимое аллергическое заболевание, лечение которого у детей остается сложной задачей. Говоря об этом мультифакторном заболевании, которое, прежде всего, характеризуется бронхолегочными проявлениями, в первую очередь следует отметить накопление новых данных, свидетельствующих о наличии патогенетически обоснованной взаимосвязи между БА и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [1, 3, 7, 8, 11]. Возросло число клинических исследований, подтверждающих взаимосвязь между гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ) и патологией других органов и систем [2, 3, 6–8]. Определена большая группа так называемых атипичных (внепищеводных) проявлений заболевания у детей, среди которых выделяют бронхолегочные, оториноларингологические, стоматологические и кардиальные [7, 11].

В последние годы достигнут определенный прогресс в изучении механизмов развития БА в детском возрасте [20, 22]. Уточнены клиничко-функциональные критерии этого заболевания, разработаны и внедряются программы высокоэффективного профилактического лечения, используются новые технологии лечения обострений заболевания на догоспитальном этапе [11, 12, 20]. Это в целом позволило уменьшить как число госпитализаций в стационары, так и частоту развития тяжелых инвалидизирующих форм заболева-

ния, а также существенно повысить качество жизни больных [3, 5].

Дополнительные трудности для диагностики и разработки комплексной терапии БА создают функциональные нарушения и состояния, связанные с дисплазией соединительной ткани (ДСТ), представляющей генетически обусловленный проградентный процесс. ДСТ служит основой для формирования разнообразных клиничко-функциональных нарушений, свидетельствующих о системности поражения [9]. Патологические состояния, ассоциированные с дисплазией соединительной ткани, приводят к ограничению профессионального выбора, ранней и тяжелой инвалидизации [13].

Основной целью современного лечения и диспансерного наблюдения детей и подростков, больных БА, является предупреждение развития тяжелых форм заболевания, приводящих к ранней инвалидизации и летальным исходам в молодом возрасте. При этом остается недостаточно изученной проблема контроля течения БА у детей в зависимости от тяжести заболевания, не определены четко предикторы ее прогрессирования. Ключевым моментом в диагностике БА у детей является наличие в анамнезе повторяющихся эпизодов свистящего дыхания (обычно более трех). Наличие атопии (аллергический ринит, пищевая аллергия или атопический дерматит) и отягощенный семейный анамнез свидетельствуют чаще всего в пользу диагноза БА [11–13]. Ключевым критерием диагностики БА у детей 2–5 лет является персистирование симптомов на протяжении последнего года, за исключением случаев только пыльцевой сенсibilизации [21]. Наиболее частые триггеры — респираторные вирусы, аллергены (клещи, домашняя пыль, эпидермальные аллергены, пыльца аллергенных растений, пищевые), а также физическая нагрузка. У детей

6–12 лет вирус-индуцированная астма остается частой формой заболевания [23]. Разработка подходов к прогнозированию течения БА у детей, оптимизация противоастматической терапии, повышение качества жизни пациентов, в том числе за счет улучшения контроля БА, являются весьма актуальными задачами и представляют научный интерес [14, 16].

Взаимосвязь БА и патологии пищеварения известна давно, хотя подходы к диагностике заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в детской практике недостаточно отработаны, в частности остается до конца неясной роль рефлюкса (аспирации желудочного содержимого) в развитии ГЭРБ [1, 3, 7, 8, 11, 19]. Заболевания органов дыхания в детском возрасте в 15–45% случаев сочетаются с патологическими изменениями органов пищеварения [5, 13]. Данная взаимосвязь объясняется общностью анатомических связей систем дыхания и пищеварения, единством эмбриологического происхождения [14]. Ряд коморбидных заболеваний ухудшают течение и исходы респираторной патологии, в том числе и БА, одно из них — ГЭРБ.

Для детей характерны такие же осложнения кислотозависимых заболеваний, как и для взрослых. В частности, уже в младшем возрасте имеют место поражения органов пищеварения в виде частых срыгиваний и рвоты, сопровождающихся развитием воспалительных процессов в пищеводе в результате постоянного воздействия на него кислого содержимого желудка [3, 7, 11]. У детей более старшего возраста, наряду с ростом числа заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки, пропорционально возрастает число воспалительных поражений пищевода, что на сегодняшний день создает серьезную медико-социальную проблему в педиатрии [1, 3, 7, 9, 11, 16, 19]. При формировании воспалительных изменений пищевода отмечаются значительные изменения в клетках диффузной нейроэндокринной системы, активизируются механизмы апоптоза клеток слизистой оболочки ЖКТ [9]. В настоящее время не решен ряд проблем, касающихся аспектов сочетанного течения воспалительного процесса слизистой оболочки пищевода и БА в детском возрасте. Оба заболевания развиваются в молодом возрасте, приобретают хроническое течение и меняют качество жизни пациента [1, 3, 12]. Таким образом, не только сопутствующая ГЭРБ влияет на течение астмы, но и наличие обострения БА ухудшает показатели, характеризующие патологический рефлюкс, — положительная динамика более выражена у

пациентов, получавших помимо базисного лечения антисекреторные препараты: снижалась частота приступов одышки, ночных симптомов БА, интенсивность кашля, улучшалась аускультативная картина в легких [1, 19]. У детей с БА и ГЭРБ реже, чем в группе сравнения, выявлялись отягощенная наследственность по астме, сенсibilизация к бытовым аллергенам по результатам скарификационных проб, что свидетельствовало о смешанном генезе бронхиальной обструкции [8, 16]. Интенсивность респираторных симптомов и нарушение бронхиальной проходимости более выражены у детей при сочетании БА и ГЭРБ по сравнению с детьми без патологического рефлюкса. В результате проведения комплексной терапии с включением антисекреторных препаратов у детей с БА и ГЭРБ происходило более быстрое купирование не только диспепсических, но и респираторных симптомов, наблюдалась более выражена динамика показателей функции внешнего дыхания по сравнению с детьми, получающими традиционное лечение [10, 25]. Не секрет, что гастроэзофагеальный рефлюкс (ГЭР) играет ведущую роль в патогенезе аспирационной пневмонии [3, 11]. Проблема сочетания ГЭРБ и БА до настоящего времени является предметом оживленных дискуссий как среди врачей-пульмонологов, аллергологов и гастроэнтерологов, так и врачей общей практики [1, 8, 11, 16, 17]. До настоящего времени нерешенным является вопрос о том, в каких случаях у детей на фоне ГЭРБ развивается патология органов дыхания, а при каких обстоятельствах в другой группе детей этот процесс не реализуется [3, 5, 12, 16]. Дети, имеющие проявления бронхиальной обструкции, нуждаются в целенаправленном обследовании пищеварительного тракта и лечении ГЭРБ [19], так как у них вероятность сочетанного течения наиболее высока [1–3, 13, 21].

Отсутствие разрешения пневмонического процесса в сроки от 1,5 до 6 месяцев от начала заболевания должно стать поводом для поиска возможных причин такого затяжного течения, а при рецидивировании пневмонии необходимо обследовать больного на наличие хронической аспирации пищи [4, 15, 19, 23].

Широкая распространенность тяжелого течения неспецифических заболеваний легких у детей обусловлена, по-видимому, наблюдением в 50% случаев сопутствующих заболеваний органов пищеварения, которые могут являться следствием легочной патологии или же иметь общую с ней природу и патогенетические механизмы [8, 9].

Хронический антральный гастрит, гастродуоденит, язва двенадцатиперстной кишки и желудка также являются наиболее часто встречающимися внелегочными патологиями у больных бронхиальной астмой и отмечаются у 40–90% обследованных [1, 8, 9]. ГЭРБ у детей и подростков в большинстве случаев регистрируется поздно, что также можно объяснить частой встречаемостью эндоскопически негативной формы заболевания (более чем у 50% подростков), разнообразием и неспецифичностью клинических проявлений. Пациенты могут длительно лечиться без существенной динамики у невропатологов, кардиологов, педиатров или пульмонологов по поводу рвоты неясного генеза, дисфагии, загрудинных и эпигастральных болей, нарушения питания, рецидивирующих пневмоний и т.д. Между тем клинические проявления ГЭРБ в детском возрасте имеют свои особенности, отличаются высокой вариабельностью и, в свою очередь, зависят от возраста ребенка [7]. На основании вышесказанного следует отметить, что ГЭРБ у детей может быть причиной широкого спектра респираторных расстройств, обусловленных как непосредственным воздействием кислого желудочного содержимого, так и нейрорефлекторными механизмами [3, 9, 23].

Формирование любой патологии, в том числе и сочетанное течение заболеваний органов дыхания и ГЭРБ нельзя рассматривать в отрыве от воздействия на организм ребенка внешних неблагоприятных факторов, среди которых можно отметить нарушения режима дня и питания, снижение физической активности, частые психоэмоциональные стрессы, патологию антенатальных периодов развития ребенка, наследственную отягощенность по заболеваниям органов дыхания и пищеварения и многое другое [3, 4, 7, 9]. Данные аспекты формирования сочетанной патологии органов дыхания и пищеварения у детей и подростков требуют проведения дальнейшего исследования и остаются актуальной проблемой педиатрии.

Дети с проявлениями бронхообструктивного синдрома (БОС) нуждаются в целенаправленном, углубленном обследовании органов пищеварения для исключения ГЭРБ. У детей с сочетанным течением БА и ГЭРБ, в случае рецидива последней, профилактические и лечебные антирефлюксные программы должны проводиться в течение ближайших двух недель после развития рефлюксных нарушений для предотвращения обострений БА [5, 18, 19].

Учитывая высокую частоту встречаемости ГЭРБ при наличии бронхиальной обструкции,

в алгоритм обследования данной сочетанной патологии необходимо включать эзофагогастродуоденоскопию и внутривидеоэзофагальную рН-метрию с последующей медикаментозной коррекцией [3, 5, 7, 11, 15, 17].

При сочетанном течении заболеваний органов дыхания с БОС и ГЭРБ лечение должно быть комплексным и включать препараты, действие которых направлено как на купирование БОС, так и на уменьшение клинических симптомов ГЭРБ [7, 13, 15]. Пациентам с сочетанным течением БОС, ассоциированным с неэрозивной ГЭРБ I степени, необходимо включать в алгоритм лечения антирефлюксную и бронхолитическую терапию [4, 18, 20, 22, 24, 26–28]. Терапия заболеваний органов дыхания у детей с БОС, сочетанном с ГЭРБ, должна быть комплексной и направленной на лечение как собственно патологии органов дыхания, протекающей с синдромом бронхиальной обструкции, так и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [3–5, 7, 12, 15].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Пациент Л-ов А.Р., 16.11.2013 года рождения, 23.01.2023 г. доставлен в Университетскую клиническую больницу № 1 (УКБ №1) им. С.Р. Миротворцева СГМУ машиной скорой помощи (МСП), был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ, история болезни № 815/2023).

Жалобы при поступлении: на чувство нехватки воздуха, сухой кашель, одышку, затрудненное дыхание, сонливость, обморок, цианоз конечностей.

Анамнез заболевания. С рождения — частые приступы кашля, ОРВИ и обструктивные бронхиты. Впервые диагноз бронхиальной астмы был установлен в ГУЗ «Энгельсская детская клиническая больница» в 2021 г. (выписка из истории болезни № 5780, 25–29.10.2021 г.), когда отмечался тяжелый приступ удушья со снижением SatO_2 до 75%. Лечился в ОРИТ с симптомами дыхательной недостаточности (ДН) на фоне тяжелого БОС, однако от продолжения лечения и обследования в педиатрическом отделении мать отказалась. Было рекомендовано аллергообследование, базисная терапия пульмикортом по 500 мкг 2 раза в день через небулайзер. Аллергологические пробы не проводились. Регулярного наблюдения аллерголога и пульмонолога, контроля проведения и коррекции поддерживающей терапии БА не было. Следует отметить, что у ребенка отмечались жалобы и гастроэнтерологическо-

го характера: пониженный аппетит, отрыжка воздухом во время и после еды, склонность к запорам (стул через день).

Настоящий эпизод ухудшения состояния в течении заболевания развился 21.01.2023 г., когда появились сухой кашель, одышка. Вызвана бригада МСП — от госпитализации отказались. Проводили ингаляции с беродуалом с временным незначительным положительным эффектом. Вновь ухудшение состояния наступило 23.01.2023 г.: в первой половине дня без явных причин появилось затрудненное дыхание, быстро нарастающая одышка, появился цианоз кожных покровов. Самостоятельно пошли на консультацию, по дороге состояние значительно ухудшилось, вызванной МСП был доставлен в детское пульмонологическое отделение УКБ № 1 с симптомами астматического статуса и тяжелой дыхательной недостаточности, SatO_2 — 75%. Был дан увлажненный O_2 , введено внутримышечно 30 мг преднизолона, начата небулайзерная терапия (1000 мкг Susp. Budesonide (Pulmicort)). Вызванной реанимационной бригадой ребенок переведен для госпитализации в детское ОРИТ УКБ № 1.

Анамнез жизни. Ребенок из многодетной семьи (2-й по счету, всего 4 детей), из группы часто болеющих (острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) более 5–6 раз в год). Не исключается бронхолегочная дисплазия (родился в асфиксии, маловесным, незрелым ребенком с массой 2300 г, ростом 50 см, находился на искусственной вентиляции легких (ИВЛ)). Рос и развивался соответственно возрасту. Детские инфекции: перенес ветряную оспу. Прививался по индивидуальному графику (часто болеющий ОРВИ), реакций на вакцинацию не было. Наследственность: у отца ребенка БА на фоне курения, в течение последних 5 лет «страдает» поллинозом; у матери — ГЭРБ. В доме имелась кошка (в настоящее время животных нет).

Объективные данные при поступлении в ОРИТ. Состояние очень тяжелое за счет явления острой ДН II–III степени. Ребенок в сознании, но очень вялый, сонливый. Продуктивный контакт не нарушен. Очаговой и менингеальной симптоматики нет. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Зрачки узкие, реакция на свет живая, D=S. Положение вынужденное — ортопноэ, выраженное тахипноэ экспираторного характера с участием вспомогательной мускулатуры в акте дыхания, частота дыхательных движений (ЧДД) 60 в минуту, сатурация кислорода (SatO_2) — 84%, тахикардия до 160 уд./мин. Кожные покровы бледной окраски, сухие, прохладные на

ощупь, периоральный и периорбитальный цианоз. Признаки нарушения микроциркуляции в виде «мраморного рисунка» и симптома «белого пятна» на конечностях, акроцианоз. Подкожно-жировой слой развит слабо, равномерно распределен. Тurgor кожи и мягких тканей сохранен. Периферические лимфоузлы эластичные, подвижные, безболезненные, размерами 0,2–0,3 см. Видимые слизистые оболочки с цианотичным оттенком, сухие, чистые. Губы с цианотичным оттенком. Костно-суставная система без видимых деформаций, движения в суставах в полном объеме. *Дыхательная система:* грудная клетка эмфизематозной формы, обе ее половины симметрично участвуют в акте дыхания. Дыхание затруднено, ритмичное, тахипноэ экспираторного характера с участием всей вспомогательной мускулатуры в акте дыхания. Перкуторно легочный звук коробочный, в заднебоковых отделах легких — притупление. Аускультативно — дыхание проводится над всеми легочными полями, но ослаблено в дистальных отделах; выслушивается постоянная масса сухих, жужжащих и влажных разнокалиберных хрипов. Кашель сухой, мокроту не откашливает. SatO_2 — 84%, на инсуффляции увлажненным кислородом. На высоте приступов кашля отмечено снижение сатурации. На 4-е сутки госпитализации на высоте приступа кашля отмечалась рвота редуцированной кровью. *Сердечно-сосудистая система:* область сердца визуально не изменена. Верхушечный толчок определяется в пятом межреберье на 1 см кнутри от среднеключичной линии, ограниченный, неприподнимающийся. Границы относительной сердечной тупости в пределах возрастной нормы: верхняя — третье межреберье; левая — на 1,5 см кнутри от среднеключичной линии, правая — на 1 см от правого края грудины. Аускультативно: тоны сердца глухие, ритмичные, тахикардия до 160 уд./мин, частота сердечных сокращений равна пульсу. Пульс на периферических сосудах малого наполнения, мягкий, ритмичный, доступен глубокой пальпации. Артериальное давление (АД) — 110 и 60 мм рт.ст. *Органы пищеварения:* язык суховатый, обложен белым налетом. Глотание не затруднено. В ротоглотке воспалительных изменений нет, слизистая оболочка цианотична. Живот обычной формы, участвует в акте дыхания, мягкий, безболезненный, доступен глубокой пальпации. Симптомов раздражения брюшины нет. Перистальтика кишечника активная, громкая. Печень не выступает из-под края реберной дуги, край печени ровный, эластичный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Стула

при поступлении не было. *Мочевыделительная система*: область почек визуально не изменена. Почки не пальпируются. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований в ОРИТ (в период 23.01–05.02.2023 г.):

1. В общем анализе крови (ОАК) длительно сохранялись показатели выраженного гиперлейкоцитоза (до $22,78 \times 10^9/\text{мл}$ со сдвигом формулы влево (палочкоядерные — 1%, сегментоядерные — 90%, лимфоциты — 7%, моноциты — 3%, эозинофилы — 1%), эритроциты — $4,53 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb — 136 г/л, тромбоциты — $332 \times 10^9/\text{л}$, увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ).

2. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) — 5,75 (в норме 0,32–0,92).

3. Газовый состав крови (вена): кислотно-основное состояние (КОС) — компенсированный процесс, признаки гипервентиляции: pH 7,45, $p\text{CO}_2$ — 30,5%, $p\text{O}_2$ — 55,7%, HCO_3^- — 22,7 ммоль/л, SatO_2 — 84–90,8% (норма >94%), BE 1,9–4,3 ммоль/л.

4. Биохимический анализ крови: К — 4,25 ммоль/л, Na — 140,1 ммоль/л, глюкоза — 6,7 ммоль/л, мочевины — 8,0 ммоль/л, креатинин — 51 мкмоль/л, протеины — 69,2 г/л, альбумины — 50,8 г/л, билирубин общий — 19,4 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза (АЛТ) — 11,5 U/I, аспартатаминотрансфераза (АСТ) — 25,3 U/I, α -амилаза — 73 ед./л, С-реактивный белок (СРБ) — до 1,59 мг/л (средний риск сосудистых осложнений — 1–3 мг/л).

5. Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — 33 с, международное нормализованное отношение (МНО) — 1,49, протромбиновый индекс (ПТИ) — 71,7%, протромбиновое время (ПВ) — 19,8 с, фибриноген — 3,13 г/л (в пределах референтных возрастных значений).

6. В общем анализе мочи: преходящие явления кетоацидоза.

7. Рентгенография органов грудной полости от 24.01.2023 г.: в легочной ткани неравномерная пневматизация справа в средней доле за счет воспалительного инфильтрата с явлениями ателектаза. Легочный рисунок усилен, сгущен, больше справа. Корни: структура нечеткая, расширены, уплотнены. Заключение: среднедолевая бронхопневмония справа с явлениями ателектаза.

8. Компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки от 26.01.2023 г.: КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии, межмышечной эмфиземы на уровне шеи, пневмомедиастинума (рис. 1).

КТ органов грудной клетки от 02.02.2023 г.: КТ-картина снижения пневматизации S_8 правого легкого, вероятно, соответствующая пневмонии с развитием ателектаза (отрицательная динамика); КТ-картина ограниченного правостороннего плеврального выпота (отрицательная динамика); КТ-картина двусторонней полисегментарной пневмонии, в стадии разрешения (положительная динамика) (рис. 2).

9. Электрокардиограмма (ЭКГ): синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 120–142 в минуту, вертикальное положение электрической оси сердца (ЭОС), нарушение внутрисердечной проводимости с замедлением АВ-проводимости, неполная блокада правой ножки пучка Гиса, нарушение процессов реполяризации миокарда (тахисистолический синдром).

10. Допплер-ЭхоКГ от 02.02.2023 г.: полости сердца не расширены, размер стенок правого желудочка на верхней границе нормы, кинетика стенок в норме, септальных дефектов не выявлено, пролапс I степени, анатомия коронарных артерий в норме, сократительная способность левого желудочка в норме — фракция выброса (ФВ) 73%, диаметр нижней полой вены (НПВ) более 50%.

11. Трахеофибробронхоскопия от 30.01 и 01.02.2023 г.: эвакуировано большое количество густой мутной стекловидной мокроты с желтым оттенком.

12. Эзофагогастродуоденоскопия (ЭФГДС) и эндоскопическая ретроградная папиллосфинктеротомия от 27.01.2023 г.: эрозивный дистальный эзофагит LA-A (пищевод —

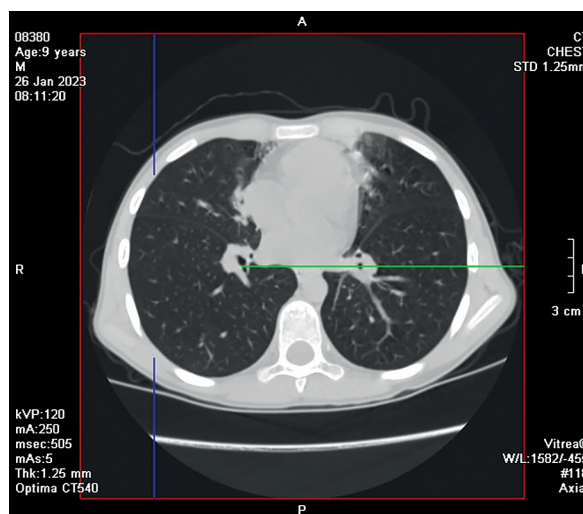


Рис. 1. КТ органов грудной клетки от 26.01.2023 г.

Fig. 1. CT scan of the chest organs from 26.01.2023

гиперемия и отек, налет фибрина и линейные эрозии 0,1 на 0,3 см в нижней 1/3, полипов нет), очаговый поверхностный гастрит (гиперемия слизистой оболочки в антральном отделе), эрозивный дуоденит (единичные острые эрозии по всем стенкам, покрытые фибрином до 0,2 см в диаметре). На момент осмотра признаков кровотечения не выявлено.

13. УЗИ органов брюшной полости от 24.01.2023 г.: эхопризнаки гепатомегалии, диффузные изменения поджелудочной железы.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований в детском пульмонологическом отделении УКБ № 1 (в период 06.02–22.02.2023 г.)

1. ОАК от 06.02.2023 г.: эритроциты $4,76 \times 10^{12}/л$, Hb — 142 г/л, лейкоциты — $11,8 \times 10^9/л$, тромбоциты — $332 \times 10^9/л$, СОЭ — 3 мм/ч.; ОАК от 20.02.2023 г.: эритроциты — $4,04 \times 10^{12}/л$, Hb — 122 г/л, лейкоциты — $3,0 \times 10^9/л$, тромбоциты — $332 \times 10^9/л$, СОЭ — 7 мм/ч.

2. Биохимический анализ крови от 07.02.2023 г.: общий белок — 63,5 г/л, АЛТ — 5,6 ед./л, АСТ — 22,3 ед./л, глюкоза — 4,57 ммоль/л, креатинин — 52,2 мкмоль/л, мочевины — 3,8 ммоль/л, билирубин общий — 8,8 мкмоль/л, СРБ — до 1,1 мг/л.

3. Кровь на иммуноферментный анализ (ИФА) от 07.02.2023 г. на антитела (АТ) к *Chlamidiae*, *Mycoplasma pneum.* — отрицательно; на АТ к токсокарам, аскаридам, лямблиям — отрицательно.

4. Импульсная осциллометрия от 16.02.2023 г.: косвенные признаки периферийной бронхообструкции.

5. Пикфлоуметрия: 149–250 л/мин.

6. Спирография от 09.02.2023 г. и 16.02.2023 г.: обструктивный тип, признаки умеренной бронхообструкции на уровне средних и мелких бронхов.

7. КТ органов грудной клетки от 16.02.2023 г.: КТ-картина интерстициальных изменений обоих легких, вероятно, поствоспалительного генеза, положительная динамика в сравнении с исследованием от 02.02.2023 г. (рис. 3).

8. Допплер-ЭхоКГ: полости сердца не расширены, клапаны не изменены. Сократительная способность в норме, ФВ — 73%.

9. УЗИ внутренних органов: эхо-признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы.

10. Консультация фтизиатра: данных за специфический процесс в легких нет.

11. Консультация ЛОР-врача: аллергический ринит, персистирующее течение, период неполной клинической ремиссии.

На основании данных анамнеза, клинического наблюдения и лабораторно-инструментального обследования были установлены следующие диагнозы.

Основные конкурирующие заболевания: 1) J45.0 — Астма с преобладанием аллергического компонента, J45.0 — Бронхиальная астма, атопическая, среднетяжелое персистирующее течение, приступный период; 2) J18.9 —

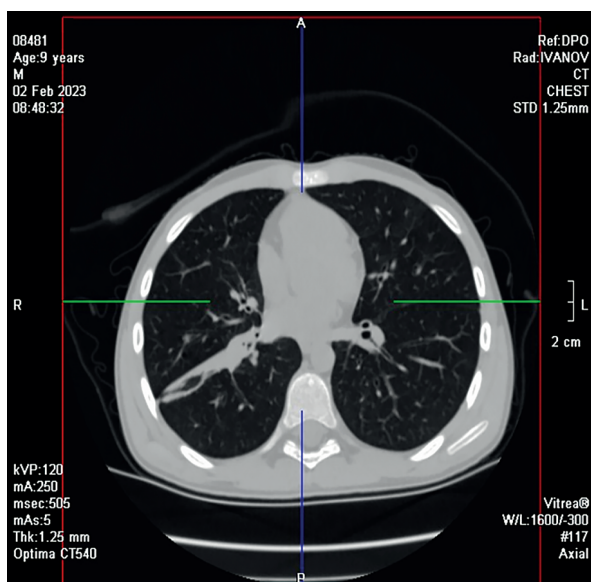


Рис. 2. КТ органов грудной клетки от 02.02.2023 г.

Fig. 2. CT scan of the chest organs from 02.02.2023

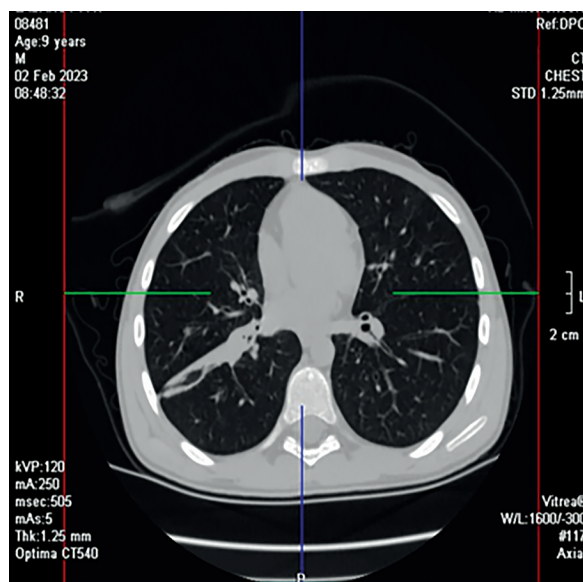


Рис. 3. КТ органов грудной клетки от 16.02.2023 г.

Fig. 3. CT scan of the chest organs from 16.02.2023

Пневмония неуточненная. Внебольничная двухсторонняя пневмония ($S_{4,5}$ справа; $S_{3,4,5}$ слева), острое течение, тяжелая форма.

Осложнения основных заболеваний: 1) J46 — Астматический статус; 2) J90 — Экссудативный плеврит справа, J85 — ателектаз средней доли справа, ДН II–III степени.

Сопутствующие заболевания: 1) K21.0 — Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь II степени; 2) K29.3 — Хронический гастрит, вне обострения; 3) K26 — эрозивный дуоденит, период обострения; 4) J30.3 — Аллергический ринит, персистирующее течение, неполная клиническая ремиссия; 5) I20.9 — Атопический дерматит, детская форма, клиническая ремиссия.

Лечение, проведенное в отделении реанимации и интенсивной терапии УКБ № 1 (в период с 23.01 по 06.02.2023 г.)

1) Стол общий, обильное питье. 2) Кислородотерапия, инсуффляции увлажненного O_2 лицевой маской по показаниям. 3) Мембраностабилизирующая терапия: Sol. Prednisoloni 4 мг/кг в сутки с постепенным снижением до 2,9 мг/кг в сутки; ингаляции (через небулайзер) Susp. Budesonidi по 500 мкг 4 раза в сутки. 4) Бронхолитическая терапия: Sol. Euphylini 2,4% внутривенно капельно в дозе насыщения 5 мг/кг, поддерживающей дозой — 1 мг/кг в час, с последующей отменой 31.01.2023 г., курс окончен; ингаляции (через небулайзер) Sol. Ipratropium bromide + Fenoteroli (Inspires) 20 кап + Sol. Natrii chloride 0,9% 2 мл 3 раза в сутки. 5) Антибактериальная терапия: Imipenemi 450 мг внутривенно 4 раза в сутки + Amikacini 225 мг внутримышечно 2 раза в сутки, курс с 25.01.2023 г. 6) Муколитическая терапия: Sol. Broncho Rus 0,3% внутрь 3 раза в сутки. 7) Антигипоксанта́ная терапия: Sol. Enoxipirini 0,1% 1,0 мл внутривенно 1 раз/день. 8) С гастропротекторной целью: Caps. Omeprazoli 20 мг перорально 2 раза в день за 30 мин до еды; Sol. Almageli по 1 дозировочной ложке перорально 3 раза в день через 1 час после еды и на ночь. 9) В течение 11 дней — с 27.01 по 06.02.2023 г. проводилась антирефлюксная терапия — ингибиторы протонной помпы (ИПП) и антациды. 10) С целью дезинтоксикации — внутривенная инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами из расчета 30–80 мл/кг в сутки. 11) Дыхательная гимнастика, вибрационный массаж грудной клетки. 12) Санационная бронхоскопия дважды (30.01 и 01.02.2023 г.).

С учетом положительной динамики в течении заболевания и стабильности состояния в реани-

мационных мероприятиях и проведении интенсивной терапии не нуждался. Для дальнейшего лечения был рекомендован перевод в детское пульмонологическое отделение клиники.

Лечение, проведенное в детском пульмонологическом отделении УКБ № 1 (в период с 06.02 по 22.02.2023 г.)

1) Режим 2. 2) Стол II (щадящий, детский), обильное питье. 3) С мембраностабилизирующей целью: Tab. Prednisolone 5 мг, по 1 таблетке 2 раза в день в течение 2 дней; ингаляции (через небулайзер) с Susp. Budesonide (Pulmicort) 500 мкг 4 раза в день. 4) С бронхолитической целью: Sol. Aminophylini 2,4% 5 мл + Sol. Natrii chloride 0,9% 200,0 мл внутривенно капельно 2 раза в день в течение 9 дней; ингаляции (через небулайзер) Sol. Ipratropium bromide + Fenoteroli (Inspires) 20 капель + Sol. Natrii chloride 0,9% 2 мл 3 раза в день (6:00 — 12:00 — 18:00 — 24:00). 6) С противовоспалительной целью: Susp. Budesonide (Pulmicort) 1000 мкг + Sol. Natrii chloride 0,9% 2 мл ингаляционно, через компрессионный небулайзер 3 раза в день (6:30 — 12:30 — 21:00). 7) С муколитической целью: Sol. Ambroxoli 30 мг 3 раза в день через небулайзер (9:00 — 13:30 — 19:00) в течение 10 дней; Sol. Broncho Rus 0,3% внутрь 3 раза в день. 8) С антигистаминной, гипосенсибилизирующей целью: Tab. Loratadini 10 мг 1 раз в день внутрь. Курс 10 дней. 9) С антибактериальной целью: Imipenemi — Celastini (500 мг + 500 мг) внутривенно капельно 3 раза в день (6:00 — 14:00 — 22:00) 4 дня — окончание курса; Zinfaro 600 мг внутривенно капельно 2 раза в день, 10 дней; Azytromycini 500 мг 1 раз внутрь, 5 дней; 10) С гастропротекторной целью: Caps. Omeprazole 20 мг за 30 мин до еды; Sol. Almageli по 1 дозировочной ложке 3 раза в день. 11) С целью дезинтоксикации — внутривенно инфузионная терапия солевыми растворами. 12) Дыхательная и лечебная гимнастика, вибрационный массаж грудной клетки.

В результате проведенного лечения (в ОРИТ — 15 койко-дней и в детском пульмонологическом отделении — 16 койко-дней) самочувствие ребенка улучшилось, состояние удовлетворительное. УЗИ сердца в динамике: данных за кардит нет, сократительная способность в норме. Спирография: легкие обструктивные нарушения. По данным ИОС (импульсной осциллометрии): косвенные признаки периферийной бронхообструкции.

При выписке пациенту было рекомендовано: 1) избегать воздействия ингаляционных

запаховых раздражителей, переохлаждения, контакта с респираторными больными и с животными, не использовать в лечении фитопрепараты; 2) диспансерное наблюдение по месту жительства пульмонологом, аллергологом и гастроэнтерологом; 3) поддерживающая базисная противовоспалительная терапия по БА: фиксированной комбинацией Budesonide+Formoterol 160/4,5 мкг по 2 дозы 2 раза в сутки ингаляционно длительно; при недостаточном контроле — решение вопроса о включении в объем поддерживающей терапии генно-инженерного иммунобиологического препарата; 4) контрольное обследование с анализом показателей функции внешнего дыхания, КТ органов грудной полости и фиброгастродуоденоскопия (ФГДС) через 3 месяца, по показаниям — раньше; 5) при недостаточном фармакологическом контроле на фоне данной базисной терапии БА пересмотреть тяжесть течения в пользу тяжелого (согласовать с аллергологом, консилиум в условиях аллергоцентра); 6) продолжить терапию ГЭРБ: Caps. Omeprazole 10 мг 1 раз на ночь — 2 недели; таблетки Domperidone 10 мг 3 раза в сутки, до еды — 1 месяц.

На протяжении последующих 4 месяцев состояние пациента оставалось стабильным, на фоне постоянной контролирующей терапии БА отсутствовали приступы удушья, течение болезни расценивалось как полностью контролируемое. Показатели динамической пикфлоуметрии сохранялись в пределах возрастной нормы (183/200 л/мин). В Аллергологическом центре г. Саратова в марте 2023 г. проведена лабораторная диагностика определения специфических IgE в сыворотке крови методом иммуноблота: выявлены антитела в высоком титре к пыльце полыни (Code W6), молоку (Code F2) и грибку домашней плесени *Altemania Altemata* (Code M6).

После выписки из клиники ребенку был продолжен курс антирефлюксной терапии ГЭРБ препаратами ИПП с постепенным снижением дозы в сочетании с прокинетиком. На контрольной ФГДС от 23.05.2023 г. — признаки поверхностного дуоденита, обследование на *Helicobacter pylori* — отрицательное.

Особенности представленного клинического наблюдения

Данным клиническим случаем хочется обратить внимание практикующих педиатров на аспекты взаимовлияния и взаимообусловленности течения и терапии конкурирующей патологии органов дыхания и пищеварения в детской возрастной группе.

Терапия заболеваний органов дыхания с бронхообструктивным синдромом у детей при сочетанном течении с ГЭРБ должна быть комплексной и направленной на лечение как собственно патологии органов дыхания, протекающей с синдромом бронхиальной обструкции, так и рефлюксных проявлений.

Дети с признаками бронхиальной обструкции акцентируют внимание врача и родителей лишь на респираторных жалобах, не указывая на проявления патологии со стороны других органов и систем. Проявления бронхообструкции являются наиболее яркими и наиболее тяжелыми в клинической картине коморбидных состояний, что может приводить к диагностическим ошибкам и длительному безуспешному лечению патологии органов дыхания в связи с рефрактерностью к традиционной терапии. Такие пациенты нуждаются в целенаправленном углубленном обследовании органов пищеварения для исключения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, тем более, что в детской возрастной группе вероятность сочетания заболеваний наиболее высока.

У детей с сочетанным течением бронхиальной астмы и ГЭРБ в случае рецидива последней профилактические и лечебные антирефлюксные программы должны проводиться в течение ближайших двух недель после его развития для предотвращения обострений и респираторной патологии.

Учитывая высокую частоту встречаемости ГЭРБ при бронхообструкции, в алгоритм выявления данной сочетанной патологии необходимо включать эзофагогастродуоденоскопию и внутриводную pH-метрию с последующей своевременной медикаментозной коррекцией. Пациентам с бронхообструктивным синдромом, ассоциированным с неэрозивной ГЭРБ I степени, необходимо своевременно включать в терапию антирефлюксные препараты в связи с их достаточно высокой клинической и экономической эффективностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives for the publication of medical data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Апенченко Ю.С., Гнусаев С.Ф., Розов Д.Н. и др. Течение бронхиальной астмы в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у детей. Вестник новых медицинских технологий. 2018; 25(3): 7–14. DOI: 10.24411/1609-216-2018-16057.
2. Балаболкин И.И., Булгакова В.А. Бронхиальная астма у детей. М.: Медицинское информационное агентство; 2015.
3. Воротников Н.А., Черненко Ю.В., Эйберман А.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и бронхообструктивный синдром у детей — порочный круг или коморбидность? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022; 199(3): 26–36. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-26-36.
4. Геппе Н. А., ред. Внебольничная пневмония у детей. Клиническое руководство. М.: МедКом-Про; 2020.
5. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. 2022 г. [Электронный ресурс]. Доступен по: <http://www.ginaasthma.org>. (дата обращения 09.07.2023).
6. Головкин В.А., Мещеряков В.В. Особенности бронхиальной астмы у детей раннего и дошкольного возраста. Вестник СурГУ. Медицина. 2021; 2(48): 15–21. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-2-15-21.
7. ГЭРБ у детей. Клинические рекомендации. М.: Министерство здравоохранения России; 2021: 1–37.
8. Закиров Ф.Р., Шестакова М.Д. Бронхиальная астма и заболевания желудочно-кишечного тракта у детей. Механизмы взаимосвязи. Университетский терапевтический журнал. 2020; 2(4): 86–97.
9. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф. Клинико-функциональные особенности заболеваний пищеварительного тракта у детей и подростков с различными диспластическими фенотипами. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018; 97(6): 25–30. DOI: 10.24110/0031-403X-2018-97-6-25-30.
10. Козлов Р.С., Синопальников А.И., Зайцева О.В. Ингибиторозащищенный амоксициллин с повышенным содержанием амоксициллина и соотношением действующих компонентов 14:1: место в лечении внебольничных инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов у детей. Резолюция Экспертного совета. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 2: 6–14.
11. Косарев С.С., Лопакова Н.Н. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей. Современные проблемы науки и образования. 2019; 5. Доступен по: <https://sciens-education.ru/ru/article/view?id=29059> (дата обращения 09.07.2023).
12. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации. 2021–2022–2023 (23.06.2021). Утверждены Минздравом РФ. 2021: 1–85.
13. Национальная программа. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика. 5-е изд. Российское респираторное общество. М.; 2017: 1–160.
14. Нестеренко З.В., Булатова Е.М., Лагно О.В. Формирование новой концептуальной платформы в астмологии. ЕААСИ-2018. Педиатр. 2019; 10(4): 103–10.
15. Пневмония (внебольничная). Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения России. М., 2022: 1–56.
16. Система поддержки принятия врачебных решений. Пульмонология. Клинические протоколы лечения. Составители: Белевский А.С., Авдеев С.Н., Баймаканова Г.Е. и др. М.: ГБУ НИИОЗММ ЖДМ; 2021: 25–41.
17. Таточенко В.К. Внебольничные пневмонии у детей — проблемы и решения. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021; 66(1): 9–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21.
18. Beckhaus A.A., Riutort M.C., Castro-Rodriguez J.A. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. Pediatr Pulmonol. 2014; 49: 326–34.
19. Doherty G., Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. Practitioner 2007; 251(20): 2–5.
20. Godfrey S., Kamburoff P.L., Nair J.R. Spirometry, lung volumes and airway resistance in normal children aged 5 to 18 years. Br. J. Dis. Chest. 1970; 64.
21. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? Pediatr Clin North Am. 2009; 56: 1–17, ix.
22. Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st Edition Editors Ernst Eber. Fabio Midulla. European Respiratory Society. 2013.

23. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012; 67(8): 976–7.
24. Rodrigo G.J., Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28(6): 573–8.
25. Schatz M., Rachelefsky G., Krishnan J.A. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6: 386–93.
26. Su X.M., Yu N., Kong L.F., Kang J. Effectiveness of inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma in children in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Med.* 2014; 46: 24–30.
27. Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Lronaviciute-Klimantaviciene M. et al. A randomized dose-ranging study of tiotropium Respimat in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res.* 2015; 16(1): 20.
28. Wilson N.M., Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990; 65: 407–10.
29. [Features of bronchial asthma in children of early and preschool age]. *Vestnik SurGU. Meditsina.* 2021; 2 (48): 15–21. DOI: 10.34822/2304-9448-2021-2-15-21. (in Russian).
7. GERB u detey. [GERD in children: clinical]. *Klinicheskie rekomendatsii.* Moskva: Ministerstvo zdravookhraneniya Rossii; 2021: 1–37 (In Russian).
8. Zakirov F.R., Shestakova M.D. Bronkhial'naya astma i zabolvaniya zheludochno-kishechnogo trakta u detey. *Mekhanizmy vzaimosvyazi. [Bronchial asthma and diseases of the gastrointestinal tract in children. Mechanisms of interconnection]. Universitetskiy terapevticheskiy zhurnal.* 2020; 2(4): 86–97. (in Russian).
9. Ivanova I.I., Gnusaev S.F. Kliniko-funktsional'nye osobennosti zabolvaniy pishchevaritel'nogo trakta u detey i podrostkov s razlichnymi displasticheskimi fenotipami. [Clinical and functional features of diseases of the digestive tract in children and adolescents with different dysplastic phenotypes]. *Pediatrica im. G.N. Speranskogo.* 2018; 97(6): 25–30. DOI: 10.24110/0031-403Kh-2018-97-6-25-30. (in Russian).
10. Kozlov R.S., Sinopal'nikov A.I., Zaytseva O.V. Inhibitorozashchishchenny amoksitsillin s povyshennym soderzhanie amoksitsillina i sootnosheniem deystvuyushchikh komponentov 14:1: mesto v lechenii vnebol'nichnykh infektsiy dykhatel'nykh putey i LOR-organov u detey. [Inhibitor-protected amoxicillin with a high content of amoxicillin and a ratio of active ingredients 14: 1: a place in the treatment of community-acquired infections of the respiratory tract and ENT organs in children]. *Rezolyutsiya Ekspertnogo soveta. Klinicheskiy razbor v obshchey meditsine.* 2021; 2: 6–14. (in Russian).
11. Kosarev S.S., Lopakova N.N. Vnepishchevodnye proyavleniya gastroezofageal'noy re-flyuksnoy bolezni u detey. [Extrasophageal manifestations of gastroesophageal reflux disease in children]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya.* Available at: <https://sciens-education.ru/ru/article/view?id=29059> (accessed po: <https://ssiens-education.ru/ru/article/view?09.07.2023>). (in Russian).
12. Bronkhial'naya astma. [Bronchial asthma]. *Klinicheskie rekomendatsii.* 2021–2022–2023 (23.06.2021). *Utverzhdeny MZ RF.* 2021: 1–85. (in Russian).
13. Natsional'naya programmiers. Bronkhial'naya astma u detey. *Strategiya lecheniya i profilaktika. [Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention].* 5-e izd. Rossiyskoe respiratornoe obshchestvo. Moskva; 2017: 1–160. (in Russian).
14. Nesterenko Z.V., Bulatova E.M., Lagno O.V. Formirovanie novoy kontseptual'noy platformy v astmologii. [Formation of a new conceptual platform in asthmatology]. *EAASI-2018. Pediatr.* 2019; 10(4): 103–10. (in Russian).
15. Pnevmoniya (vnebol'nichnaya). [Pneumonia (community acquired)]. *Klinicheskiye rekomendatsii. Min-*

REFERENCES

1. Apenchenko Ju.S., Gnusaev S.F., Rozov D.N. i dr. Techenie bronhial'noj astmy v sochetanii s gastro-jezofageal'noj refljuksnoj bolezni'ju u detey. [The course of bronchial asthma in combination with gastroesophageal reflux disease in children]. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij.* 2018; 25(3): 7–14. DOI: 10.24411/1609-216-2018-16057. (in Russian).
2. Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. Bronkhial'naya astma u detey. [Bronchial asthma in children]. Moskva: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2015: 1–144. (in Russian).
3. Vorotnikova N.A., Chernenkov Ju.V., Eiberman A.S. Gastroezofageal'naya refljuksnaya bolezni' i bronhoobstruktivnyy sindrom u detey — porochnyy krug ili komorbidnost'? [Gastroesophageal reflux disease and broncho-obstructive syndrome in children — a vicious circle or comorbidity?] *Jeksperimental'naya i klinicheskaya gastrojenterologiya.* 2022; 199(3): 26–36. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-199-3-26-36. (in Russian).
4. Geppe N. A., red. Vnebol'nichnaya pnevmoniya u detey. [Community-acquired pneumonia in children]. *Klinicheskoe rukovodstvo.* Moskva: MedKom-Pro Publ.; 2020. (in Russian).
5. Global'naya strategiya lecheniya i profilaktiki bronkhial'noy astmy, 2022 g. 2. [Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2021 g. 2]. <http://www.ginaasthma.org>. [Elektronnyy resurs]. Available at: <http://www.ginaasthma.org>. (accessed 09.07.2023). (in Russian).
6. Golovko V.A., Meshcheryakov V.V. Osobennosti bronkhial'noy astmy u detey rannego i doshkol'nogo

- isterstvo zdravo-okhraneniya Rossii. Moskva; 2022: 1–56. (In Russian).
16. Sistema podderzhki prinyatiya vrachebnykh resheniy. Pul'monologiya. [Medical decision support system. Pulmonology]. Klinicheskie protokoly lecheniya. Clinical Treatment Protocols. Compilers: Belevskiy A.S., Avdeev S.N., Baymakanova G.E. i dr. Moskva: GBU NIOZMM ZhDM; 2021: 25–41. (in Russian).
 17. Tatochenko V.K. Vnebol'nichnye pnevmonii u detey — problemy i resheniya. [Community-acquired pneumonia in children — problems and solutions]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2021; 66(1): 9–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-1-9-21. (in Russian).
 18. Beckhaus A.A., Riutort M.C., Castro-Rodriguez J.A. Inhaled versus systemic corticosteroids for acute asthma in children. A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2014; 49: 326–34.
 19. Doherty G., Bush A. Diagnosing respiratory problems in young children. *Practitioner* 2007; 251(20): 2–5.
 20. Godfrey S., Kamburoff P.L., Nairn J.R. Spirometry, lung volumes and airway resistance in normal children aged 5 to 18 years. *Br. J. Dis. Chest.* 1970; 64.
 21. Mellis C. Respiratory noises: how useful are they clinically? *Pediatr Clin North Am.* 2009; 56: 1–17, ix.
 22. Paediatric Respiratory Medicine ERS Handbook 1st Edition Editors Ernst Eber. Fabio Midulla. European Respiratory Society. 2013.
 23. Papadopoulos N.G., Arakawa H., Carlsen K.H. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2012; 67(8): 976–7.
 24. Rodrigo G.J., Neffen H. Efficacy and safety of tiotropium in school-age children with moderate-to-severe symptomatic asthma: A systematic review. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017; 28(6): 573–8.
 25. Schatz M., Rachelefsky G., Krishnan J.A. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proc Am Thorac Soc.* 2009; 6: 386–93.
 26. Su X.M., Yu N., Kong L.F., Kang J. Effectiveness of inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma in children in the emergency department: a meta-analysis. *Ann Med.* 2014; 46: 24–30.
 27. Vogelberg C., Moroni-Zentgraf P., Lronaviciute-Klimantaviciene M. et al. A randomized dose-ranging study of tiotropium Respimat in children with symptomatic asthma despite inhaled corticosteroids. *Respir Res.* 2015; 16(1): 20.
 28. Wilson N.M., Silverman M. Treatment of acute, episodic asthma in preschool children using intermittent high dose inhaled steroids at home. *Arch Dis Child* 1990; 65: 407–10.

DOI: 10.56871/UTJ.2024.32.47.017

УДК 616.36-006-053.2+613.953.1-07-085+616.71-007.151

ТИРОЗИНЕМИЯ I ТИПА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР И ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

© Дарина Михайловна Карушева, Татьяна Владимировна Мишкина, Мария Юрьевна Типикина, Александр Александрович Башкиров, Ирина Михайловна Гайдук, Мария Олеговна Ревна, Лариса Викторовна Сахно, Екатерина Васильевна Каприор

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Ирина Михайловна Гайдук — д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени академика А.Ф. Тура. E-mail: sheveluk@inbox.ru SPIN: 5207-5355

Для цитирования: Карушева Д.М., Мишкина Т.В., Типикина М.Ю., Башкиров А.А., Гайдук И.М., Ревна М.О., Сахно Л.В., Каприор Е.В. Тирозинемия I типа: литературный обзор и описание клинического случая // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 1. С. 196–203. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.32.47.017>

Поступила: 10.09.2023

Одобрена: 25.11.2023

Принята к печати: 01.12.2023

РЕЗЮМЕ. Тирозин — ароматическая альфа-аминокислота, получаемая из пищевого белка и синтезируемая эндогенно из фенилаланина. Тирозинемия I типа представляет собой редкое генетически обусловленное метаболическое заболевание, которое при отсутствии своевременной диагностики и лечения приводит к прогрессирующему поражению печени, формированию гипофосфатемического рахита, ренальной тубулопатии, а также тяжелой неврологической симптоматики. Причина гипертирозинемии — наследственные дефициты ферментов, участвующих в распаде этой аминокислоты, в результате чего метаболизм тироксина идет альтернативным путем с образованием высокотоксичных соединений. Частота тирозинемии в различных популяциях колеблется в пределах 1:100–200 тыс. живых новорожденных. Тирозинемия I типа возникает в разные возрастные промежутки — от раннего неонатального периода (наиболее агрессивная форма) до школьного возраста (медленно прогрессирующее заболевание). Всем пациентам с клиническими и биохимическими данными, характерными для тирозинемии, проводится генетическое исследование на мутации в гене *FAH*. Ферментозаместительная терапия должна начинаться сразу после выявления высокого уровня сукцинилацетона в крови или в моче, не дожидаясь генетического подтверждения, что обеспечивает сохранность печени и почек. Лечение, начатое в первые месяцы-годы жизни, снижает риск раннего развития гепатоцеллюлярной карциномы. Наблюдение осуществляется за всеми пациентами с тирозинемией и включает в себя определение активности печеночных ферментов, альфа-фетопротеина (АФП), полный клинический анализ крови, оценку уровня аминокислот в крови и моче. Контроль проводится ежемесячно в течение первого года терапии, а затем каждые 3 месяца. Важно следить за показателями АФП, при повышении необходимо провести ультразвуковое исследование и магнитно-резонансную томографию печени для исключения гепатокарциномы. Для своевременной диагностики и начала терапии необходимо повышение уровня знаний врачей в вопросах нарушений обмена веществ, в частности аминокислоты тирозина с целью улучшения диагностики, раннего назначения патогенетической терапии и повышения качества жизни детей с тирозинемией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клинический случай; тирозинемия; фумарилацетоацетаза; гепатомегалия; гипофосфатемический рахит; альфа-фетопротеин; тирозин; сукцинилацетон; нитизинон.

TYROSINEMIA I TYPE: LITERATURE REVIEW AND DESCRIPTION OF A CLINICAL CASE

© Darina M. Karusheva, Tatiana V. Mishkina, Maria Yu. Tipikina, Alexander A. Bashkirov, Irina M. Gaiduk, Maria O. Revnova, Larisa V. Sakhno, Ekaterina V. Kaprior

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. Lithuania 2, Saint Petersburg, Russian Federation, 194100

Contact information: Irina M. Gaiduk — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics named after Academician A.F. Tur. E-mail: sheveluk@inbox.ru SPIN: 5207-5355

For citation: Karusheva DM, Mishkina TV, Tipikina MYu, Bashkirov AA, Gaiduk IM, Revnova MO, Sakhno LV, Kaprior EV. Tyrosinemia I type: literature review and description of a clinical case. University therapeutic journal (St. Petersburg). 2024;6(1):196-203. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.32.47.017>

Received: 10.09.2023

Revised: 25.11.2023

Accepted: 01.12.2023

ABSTRACT. Tyrosine is an aromatic alpha-amino acid derived from dietary protein and synthesized endogenously from phenylalanine. Tyrosinemia type I is a rare genetically determined metabolic disease that, if not diagnosed and treated promptly, leads to progressive liver damage, hypophosphatemic rickets, renal tubulopathy, and severe neurological symptoms. The cause of hypertyrosinemia is hereditary deficiencies of the enzymes involved in the breakdown of this amino acid, as a result of which the metabolism of thyroxine proceeds in an alternative way with the formation of highly toxic compounds. The frequency of tyrosinemia in different populations ranges from 1:100–200 thousand live newborns. Tyrosinemia type I occurs at different age intervals, from early neonatal period (the most aggressive form) to school age (slowly progressive disease). All patients with clinical and biochemical findings consistent with tyrosinemia. genetic testing for mutations in the FAH gene. Enzyme replacement therapy should begin immediately after a high level of succinylacetone in the blood or urine is detected, without waiting for genetic confirmation, which ensures the safety of the liver and kidneys. Treatment initiated in the first months to years of life reduces the risk of early development of hepatocellular carcinoma. Monitoring is carried out for all patients with tyrosinemia and includes the determination of the activity of liver enzymes, alpha-fetoprotein (AFP), a complete clinical blood test, an assessment of the level of amino acids in the blood and urine. Monitoring is carried out monthly during the first year of therapy, and then every 3 months. It is important to monitor the AFP levels, with an increase, conduct ultrasound and MRI of the liver to exclude hepatocarcinoma. For timely diagnosis and initiation of therapy, it is necessary to increase the level of knowledge of doctors in matters of metabolic disorders, in particular the amino acid tyrosine, in order to improve diagnosis, early appointment of pathogenetic therapy and improve the quality of life of children with tyrosinemia.

KEY WORDS: clinical case; tyrosinemia; fumarylacetoacetase; hepatomegaly; hypophosphatemic rickets; alpha-fetoprotein; tyrosine; succinylacetone; nitisinone.

ВВЕДЕНИЕ

Тирозин относится к классу заменимых аминокислот, участвует в синтезе белков, является исходным компонентом для синтеза гормонов щитовидной железы (трийодтиронина и тироксина), катехоламинов, дофамина, диоксифенилаланина, норэпинефрина и меланина [1, 2]. К заболеваниям с нарушением метаболизма тирозина относятся: наследственная тирозинемия, алкаптонурия, переходная тирозинемия новорожденных, болезни печени (гепатоцеллюлярная дисфункция разной этиологии), цинга, гипертиреоз [3]. Среди генетически обусловленных тирозинемий выделяют три типа. II и III типы тирозинемий встречаются значительно реже и связаны с недостаточностью тирозинаминотрансферазы при II типе (клинически проявляется гиперкератотическими бляшками на

руках и подошвах ног и светобоязнью из-за отложения кристаллов тирозина в роговице) и гидроксифенилпируват-гидроксилазы при III типе (проявляется судорогами, атаксией и умственной отсталостью) [4, 11].

Наследственная тирозинемия I типа (НТИ), или гепаторенальная тирозинемия, впервые описанная М. Baber в 1956 г., представляет собой редкое (орфанное) наследственное метаболическое заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования [2, 7]. Тирозинемия I типа обусловлена мутациями в гене фермента фумарилацетоацетазы (FAH). Ген *FAH* находится на длинном плече хромосомы 15 (15q23–q25), включает 14 экзонов. Известно около 100 различных мутаций, из которых 4 (с.554-1G>T, с.1062+5G>A, с.1025C>T (Pro342Leu) с.1090G>C (Glu364Gln)) — наиболее частые [5–7]. Фермент FAH осуществляет в норме конечный этап катаболизма тирозина с образованием нетоксичных фумара-

та и ацетоацетата. В результате генетического дефекта деградация тирозина идет по патологическому пути с образованием малеилацетоацетата, фумарилацетоацетата, сукцинилацетона, которые являются митохондриальными токсинами, тормозят фосфорилирование и блокируют цикл Кребса. Накопление токсичных метаболитов приводит к прогрессирующему заболеванию печени с развитием цирроза, печеночной недостаточности, тяжелой коагулопатии, формированию гипофосфатемического рахита, ренальной тубулопатии, синдрома Фанкони, развитию гипертрофической кардиомиопатии, а также тяжелой неврологической симптоматики [7].

Частота тирозинемии не одинакова в различных регионах: более высокая заболеваемость наблюдается в канадской провинции Квебек, а также на западе Финляндии и в Бирмингеме (Англия) [2, 3, 5]. В России наибольшая встречаемость зарегистрирована в Чеченской Республике — 1:16 020 [7].

К основным клиническим проявлениям тирозинемии I типа относятся: поражение печени с недостаточностью ее функций и нарушением коагуляции, ренальная дисфункция, от легкой формы до почечной недостаточности с тубулопатией и развитием вторичного синдрома Фанкони, гипофосфатемического рахита, неврологические симптомы, проявляющиеся острой периферической нейропатией и задержкой умственного развития. В связи с аномальным метаболизмом аминокислот и накоплением продуктов метаболизма тирозина, а также как симптом печеночно-клеточной недостаточности, возможно появление запаха мочи «вареной капусты» [2, 7].

В проведенном на базе НМИЦ НЦЗД исследовании на основании многофакторного статистического анализа определены информативная значимость, чувствительность и специфичность симптомов в дебюте тирозинемии в разных возрастных группах. Так, у детей в возрасте первых 3 месяцев в начале заболевания определялись: лихорадка, отеки, желтуха, диспепсия — срыгивания, рвота, плохие прибавки массы тела. При дебюте заболевания в возрасте старше 4 месяцев жизни диагностически значимыми являются признаки гепатически значимыми являются признаки гепатопатии гепатоспленомегалии и рахита с деформацией преимущественно нижних конечностей [8]. Патогномоничным лабораторным признаком тирозинемии I типа является высокий уровень сукцинилацетона в моче и плазме крови (норма 0–2 мМ/моль креатинина). Необходимо помнить, что небольшое повышение сукцини-

лацетона в крови и моче может наблюдаться при перекорме белковой пищей, приводящем к функциональной недостаточности FАН, и проводить исследование необходимо до начала детоксикационной терапии, переливания компонентов крови. В крови пациентов с данной патологией определяется также повышенное содержание ароматических аминокислот (тирозина, метионина, фенилаланина, пролина, соотношение фенилаланин/тирозин менее 1). Альфа-фетопrotein (АФП) 1b типа повышен в десятки раз, а у детей с тирозинемией типа Ia — даже в тысячи раз. При нормальном уровне АФП диагноз сомнителен (у детей от 0 до 3 месяцев АФП < 1000 нг/мл; от 3 месяцев до 18 лет АФП < 12 нг/мл). Косвенным признаком НТИ является повышение δ -аминолевулиновой кислоты [7, 10].

В клиническом и биохимическом анализе крови могут наблюдаться анемия, тромбоцитопения, гипербилирубинемия, увеличение активности щелочной фосфатазы, гипогликемия, гипофосфатемия, коагулопатия, гипопротейнемия [9, 10]. При исследовании мочи помимо высокого уровня сукцинилацетона определяется генерализованная гипераминоацидурия, гиперкальциурия, гиперфосфатурия [2].

Инструментально по результатам УЗИ при любых формах тирозинемии I типа выявляют множественные печеночные узелки, увеличение размеров и неоднородная эхогенность паренхимы печени, при ренальном поражении — симметричное увеличение почек и наличие кальцификатов в почечной ткани. Рекомендовано проводить эластометрию (эластографию) печени для оценки степени фиброза, мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) органов брюшной полости [2, 7].

Массовый скрининг новорожденных на недостаточность фермента FАН осуществляется во многих странах мира (в том числе в России, введен с 1 января 2023 г.) и имеет важное значение для максимально ранней диагностики и начала лечения уже в неонатальном периоде [7, 18]. В основе — пожизненная патогенетическая терапия препаратом нитизинон в сочетании с низкобелковой диетой и назначением специализированных продуктов на основе смесей аминокислот, не содержащих тирозин и фенилаланин.

Нитизинон — ингибитор 4-ОН фенилпируватдиоксигеназы, первой фазы деградации тирозина, был разработан в 1992 г. в результате работы над трикетоновыми гербицидами и стал эффективным фармакологическим сред-

ством [12, 13]. Дозу нитизинона подбирают индивидуально, ее адекватность оценивают по уровню сукцинилацетона в моче и крови, а также уровню тирозина в сыворотке крови [7, 14]. Больным с тирозинемией I типа противопоказаны компоненты крови, диазепам, парацетамол, производные вальпроевой кислоты и другие гепатотоксичные препараты. Вакцинация и введение сывороток проводятся на фоне заместительной терапии нитизиномом [19]. У 90% пациентов на фоне непрерывной заместительной терапии печеночная недостаточность становится контролируемой [15–17]. Ранняя заместительная терапия также снижает потребность в трансплантации печени [18, 20]. При наличии тубулопатии и витамин D-резистентного рахита в обследовании включают определение кислотно-щелочного состояния (КЩС) (рН крови, стандартных бикарбонатов, дефицит оснований), активности щелочной фосфатазы, кальция и фосфора крови, тест на аминокацидурию, костную денситометрию. Важно проводить офтальмологическое обследование и исследовать гемостаз [7]. При прогрессирующей печеночной недостаточности, резистентности к нитизинону и развитии гепатокарциномы проводится трансплантация печени [17, 20–24]. Дети с установленным диагнозом «тирозинемия I типа», получающие ферментозаместительную терапию, в стабильном состоянии обычно находятся под амбулаторным наблюдением или обследуются в условиях дневного стационара. Госпитализации требуются для корректировки дозы нитизинона и проведения полного метаболического обследования [7]. Прогноз для жизни зависит от времени постановки диагноза и начала ферментозаместительной терапии нитизиномом в сочетании с лечебным питанием. Средняя продолжительность жизни больных с острой тирозинемией при естественном течении заболевания не превышает одного года, с хронической НТИ — 15 лет [3].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Цель представления клинического разбора: основываясь на данных клинического наблюдения пациента отразить особенности течения заболевания, постановки клинического диагноза, выбора тактики консервативного лечения.

В нашей клинике наблюдалась пациентка женского пола в возрасте 1 год 4 месяца. Поступила в СПбГПМУ из Чеченской Республи-

ки с жалобами на дефицит массы тела, отказ от еды, увеличение в объеме живота.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Из анамнеза болезни известно: низкие прибавки в весе, отказ от прикорма с 7 месяцев — обратились к педиатру по месту жительства, назначен актовегин, элькар, витамин D, пиридоксин. В 9 месяцев масса ребенка была 7800 г (значение ниже среднего по возрасту), далее начала терять в весе. Амбулаторно по месту жительства в возрасте 11 месяцев проведено обследование: АТ к глиадину, ТТГ — норма, выявлены положительные IgE к белкам коровьего молока (БКМ), уровень щелочной фосфатазы в крови 28 Ед/л, изменения в коагулограмме в сторону гипокоагуляции. Осмотрена гематологом по месту жительства: коагулопатия неясного генеза. В общем анализе мочи — лейкоцитурия, глюкозурия 3+. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости — гепатомегалия, диффузные нарушения печени и почек. В возрасте 1 года госпитализирована в стационар г. Грозный с диагнозом: белково-калорийная недостаточность (БКН) тяжелой степени, пищевая аллергия к БКМ, аллергическая энтеропатия? Наследственный дефицит фактора IX. Образование VI ребра справа. За время госпитализации выявлено: АФП — 17 000 нг/мл (норма от 3 месяцев до 18 лет АФП < 12 нг/мл), NSE (нейронспецифическая енолаза) — 8,16 н/мл (норма). Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) в норме. ЭхоКГ: открытое овальное окно (ООО), компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) — признаки патологического перелома VI ребра слева с наличием мягкотканного образования по внутренней поверхности. КТ органов брюшной полости: гепатомегалия, выраженная гиперплазия обеих почек, множественные гиподенсные очаги правой доли печени (кисты). МРТ малого таза — без признаков образований, признаки малого асцита. В стационаре осуществлялась диетическая коррекция, со слов матери, без положительного эффекта: на гидролизной смеси «Пептамен юниор» — жидкий стул, срыгивания, при питании аминокислотными смесями — вздутие живота, «пре-НАН» — запоры, вздутие живота. Диагноз не верифицирован, рекомендовано дальнейшее обследование и госпитализация в СПбГПМУ.

АНАМНЕЗ ЖИЗНИ

Девочка от первой беременности на фоне токсикоза I триместра, роды первые срочные,

экстренное кесарево сечение (преждевременное излитие околоплодных вод). При рождении вес 3000 г, рост 53 см. К груди приложена сразу. Вакцинация проведена только в роддоме (БЦЖ, гепатит В), в дальнейшем — отказ матери. До года перенесла в 11 месяцев острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) (кашель, насморк, без подъема температуры). Травм, операций не было. Наследственность, со слов матери, не отягощена, близкородственные браки, раннюю младенческую смерть в семье отрицает.

Физикальная диагностика

На момент поступления в СПбГПМУ находилась на грудном вскармливании, мать нарушала возрастную диету: давала ребенку шоколад, чипсы, сухарики, печенье. Состояние тяжелое по совокупности данных. Возраст 1 года 4 месяца, вес 5700 г, длина 74 см. Индекс массы тела (ИМТ) — 10,4 кг/м². На осмотр реагирует негативно, сопротивляется. Тяжелая белково-энергетическая недостаточность, выраженная гипотрофия, подкожно-жировая клетчатка практически отсутствует, тургор снижен, варусная деформация нижних конечностей. Мышечная гипотония. Самостоятельно сидит, не ходит. Кожные покровы бледные, без инфекционной сыпи. Периферических отеков нет. Геморрагического синдрома нет. Периферические лимфатические узлы мелкие, безболезненные. Зев спокойный. Язык чистый. Дыхание пуэрильное, хрипов нет. Частота дыхания (ЧД) — 28 в минуту. Тоны сердца отчетливые, ритмичные. Частота сердечных сокращения (ЧСС) — 128 в минуту. Живот мягкий, при пальпации безболезненный, вздут на фоне отсутствия стула в течение трех дней, печень +4 см, селезенка +2 см, рвота. Мочеиспускание в подгузник. Стул после глицериновой свечки большим объемом, плотный, с примесью крови.

Предварительный диагноз

При поступлении на основании гипотрофии, гепатомегалии, гиперплазии почек с тубулопатией, гипокоагуляции, признаками рахита, повышения АФП заподозрено нарушение обмена аминокислоты тирозина — тирозинемия с сопутствующей аллергией на белок коровьего молока.

Лабораторно-инструментальные исследования

В клиническом анализе крови выявлена анемия тяжелой степени до 64 г/л, в связи с чем проведена гемотрансфузия, перенесла без ос-

ложнений. В коагулограмме признаки гипокоагуляции. В крови незначительное повышение ТТГ и Т₃, повышение АФП до 70 040 (норма до 12–15 нг/мл), повышение аспартатаминотрансфераза (АСТ) до 2 норм, снижение кальция до 2,15 ммоль/л, снижение фосфора до 0,38 ммоль/л, повышение щелочной фосфатазы до 1093 ед/л, снижение витамина D до 11 пг/мл, значительное повышение тирозина — 835 мкМ/л (норма до 200 мкМ/л). Исключены герпесвирусные инфекции. В моче повышение сукцинилацетона до 7,5 мМ/моль (при норме менее 2,5 мМ/моль). На МСКТ грудной полости, органов брюшной полости: единичные субплевральные очаги в S₃, S₄ справа. Консолидирующие переломы IV–IX ребер слева и V–VIII ребер справа. КТ-признаки множественных гиподенсных очагов печени (необходимо дифференцировать между множественными микроабсцессами, множественными кистами и аваскулярными Mts). Нарушение перфузии печени. Гепатомегалия. Увеличение размеров почек, со снижением дифференцировки коркового и мозгового вещества и замедлением экскреции. Умеренное количество жидкости в брюшной полости и полости малого таза. Внутривисцеральная лимфаденопатия. По эластографии печени степень F4 по МЕТАВИР. По результатам генетического исследования диагноз «тирозинемия I типа» подтвержден, выявлена мутация гена *FAH*, патогенный вариант c.1025C>T p.Pro342Leu rs779040832 в гомозиготном состоянии.

Клинический диагноз

Установлен на основании данных анамнеза, жалоб, клинической картины с тяжелой БКН, гепатоспленомегалией, изменениями костной системы, гипертирозинемией в крови, высоким АФП, повышением сукцинилацетона в моче.

Основной: Е 70.2 — Нарушения обмена тирозина. Тирозинемия I типа.

Динамика и исходы

Ребенок переведен на смесь TYR Анамикс Инфант без тирозина и фенилаланина, на которой отмечено значительное улучшение состояния, уменьшение вздутия живота, снижение АФП до 30 000. Назначена патогенетическая терапия нитизиноном в дозировке 1 мг/кг в сутки в 2 приема длительно, ограничение пищевого белка.

Прогноз для данного пациента

При соблюдении диеты с ограничением пищевого белка и использованием специа-

лизированного питания, постоянного приема нитизинона в ближайшие 7–10 лет относительно благоприятный. Мы можем с большой вероятностью говорить об улучшении функции печени и почек, показателей физического и нервно-психического развития ребенка, коррекции минерального обмена [25, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический случай тирозинемии I типа у ребенка показывает необходимость углубления знаний педиатров в вопросах нарушений обмена веществ, в частности аминокислоты тирозина. Расширенный неонатальный скрининг должен улучшить диагностику пациентов с данной патологией и как можно раньше начать патогенетическую терапию и диетическую коррекцию, что позволит улучшить качество и продолжительность жизни.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Consent for publication. The authors obtained written consent from the patient's legal representatives for the publication of medical data.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitchell G., Grompe M., Lambert M., Tanguay M. Hypertyrosinemia. In: Scriver C.R., Beaudet A.R., Sly W. (eds.) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New-York: McGraw-Hill. 2001: 1777–1805.
2. Новиков П.В. Тирозинемия I типа: клиника, диагностика и лечение. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. Приложение. 2012; S3.
3. De Braekeleer M., Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean *Am J Hum Genet*. 1990; 47(2): 302–7.
4. St-Louis M., Leclerc B., Laine J. et al. Identification of a stop mutation in five Finnish patients suffering from hereditary tyrosinemia type I. *Hum Mol Genet*. 1994; 3(1): 69–72. DOI: 10.1093/hmg/3.1.69.
5. St-Louis M., Tanguay R.M. Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type I: overview. *Hum Mutat*. 1997; 9(4): 291–9. DOI:10.1002/(SI CI)1098-64 (2) 2022 *West Kazakhstan Medical Journal* 71 1004(1997)9:43.0.CO;2-9.
6. Angileri F., Bergeron A., Morrow G. et al. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1. *JIMD Rep*. 2015; 19: 43–58. DOI:10.1007/8904_2014_363.
7. Клинические рекомендации. Наследственная тирозинемия I типа у детей. 2021.
8. Намазова-Баранова Л.С., Волынец Г.В., Никитин А.В. и др. Пошаговая диагностика наследственной тирозинемии I-го типа у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2016; 19(3): 132–7. DOI:10.18821/15609561-2016-19(3)-132-137.
9. Полякова С.И. Эффективность терапии нитизиноном наследственной тирозинемии I типа. *Российский педиатрический журнал*. 2012; 6: 59–65. DOI: 616.153.587.42-055.5/.7-085.
10. Климов Л.Я., Вдовина Т.М., Курьянинова В.А. и др. Тирозинемия I-го типа: обзор литературы и описание клинического случая. *West Kazakhstan Medikal journal*. 2022; 64(2): 63–72.
11. Scott C.R. The genetic tyrosinemias. *Am. J. Med. Genet. PartC. Semin. Med. Genet*. 2006; 142(2): 121–6. DOI: 10.1002/ajmg.c.30092.
12. Santra S., Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9(7): 1229–36. DOI: 10.1517/14656566.9.7.1229. PMID: 18422479.
13. Wendy J Introne. Nitisinone: two decades treating hereditary tyrosinaemia type 1. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(7): 409–11. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00121-2.
14. El-Karakasy H., Rashed M., El-Sayed R. et al. Clinical practice. NTBC therapy for tyrosinemia type 1: how much is enough? *Eur J Pediat*. 2010; 169: 6: 689–93. DOI: 10.1007/s00431-009-1090-1.

15. Строкова Т.В. Наследственные метаболические болезни печени. Эффективная фармакотерапия. 2012; 17: 60–5.
16. Honar N., Shakibazad N., SeratiShirazi Z. et al. Neurological crises after discontinuation of Nitisinone (NTBC) treatment in tyrosinemia Iran J Child Neurol. 2017; 11(4): 66–70.
17. Nobili V., Jenkner A., Francalanci P. et al. Tyrosinemia type 1: metastatic hepatoblastoma with a favorable outcome. Pediatrics. 2010; 126(1): 235–8. DOI: 10.1542/peds.2009-1639.
18. Spiekerkoetter U., Couce M.L., Das A.M. et al. Long-term safety and outcomes in hereditary tyrosinaemia type 1 with nitisinone treatment: a 15-year non-interventional, multicentre study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(7): 427–35. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00092-9. Epub 2021 May 21. PMID: 34023005.
19. Кузнецова М.А., Зрячкин Н.И., Царева Ю.А., Зуева Е.И. Тирозинемия 1 типа. Обзор литературы с описанием клинического случая. Российский педиатрический журнал. 2019; 22(1): 57–64. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-57-64.
20. Arnon R., Annunziato R., Miloh T. et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. Pediatr Transplant. 2011; 15: 4: 400–5. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x.
21. Авдеева Т.Г., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д. и др. Педиатрия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
22. Алексеев В.В., Алипов А.Н., Андреев В.А. и др. Медицинские лабораторные технологии. Том 2. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
23. Алешина Е.И., Андриянов А.И., Богданова Н.М. и др. Методы исследования нутритивного статуса у детей и подростков. СПб.: СпецЛит; 2014.
24. Брус Т.В., Евграфов В.А. Патолофизиология печеночной недостаточности. Педиатр. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64.
25. Волюнец Г.В., Никитин А.В., Скворцова Т.А. Наследственная тирозинемия 1-го типа у детей. Рос вестн перинатол и педиатр. 2019; 64(5): 69–83. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-69-83.
26. Намазова-Баранова Л.С., Полякова С.И., Боровик Т.Э. и др. Семилетний опыт терапии нитизиномом наследственной тирозинемии 1-го типа в России. Эффективная фармакотерапия. Педиатрия. 2015; 3: 24–31.
- gnosis and treatment]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. Prilozheniye. 2012; S3. (in Russian).
3. De Braekeleer M., Larochelle J. Genetic epidemiology of hereditary tyrosinemia in Quebec and in Saguenay-Lac-St-Jean Am J Hum Genet. 1990; 47(2): 302–7.
4. St-Louis M., Leclerc B., Laine J. et al. Identification of a stop mutation in five Finnish patients suffering from hereditary tyrosinemia type I. Hum Mol Genet. 1994; 3(1): 69–72. DOI: 10.1093/hmg/3.1.69.
5. St-Louis M., Tanguay R.M. Mutations in the fumarylacetoacetate hydrolase gene causing hereditary tyrosinemia type I: overview. Hum Mutat. 1997; 9(4): 291–9. DOI: 10.1002/(SICI)1098-64(2)2022 West Kazakhstan Medical Journal 71 1004(1997)9:43.0.CO;2-9.
6. Angileri F., Bergeron A., Morrow G. et al. Geographical and Ethnic Distribution of Mutations of the Fumarylacetoacetate Hydrolase Gene in Hereditary Tyrosinemia Type 1. JIMD Rep. 2015; 19: 43–58. DOI: 10.1007/8904_2014_363.
7. Klinicheskiye rekomendatsii. Nasledstvennaya tirozinemiya I tipa u detey. [Hereditary tyrosinemia type I in children]. 2021. (in Russian).
8. Namazova-Baranova L.S., Volynets G.V., Nikitin A.V. i dr. Poshagovaya diagnostika nasledstvennoy tirozinemii 1-go tipa u detey. [Step-by-step diagnosis of hereditary tyrosinemia type 1 in children]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2016; 19(3): 132–7. DOI: 10.18821/15609561-2016-19(3)-132-137. (in Russian).
9. Polyakova S.I. Effektivnost' terapii nitizinomom nasledstvennoy tirozinemii I tipa. [Efficacy of nitisinone therapy for hereditary tyrosinemia type I]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2012; 6: 59–65. DOI: 616.153.587.42-055.5/.7-085. (in Russian).
10. Klimov L.Ya., Vdovina T.M., Kur'yaninova, V.A. i dr. Tirozinemiya 1-go tipa: obzor literatury i opisaniye klinicheskogo sluchaya. [Tyrosinemia type 1: review of the literature and description of a clinical case]. West Kazakhstan Medikal jurnal. West Kazakhstan Medikal jurnal. 2022; 64(2): 63–72. (in Russian).
11. Scott C.R. The genetic tyrosinemias. Am. J. Med. Genet. PartC. Semin. Med. Genet. 2006; 142(2): 121–6. DOI: 10.1002/ajmg.c.30092.
12. Santra S., Baumann U. Experience of nitisinone for the pharmacological treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. Expert Opin Pharmacother. 2008; 9(7): 1229–36. DOI: 10.1517/14656566.9.7.1229. PMID: 18422479.
13. Wendy J Introne. Nitisinone: two decades treating hereditary tyrosinaemia type 1. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(7): 409–11. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00121-2.
14. El-Karakasy H., Rashed M., El-Sayed R. et al. Clinical practice. NTBC therapy for tyrosinemia type 1: how much is enough? Eur J Pediatr. 2010; 169: 6: 689–93. DOI: 10.1007/s00431-009-1090-1.

REFERENCES

1. Mitchell G., Grompe M., Lambert M., Tanguay M. Hypertyrosinemia. In: Scriver C.R., Beaudet A.R., Sly W. (eds.) The metabolic and molecular bases of inherited disease. New-York: McGraw-Hill. 2001: 1777–1805.
2. Novikov P.V. Tirozinemiya I tipa: klinika, diagnostika i lecheniye. [Tyrosinemia type I: clinical picture, dia-

15. Strokova T.V. Nasledstvennyye metabolicheskiye bolezni pecheni. [Hereditary metabolic liver diseases]. Effektivnaya farmakoterapiya. 2012; 17: 60–5. (in Russian).
16. Honar N., Shakibazad N., SeratiShirazi Z. et al. Neurological crises after discontinuation of Nitisinone (NTBC) treatment in tyrosinemia Iran J Child Neurol. 2017; 11(4): 66–70.
17. Nobili V., Jenkner A., Francalanci P. et al. Tyrosinemia type 1: metastatic hepatoblastoma with a favorable outcome. Pediatrics. 2010; 126(1): 235–8. DOI: 10.1542/peds.2009-1639.
18. Spiekeroetter U., Couce M.L., Das A.M. et al. Long-term safety and outcomes in hereditary tyrosinaemia type 1 with nitisinone treatment: a 15-year non-interventional, multicentre study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9(7): 427–35. DOI: 10.1016/S2213-8587(21)00092-9. Epub 2021 May 21. PMID: 34023005.
19. Kuznetsova M.A., Zryachkin N.I., Tsareva Yu.A., Zuyeva Ye.I. Tirozinemiya 1 tipa. Obzor literatury s opisaniyem klinicheskogo sluchaya. [Tyrosinemia type 1. Review of the literature with a description of a clinical case]. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2019; 22(1): 57–64. DOI: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-57-64. (in Russian).
20. Arnon R., Annunziato R., Miloh T. et al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: analysis of the UNOS database. Pediatr Transplant. 2011; 15: 4: 400–5. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2011.01497.x.
21. Avdeyeva T.G., Alekseyeva Ye.I., Bakradze M.D. i dr. Pediatriya. [Pediatrics]. Natsional'noye rukovodstvo. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2014. (in Russian).
22. Alekseyev V.V., Alipov A.N., Andreyev V.A. i dr. Meditsinskiye laboratornyye tekhnologii. [Medical laboratory technologies]. Tom 2. Moskva: GEOTAR-Media Publ.; 2013. (in Russian).
23. Aleshina Ye.I., Andriyanov A.I., Bogdanova N.M. i dr. Metody issledovaniya nutritivnogo statusa u detey i podrostkov. [Methods for studying nutritional status in children and adolescents]. Sankt-Peterburg: SpetsLit Publ.; 2014. (in Russian).
24. Brus T.V., Yevgrafov V.A. Patofiziologiya pechenochnoy nedostatochnosti. [Pathophysiology of liver failure]. Pediatr. 2022; 13(3): 55–64. DOI: 10.17816/PED13355-64. (in Russian).
25. Volynets G.V., Nikitin A.V., Skvortsova T.A. Nasledstvennaya tirozinemiya 1-go tipa u detey. [Hereditary tyrosinemia type 1 in children]. Ros vestn perinatol i pediatr. 2019; 64(5): 69–83. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-5-69-83. (in Russian).
26. Namazova-Baranova, L.S., Polyakova S.I., Borovik T.E. i dr. Semiletniy opyt terapii nitizinsonom nasledstvennoy tirozinemii 1-go tipa v Rossii. [Seven years of experience in nitisinone therapy for hereditary tyrosinemia type 1 in Russia]. Effektivnaya farmakoterapiya. Pediatriya. 2015; 3: 24–31 (in Russian).

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом ректора
ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России от 15.10.19

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «University therapeutic journal» (Университетский терапевтический вестник) (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (РОСКОМНАДЗОР), ПИ № ФС77-76938 от 09 октября 2019 г., именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора.

Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью,

автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы и предоставить ссылки на них, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции по электронной почте на адрес tervestnik@mail.ru. Автор должен отправить конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно запросить, отправив письмо на tervestnik@mail.ru).

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и

оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

- 1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;
- 2) территория, на которой разрешается использовать авторский материал, — Российская Федерация и сеть Интернет;
- 3) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бесспорное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;
- 4) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;
- 5) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

- 6) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;
- 7) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;
- 8) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «University therapeutic journal» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Статья должна иметь (НА РУССКОМ И АНГЛИЙСКОМ ЯЗЫКАХ):

1. Статья должна иметь: ЗАГЛАВИЕ (TITLE). Оно должно быть кратким (не более 120 знаков), точно отражающим содержание статьи.
2. Сведения об авторах (публикуются). Печатаются курсивом с указанием имени, отчества и фамилий авторов, с выравниванием по левому краю. Фамилии авторов рекомендуется транслитерировать так же, как в предыдущих публикациях или по системе BGN (Board of Geographic Names), см. сайт <http://www.translit.ru>. После фамилии надстрочным знаком указывается номер учреждения, если их несколько. На следующих строках обычным шрифтом с выравниванием по левому краю указываются полные названия и почтовые адреса учреждений, в которых работают авторы. Далее указываются данные контактного лица с выравниванием по левому краю: имя, фамилия и отчество, должность и место работы, электронная почта.

Пример оформления на русском языке:

ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ АСТЕНИИ

Александр Владимирович Шабров¹, Юлия Александровна Фоминых^{2, 3}, Юрий Павлович Успенский^{2, 3}, Кямаля Низамитдиновна Наджафова³

¹Институт экспериментальной медицины. 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет. 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2

Контактная информация: Кямаля

Низамитдиновна Наджафова — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана.
E-mail: kyamalyok@yandex.ru

3. РЕЗЮМЕ (SUMMARY) (1500–2000 знаков, или 200–250 слов). Его помещают перед текстом статьи, выравнивание по ширине. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем.

Авторское резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала «University therapeutic journal» и индексируется сетевыми поисковыми системами. Из аннотации должна быть понятна суть исследования, нужно ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной, интересующей информации. Резюме должно излагать только существенные факты работы.

Рекомендуемая структура как аннотации, так и самой статьи IMRAD (для оригинальных исследований структура обязательна): введение (Introduction), материалы и методы (Materials and methods), результаты (Results), обсуждение (Discussion), выводы (Conclusion). Предмет, тему, цель работы нужно указывать, если они не ясны из заглавия статьи; метод или методологию проведения работы целесообразно описывать, если они отличаются новизной или представляют интерес с точки зрения данной работы. Объем текста авторского резюме определяется содержанием публикации (объемом сведений, их научной ценностью и/или практическим значением) и должен быть в пределах 200–250 слов (1500–2000 знаков).

4. КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА (KEY WORDS). От 3 до 10, которые будут способствовать правильно перекрестному индексированию статьи, помещаются под резюме с подзаголовком «ключевые слова». Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приве-

денного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся). Ключевые слова разделяются точкой с запятой.

5. ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES). Список литературы должен представлять полное библиографическое описание цитируемых работ в соответствии с NLM (National Library of Medicine) Author A. A., Author B. B., Author C. C. Title of article. Title of Journal. 2005;10(2):49–53. Фамилии и инициалы авторов в пристрастном списке приводятся в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита. В описании указываются ВСЕ авторы публикации. Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрой в квадратных скобках. Ссылки на неопубликованные работы не допускаются.

Книга

Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания.

Если в качестве автора книги выступает редактор, то после фамилии следует «ред.».

Преображенский Б. С., Тёмкин Я. С., Лихачёв А. Г. Болезни уха, горла и носа. М.: Медицина; 1968.

Радзинский В. Е., ред. Перинеология: учебное пособие. М.: РУДН; 2008.

Brandenburg J.H., Ponti G.S., Worrington A.F. eds. Vocal cord injection with autogenous fat. 3rd ed. NY: Mosby; 1998.

Глава из книги

Автор(ы) название главы (знак точка) В кн.: или In: далее описание книги [Автор(ы) название книги (знак точка) место издания (двоеточие) название издательства (знак точка с запятой) год издания] (двоеточие) стр. от и до.

Коробков Г.А. Темп речи. В кн.: Современные проблемы физиологии и патологии речи: сб. тр. Т. 23. М.; 1989: 107–11.

Статья из журнала

Автор(ы) название статьи (знак точка) название журнала (знак точка) год издания (знак точка с запятой) том (если есть, то в круглых скобках номер журнала) затем знак (двоеточие) страницы от и до.

Кирющенков А. П., Совчи М. Г., Иванова П. С. Поликистозные яичники. Акушерство и гинекология. 1994; N 1: 11–4.

Brandenburg J. H., Ponti G. S., Worrington A. F. Vocal cord injection with autogenous fat: a long-term magnetic resonance. Laryngoscope. 1996; 106 (2, pt 1): 174–80.

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Бабий А. И., Левашов М. М. Новый алгоритм нахождения кульминации экспериментального нистагма (миниметрия). III съезд оториноларингологов Респ. Беларусь: тез. докл. Минск; 1992: 68–70.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000; ч. 1: 516–9.

Авторефераты

Петров С.М. Время реакции и слуховая адаптация в норме и при периферических поражениях слуха. Автореф. дис... канд. мед. наук. СПб.; 1993.

Описание Интернет-ресурса

Щеглов И. Насколько велика роль микрофлоры в биологии вида-хозяина? Живые системы: научный электронный журнал. Доступен по: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (дата обращения 02.07.2012).

Kealy M. A., Small R. E., Liamputtong P. Recovery after caesarean birth: a qualitative study of women's accounts in Victoria, Australia. BMC Pregnancy and Childbirth. 2010. Available at: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/10/47/>. (accessed 11.09.2013).

Для всех статей, имеющих DOI, индекс необходимо указывать в конце библиографического описания.

По новым правилам, учитывающим требования международных систем цитирования, библиографические списки (References) входят в англоязычный блок статьи и, соответственно, должны даваться не только на языке оригинала, но и в латинице (романским алфавитом). Поэтому авторы статей должны давать список литературы в двух вариантах: один на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), как было принято ранее, и отдельным блоком тот же список литературы (References) в романском алфавите для Scopus и других международных баз данных, повторяя в нем все источники литературы, независимо от того, имеются ли среди них иностранные. Если в списке есть ссылки на иностранные публикации, они полностью повторяются в списке, готовящемся в романском алфавите.

В романском алфавите для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название источника (транслитерация), выходные данные в цифро-

вом формате, указание на язык статьи в скобках (in Russian).

Технология подготовки ссылок с использованием системы автоматической транслитерации и переводчика.

На сайте <http://www.translit.ru> можно бесплатно воспользоваться программой транслитерации русского текста в латиницу. Программа очень простая.

1. Входим в программу Translit.ru. В окошке «варианты» выбираем систему транслитерации BGN (Board of Geographic Names). Вставляем в специальное поле весь текст библиографии на русском языке и нажимаем кнопку «в транслит».
2. Копируем транслитерированный текст в готовящийся список References.
3. Переводим с помощью автоматического переводчика название книги, статьи, постановления и т. д. на английский язык, переносим его в готовящийся список. Перевод, безусловно, требует редактирования, поэтому данную часть необходимо готовить человеку, понимающему английский язык.
4. Объединяем описания в соответствии с принятыми правилами и редактируем список.
5. В конце ссылки в круглых скобках указывается (in Russian). Ссылка готова.

Примеры транслитерации русскоязычных источников литературы для англоязычного блока статьи.

Книга

Avtor(y) Nazvanie knigi (znak tochka) [The title of the book in english] (znak tochka) Mes-to izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya.

Preobrazhenskiy B. S., Temkin Ya. S., Likhachev A. G. Bolezni ukha, gorla i nosa. [Diseases of the ear, nose and throat]. M.: Meditsina; 1968. (in Russian).

Radzinskiy V. E., ed. Perioneologiya: uchebnoe posobie. [Perineology tutorial]. M.: RUDN; 2008. (in Russian).

Глава из книги

Avtor(y) Nazvanie glavy (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) In: Avtor(y) Nazvanie knigi (znak tochka) Mes-to izdaniya (dvoetochie) Nazvanie izdatel'stva (znak tochka s zapyatoy) god izdaniya]. (dvoetochie) stranisi ot i do.

Korobkov G. A. Temp rechii. [Rate of speech]. V kn.: Sovremennye problemy fiziologii i patologii rechii: sb. tr. T. 23. M.; 1989: 107–11. (in Russian).

Статья из журнала

Avtor(y) Nazvanie stat'i (znak tochka) [The title of the article in english] (znak tochka) Nazvanie zhur-

nala (znak tochka) god izdaniya (znak tochka s zapyatoy) tom (esli est', to v kruglykh skobkakh nomer zhurnala) zatem (znak dvoetochie) stranitsy ot i do.

Kiryushchenkov A. P., Sovchi M. G., Ivanova P. S. Polikistoznye yaichniki. [Polycystic ovary]. Akusherstvo i ginekologiya. 1994; N 1: 11–4. (in Russian).

Тезисы докладов, материалы научных конференций

Babiy A. I., Levashov M. M. Novyy algoritn nakhozheniya kul'minatsii eksperimental'nogo nistagma (minimetriya). [New algorithm of finding of the culmination experimental nystagmus (minimetriya)]. III s'ezd otorinolaringologov Resp. Belarus': tez. dokl. Minsk; 1992: 68–70. (in Russian).

Salov I. A., Marinushkin D. N. Akusherskaya taktika pri vnutritrobnoy gibeli ploda. [Obstetric tactics in intrauterine fetal death]. V kn.: Materialy IV Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya». M.; 2000; ch.1:516–9. (in Russian).

Авторефераты

Petrov S. M. Vremya reaktsii i slukhovaya adaptatsiya v norme i pri perifericheskikh porazheniyakh slukha. [Time of reaction and acoustical adaptation in norm and at peripheral defeats of hearing]. PhD thesis. SPb.; 1993. (in Russian).

Описание Интернет-ресурса

Shcheglov I. Naskol'ko velika rol' mikroflory v biologii vida-khozyaina? [How great is the microflora role in type-owner biology?]. Zhivye sistemy: nauchnyy elektronnyy zhurnal. Available at: http://www.biorf.ru/catalog.aspx?cat_id=396&d_no=3576 (accessed 02.07.2012). (in Russian).

ОТВЕТСТВЕННОСТЬ ЗА ПРАВИЛЬНОСТЬ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ДАННЫХ НЕСЕТ АВТОР.

Остальные материалы предоставляются либо на русском, либо на английском языке, либо на обоих языках по желанию.

Структура основного текста статьи.

Введение, изложение основного материала, заключение, литература. Для оригинальных исследований — введение, методика, результаты исследования, обсуждение результатов, литература (IMRAD). Названия всех разделов, а также резюме и ключевые слова, печатаются прописными буквами полужирным шрифтом с выравниванием по левому краю.

В разделе «методика» обязательно указываются сведения о статистической обработке экспериментального или клинического материала. Единицы измерения даются в соответствии с Международной системой единиц — СИ. Фамилии иностранных авторов, цитируемые в тексте рукописи, приводятся в оригинальной транскрипции.

Объем рукописей.

Объем рукописи обзора не должен превышать 25 стр. машинописного текста через два интервала, 12 кеглем (включая таблицы, список литературы, подписи к рисункам и резюме на английском языке), поля не менее 25 мм. Нумеруйте страницы последовательно, начиная с титульной. Объем рукописи статьи экспериментального характера не должен превышать 15 стр. машинописного текста; кратких сообщений (писем в редакцию) — 7 стр.; отчетов о конференциях — 3 стр.; рецензий на книги — 3 стр. Используйте колонтитул — сокращенный заголовок и нумерацию страниц, для помещения вверх или вниз всех страниц статьи.

Иллюстрации и таблицы. Число рисунков рекомендуется не более 5. В подписях под рисунками должны быть сделаны объяснения значений всех кривых, букв, цифр и прочих условных обозначений. Все графы в таблицах должны иметь заголовки. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует. Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в расчете на печать в черно-белом виде или уровнями серого в точечных форматах tif, bmp (300–600 dpi), или в векторных форматах pdf, ai, eps, cdr. При оформлении графических материалов учитывайте размеры печатного поля Журнала (ширина иллюстрации в одну колонку — 90 мм, в две — 180 мм). Масштаб 1:1.

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала на каждую опубликованную статью вне зависимости от числа авторов. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородным Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес Автора по запросу от Автора. Экземпляры спецвыпусков не отправляются авторам.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2
E-mail: tervestnik@mail.ru.