

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В.И.ВЕРНАДСКОГО»

МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

К
Т
Ж

№3 / 2022 год / www.crimtj.ru

Crimean Journal
of Internal Diseases

№3

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В.И. ВЕРНАДСКОГО»,

ИНСТИТУТ «МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С.И. ГЕОРГИЕВСКОГО»

КРЫМСКИЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Crimean Journal
of Internal Diseases

Общероссийский научно-практический журнал

Выходные данные

Учредитель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Периодичность издания: 4 раза в год

Издаётся с 2004 года

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций России от 18.05.2015. Номер свидетельства ПИ № ФС 77 - 61812

Журнал внесен в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Министерстве образования и науки Российской Федерации от 01.12.2015. Группа научных специальностей: 14.01.00 – клиническая медицина.

№3, 2022 г.

Издатель: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины)

Адрес редакции: ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины), бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Республика Крым, Россия, 295051

Отпечатано в типографии «ИП Костянчук О.П.», Симферопольский р-н, с. Молодёжное, ул. Строителей, д.9, кв. 13

Е-mail: crimtj@mail.ru

Интернет-сайт: crimtj.ru

Тираж: 1000 экз.

Телефон +79788752152

Ответственность за достоверность фактов, цитат, имен собственных и других данных несут авторы публикаций.

Редакция может не разделять точку зрения авторов статей.

При перепечатке ссылка на журнал обязательна.

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

Подписано в печать 05.09.2022 г.

Розничная цена свободная

Главный редактор

И.Л. Кляритская, г. Симферополь

Зам. главного редактора

Ю.А. Мошко, г. Симферополь

Ответственный секретарь

И.А. Иськова, г. Симферополь

Ответственный редактор

Е.В. Максимова, г. Симферополь

Редакционная коллегия:

О.Н. Крючкова, г. Симферополь

В.В. Килесса, г. Симферополь

Е.А. Ицкова, г. Симферополь

Редакционный совет:

Н.В. Иванова, г. Симферополь

В.П. Чуланов, г. Москва

А.А. Шептулин, г. Москва

И.Г. Бакулин, г. Санкт-Петербург

А.С. Трухманов, г. Москва

Н.В. Костенко, г. Астрахань

М.В. Маевская, г. Москва

Н.Н. Каладзе, г. Симферополь

Hasan Ozkan, Анкара, Турция

А.В. Кубышкин, г. Симферополь

А.В. Петров, г. Симферополь

С.И. Жадько, г. Симферополь

ISSN 2307-5236

DOI 10.37279/2307-5236

CRIMEAN FEDERAL UNIVERSITY NAMED AFTER V.I. VERNADSKY,
INSTITUTE "MEDICAL ACADEMY NAMED AFTER S.I. GEORGIEVSKY"

CRIMEAN JOURNAL OF INTERNAL DISEASES

Крымский
терапевтический журнал

Founder: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky»

Frequency: quarterly

Published from 2004.

The magazine is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Communications of the Russian Federation on 05/18/2015. Certificate number ФС 77 - 61812

The magazine is included in the List of peer-reviewed scientific publications Higher Attestation Commission of Ministry of Education and Science of the Russian Federation on 01/12/2015. The group of scientific specialties: 14.01.00 - clinical medicine

#3, 2022

Editor: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of therapy, gastroenterology, cardiology and general practice (family medicine)

Editorial office: Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Department of therapy, gastroenterology, cardiology and general practice (family medicine), bulv. Lenina, 5/7, Simferopol, Russia, 295051

E-mail: crimtj@mail.ru

Internet site: crimtj.ru

Phone: +79788752152

Responsibility for the accuracy of facts, quotations, proper names and other data are the authors of publications.

Editorial board can not share the views of the authors of articles.

It is the advertiser's responsibility to check the accuracy of the advertisement.

At a reprint the reference to the journal required

Russian scientific-practical journal

Editor-in-Chief

IL Kiliaritskaia, Simferopol

Assistant of editor-in-chief

YA Moshko, Simferopol

Executive secretary

IA Iskova, Simferopol

Executive editor

EV Maksimova, Simferopol

Editorial Board

ON Kryuchkova, Simferopol

VV Kilessa, Simferopol

EA Itskova, Simferopol

Editorial Council Members

NV Ivanova, Simferopol

VP Chulanov, Moscow

AA Sheptulin, Moscow

IG Bakulin, Sankt-Peterburg

AS Truhmanov, Moscow

NV Kostenko, Astrakhan

MV Mayevskaya, Moscow

NN Kaladze, Simferopol

Hasan Ozkan, Ankara, Turkey

AV Kubyshkin, Simferopol

AV Petrov, Simferopol

SI Zhadko, Simferopol

Содержание

Лекции и обзоры

- Влияние приема ингибиторов протонного насоса на риск возникновения и течение инфекции COVID-19.....5
А.А. Шептулин, Ю.С. Работягова
- Современные тенденции в диагностике и лечении синдрома раздражённого кишечника.....11
И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова
- Проблема кардиотоксичности у пациентов, получающих терапию злокачественных новообразований. Современные подходы к стратификации риска, диагностике и лечению..19
О.Н. Крючкова, А.А. Перминов, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

В помощь практическому врачу

- Резистентная к лечению хроническая сердечная недостаточность и аспекты её профилактики 26
В.В. Килесса, М.Г. Шкадова, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай
- Диабет взрослых у молодых, MODY. Современное состояние проблемы.....30
Т.Н. Мудрицкая, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова
- Морфологические изменения слизистой оболочки рта при воспалительных заболеваниях кишечника 36
И.Г. Романенко, А.С. Халилова, М.А. Кривенцов, О.Ю. Полещук
- Современные рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 2 типа у детей..42
О.А. Сизова, Н.В. Лагунова, Е.И. Кунцевич, Н.А. Ревенко, А.Ю. Марчукова

Оригинальные исследования

- Результаты санаторно-курортной реабилитации больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки) 47
В.А. Черноротов, Л.Ш. Дудченко М.М. Гришин, В.С. Костенич, М.Н. Гришин
- Актуальные возможности терапии андрогенетической алопеции у мужчин и женщин 54
Р.Р. Муратова, С.О. Эмирсанова, Д.В. Прохоров, М.Ю. Кузнецова, М.Б. Испирьян
- Клинические и эндоскопические особенности современной язвенной болезни 59
О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, А.В. Бурлакова
- Оспа обезьян. Бояться ли России новой эпидемии? 64
Н.В. Жукова, Е.А. Ицкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай, И.Г. Ульченко

Опыт клинициста

- Инфекция COVID-19 как вероятный триггер воспалительного заболевания кишечника. Клинический случай. 69
И.Л. Кляритская, Т.А. Цапая, В.Е. Конопелько, И.А. Иськова, В.В. Кривой

Contents

Lectures and Reviews

- The influence of the use of proton pump inhibitors on the risk of the development and the course of COVID-19 infection 5
A.A. Sheptulin, Yu.S. Rabotyagova
- Current trends in the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome 11
I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, E.I. Grigorenko, E.V. Maksimova
- The problem of cardiotoxicity in patients receiving therapy for malignant neoplasms. Modern approaches to risk stratification, diagnosis and treatment. 19
O.N. Kryuchkova, A.A. Perminov, E.A. Itskova, Lutay Yu.A., Turna E.Yu., E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

To help the practitioner

- Treatment-resistant chronic heart failure and aspects of its prevention 26
V.V. Kilessa, M.G. Shkadova, E.A. Itskova, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, Yu.A. Lutai
- Adult diabetes in young adults, MODY. The current state of the problem.....30
T.N. Mudritskaya, E.A. Itskova, N.V. Zhukova
- Morphological changes of oral mucosa associated with inflammatory bowel disease.....36
I.G. Romanenko, A.S. Khalilova, M.A. Kriventsov, O.Yu. Poleschchuk
- Current recommendations for the diagnosis and treatment of type 2 diabetes in children.....42
O.A. Sizova, N.V. Lagunova, E.I. Kuntsevich, N.A. Revenko, A.Yu. Marchukova

Original articles

- Results of sanatorium rehabilitation of patients who have suffered pneumonia caused by a new coronavirus infection (according to computed tomography of the chest organs) 47
V.A. Chernorotov, L.S. Dudchenko, M.M. Grishin, V.S. Kostenich, M.N. Grishin.
- Actual possibilities of therapy of androgenetic alopecia in men and women.....54
R.R. Muratova, S.O. Emirsanova, D.V. Prokhorov, M.Yu. Kuznetcova, M.B. Ispiryan
- Clinical Endoscopic Features Modern Peptic Ulcer 59
O.V. Shtygasheva, E.S. Ageeva, A.V. Burlakova
- Smallpox monkeys. Should Russia be afraid of a new epidemic?.....64
N.V. Zhukova, E.A. Itskova, O.N. Kryuchkova, E.A. Kostyukova, Yu.A. Lutai, I.G. Ulchenko

Case report

- COVID-19 infection as a likely trigger for inflammatory bowel disease. Clinical case 69
I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, V.E. Konopelko, I.A. Iskova, V.V. Krivy

Влияние приема ингибиторов протонного насоса на риск возникновения и течение инфекции COVID-19

А.А. Шептулин, Ю.С. Работягова

The influence of the use of proton pump inhibitors on the risk of the development and the course of COVID-19 infection

A.A. Sheptulin, Yu.S. Rabotyagova

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)», г. Москва; ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.В.Вернадского», Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, г. Симферополь

Ключевые слова: инфекция COVID-19, ингибиторы протонного насоса, риск возникновения, течение

Резюме

Влияние приема ингибиторов протонного насоса на риск возникновения и течение инфекции COVID-19

А.А. Шептулин, Ю.С. Работягова

Анализ публикаций, посвященных влиянию ингибиторов протонного насоса (ИПН) на частоту возникновения и течение инфекции COVID-19 свидетельствует о том, что приводимые авторами результаты носят противоречивый характер. В ряде работ было показано, что у больных с новой коронавирусной инфекцией, принимающих ИПН, по сравнению с пациентами, не принимающими препараты этой группы, отмечается более высокий риск возникновения инфекции COVID-19 и её более тяжелое течение, что выражается в более частой госпитализации больных в отделение интенсивной терапии, более частой необходимости перевода пациентов на искусственную вентиляцию легких и оксигенотерапию, более высокими показателями летальности. В других работах не было выявлено каких-либо различий в частоте возникновения новой коронавирусной инфекции и тяжести её течения у больных, получающих и не получающих ИПН. Сравнительная оценка влияния на риск возникновения и течение инфекции COVID-19 ИПН и блокаторов H_2 -рецепторов гистамина также дала противоречивые результаты. Некоторые авторы, напротив, указывают на потенциальную возможность применения ИПН в лечении больных с новой коронавирусной инфекцией. Важным следует считать вопрос о применении ИПН для лечения и профилактики желудочно-кишечных кровотечений у больных с инфекцией COVID-19, получающих антикоагулянтную терапию. Проблема взаимосвязи приёма ИПН с риском возникновения и течением инфекции COVID-19 требует дальнейших исследований.

Ключевые слова: инфекция COVID-19, ингибиторы протонного насоса, риск возникновения, течение

Шептулин Аркадий Александрович, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии Института клинической медицины им.Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им.И.М.Сеченова». Контактная информация: arkalshep@gmail.com, 119991, Москва, Погодинская ул.,1, строение 1

Работягова Юлия Сергеевна – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» Медицинская академия им. С.И. Георгиевского. uliyarabotyagova@gmail.com, 295051, Симферополь, б. Ленина 5/7.

Abstract

The influence of the use of proton pump inhibitors on the risk of the development and the course of COVID-19 infection

A.A. Sheptulin, Yu.S. Rabotyagova

An analysis of publications devoted to the effect of proton pump inhibitors (PPI) on the incidence and course of COVID-19 infection indicates that the results presented by the authors are contradictory. A number of studies have shown that patients with a new coronavirus infection taking PPI, compared with patients not taking drugs of this group, have a higher risk of COVID-19 infection and its more severe course, which is expressed in more frequent hospitalization of patients in the intensive care unit, more frequent need to transfer patients to artificial lung ventilation and oxygen therapy, higher mortality rates. In other studies, no differences were found in the frequency of the incidence of a new coronavirus infection and the severity of its course in patients receiving and not receiving PPI. A comparative assessment of the effect of PPI and histamine-2 receptor antagonists on the risk and course of COVID-19 infection also gave contradictory results. Some authors on the contrary point to the potential use of PPI in the treatment of patients with a new coronavirus infection. An important issue should be considered the use of PPI for the treatment and prevention of gastrointestinal bleeding in patients with COVID-19 infection receiving anticoagulant therapy. The problem of the relationship of taking PPI with the risk of development and the course of COVID-19 infection requires further research.

Key words: COVID-19 infection, proton pump inhibitors, risk of the development, course

Ингибиторы протонного насоса (ИПН) относятся к лекарственным препаратам, которые часто принимают больные с различными заболеваниями, причем нередко в постоянном режиме. Естественно, что в период пандемии новой коронавирусной инфекции встают вопросы о возможной связи приема ИПН с различными клиническими аспектами инфекции COVID-19 [(COroNa Vlrus Disease 2019 (коронавирусная инфекция 2019 г.)), тем более, что после госпитализации больных с новой коронавирусной инфекцией частота назначения им ИПН возрастает, поскольку нередко в таких случаях возникает необходимость профилактики осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), связанных, в частности, с назначением антикоагулянтов и кортикостероидов [1].

Повышают ли ИПН риск возникновения новой коронавирусной инфекции? Утяжеляют ли они течение инфекции COVID-19 и возрастает ли при их приеме летальность таких больных? Анализ работ, опубликованных в литературе, свидетельствует о том, что полученные различными авторами результаты носят противоречивый характер.

Известно, что одним из важных свойств соляной кислоты является инактивация попавших в желудок патогенных микроорганизмов. Отмечено, что при повышении интрагастрального pH > 3, которое происходит при приеме ИПН, возрастает риск развития ротавирусной и норовирусной инфекций, а также инфекции, вызванной вирусом гриппа. Выдвинуто предположение, что ИПН способствуют фекально-оральному инфицированию вирусом SARS-CoV-2 [severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (коронавирус 2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром)] [2].

Изучая риск развития новой коронавирусной ин-

фекции у лиц, получающих ИПН, C.V.Almario и соавт. [2], проведя оценку 3 386 больных, имевших положительный тест на COVID-19, показали, что у пациентов, принимавших ИПН один или два раза в день, вероятность получения положительного результата тестирования была достоверно выше, чем у не принимавших данные препараты (отношение шансов (ОШ) при однократном приеме – 2,15, при двукратном – 3,67), на основании чего был сделан вывод, что в период пандемии новой коронавирусной инфекции ИПН должны приниматься в минимально эффективной дозе [3]. Повышенный риск возникновения инфекции COVID-19 у лиц, принимающих ИПН, был отмечен (в том числе, и по результатам мета-анализов) и другими авторами [4, 5, 6], хотя по данным G.-F.Li и соавт. [7], которые также провели мета-анализ 5 работ, включавших 145 428 человек, прошедших тестирование на наличие новой коронавирусной инфекции, этот риск не был статистически достоверным.

В то же время B.Zhang и соавт. [8] в наблюдательном исследовании по типу «случай-контроль», в которое был включен 851 человек (из них – 426 пациентов с положительным результатом теста на COVID-19), не выявили влияния приема ИПН (как и блокаторов H₂-рецепторов гистамина) на частоту обнаружения вируса SARS-CoV-2.

S.W.Lee и соавт. [9], проведя в Южной Корее когортное исследование, включавшее 123 316 человек, прошедших тестирование на новую коронавирусную инфекцию, из которых 24 163 человека получали ИПН к моменту исследования, 6 242 получали их в прошлом и 111 911 человек не принимали ИПН, не выявили зависимости частоты положительного результата тестирования от приема ИПН в прошлом или настоящем. Мета-анализ 14 исследований, в которые вошли, в общей сложности, 268

683 человека, показал, что прием ИПН не повышает риск возникновения инфекции COVID-19 (ОШ = 1,64; $p = 0,39$) [10].

Диссонансом прозвучали результаты проспективного исследования по типу «случай-контроль», проведенного F.Blanc и соавт. [11], согласно которым у пожилых лиц, принимавших ИПН, новая коронавирусная инфекция возникала в 2,3 раза реже, чем у не принимавших эти препараты.

Во многих работах изучалось влияние приёма ИПН на течение новой коронавирусной инфекции. При этом, ряд авторов для характеристики тяжелого течения заболевания ввел понятие «совокупный неблагоприятный исход» (composite poor outcome), включив в него такие параметры, как госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), необходимость интубации, перевода на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и оксигенотерапию, летальный исход. В других работах эти составляющие (прежде всего, частота летального исхода) анализировались раздельно. Кроме того, при оценке течения заболевания изучались такие показатели, как продолжительность госпитализации, сроки элиминации SARS-CoV-2, частота вторичных инфекций.

R.Pranata и соавт. [12] провели мета-анализ 12 исследований, включавших 290 455 пациентов, и установили, что приём ИПН не повышал риск возникновения инфекции COVID-19 (ОШ = 1,56, $p = 0,46$), однако достоверно коррелировал с её совокупным неблагоприятным исходом (ОШ = 1,85, $p = 0,014$). Мета-регрессионный анализ показал, что эта корреляция не зависела от возраста, пола, наличия артериальной гипертензии, сахарного диабета, хронической болезни почек, приёма нестероидных противовоспалительных препаратов.

H.Yao и соавт. [13] наблюдали в госпитале Ухани 3 024 больных с инфекцией COVID-19, из которых 624 пациента принимали ИПН. С помощью логистического регрессионного анализа ими было показано, что приём ИПН являлся независимым фактором, достоверно повышавшим вероятность совокупного неблагоприятного исхода заболевания (ОШ = 7, $p < 0,001$). Однако эта связь прослеживалась лишь у больных, которым омепразол вводился внутривенно, и была недостоверной у пациентов, получавших лансопризол или пантопризол внутрь. Более тяжелое течение инфекции COVID-19 было отмечено и другими авторами [9, 10].

P.Ramachandran и соавт. [14] наблюдали 295 больных с новой коронавирусной инфекцией, 15,6% из которых принимали ИПН, и обнаружили, что риск возникновения у них острого респираторного дистресс-синдрома и вероятность летального исхода были в 2,3 раза выше, чем у пациентов, не принимавших ИПН. Как показали L.Jimenez и соавт. [15], риск смерти от новой коронавирусной инфекции возрастал при приёме ИПН в северных регионах Бразилии в 2,9 раза, в южных регионах – в 1,9 раза. J.J.Liu и соавт. [16] установили, что показатели летальности больных с инфекцией COVID-19, принимавших ИПН

(30%) достоверно превышали таковые (12,1%) у непринимавших. Предикторами летального исхода у этих пациентов служили более старший возраст, национальность (афроамериканцы), наличие злокачественных новообразований, сахарный диабет.

S.Wu. и соавт. [17] провели когортное исследование, включавшее 4 634 больных с новой коронавирусной инфекцией. Из них 3 588 пациентов не получали ИПН, 399 больных – получали в половинной суточной дозе, 483 пациента – в обычной суточной дозе, 164 больных – в полуторной дозе. Многофакторный логистический регрессионный анализ свидетельствовал о более высокой частоте летальных исходов в группе больных, принимавших ИПН (ОШ = 3,63, $p = 0,0002$), которая, однако, не коррелировала с дозой препаратов. Более высокие показатели летальности у больных новой коронавирусной инфекцией, получавших ИПН, по сравнению с не получавшими, были обнаружены и другими авторами [18, 19].

В ряде работ у больных с COVID-19, принимавших ИПН, по сравнению с непринимавшими, был обнаружен повышенный риск возникновения вторичных инфекций. Так, H.Luxemburger и соавт. [20] наблюдали 152 больных с диагностированной новой коронавирусной инфекцией, из которых 62 пациента (40,8%) получали ИПН. Вторичные инфекции были отмечены у 27,4% больных, принимавших ИПН, и лишь у 12,2% пациентов, не принимавших данные препараты. Результаты мета-анализа, выполненного C.Yan и соавт. [10], свидетельствовали о значительном повышении риска развития вторичных инфекций у пациентов с инфекцией COVID-10, получавших ИПН, по сравнению с не получавшими их (ОШ = 4,62, $p < 0,00001$). У больных с новой коронавирусной инфекцией, принимавших ИПН, по сравнению с непринимавшими, была большей продолжительность госпитализации, и в более поздние сроки происходила элиминация вируса [7, 17].

Однако не все авторы смогли подтвердить более тяжелое течение инфекции COVID-19 у больных, принимающих ИПН. Так, S.Shah и соавт. [21] провели анализ течения инфекции COVID-19 у 14 456 больных, из которых 6 262 (41,9%) пациента получали ИПН и 8 696 (58,1%) больных – не получали. При сравнении результатов в двух группах не было выявлено различий в частоте госпитализации в ОИТ, перевода на ИВЛ, а также летального исхода.

D. Shupp и соавт. [22] выполнили в США когортное ретроспективное исследование, в ходе которого у 2 594 больных с инфекцией COVID-19 оценивалась необходимость госпитализации в ОИТ и определялись показатели летальности в течение первых 30 дней. Авторы не выявили корреляции между необходимостью госпитализации в ОИТ, а также показателями летальности и приемом ИПН в различных дозах (низких стандартных, высоких). Была обнаружена независимая корреляция изучавшихся параметров с возрастом, мужским полом, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сердечно-сосуди-

стыми заболеваниями, хронической болезнью почек и ожирением.

A. Shafir и соавт. [23] изучали влияние приема ИПН на течение новой коронавирусной инфекции у 44 397 больных, 1 266 из которых принимали ИПН последние 3 месяца перед тестированием. Течение заболевания считалось тяжелым, когда возникала необходимость перевода больных в ОИТ, когда продолжительность госпитализации превышала 7 дней и когда наблюдался летальный исход. При этом с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа оценивалась связь влияния приема ИПН на течение инфекции COVID-19 с такими факторами, как возраст, пол, курение, индекс массы тела, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, ХОБЛ, ишемическая болезнь сердца, уровень глюкозы натощак. Авторами не было обнаружено связи между приемом ИПН и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции. С приемом ИПН и её тяжелым течением коррелировал лишь уровень глюкозы натощак.

M. Zippi и соавт. [24] провели мета-анализ 5 исследований, в которых изучалось влияние приема ИПН на течение инфекции COVID-19. Частота случаев тяжелого течения (необходимость госпитализации в ОИТ, наличие органной недостаточности, применение мер интенсивной терапии), а также показатели летальности не различались в группах больных, принимавших и не принимавших ИПН.

X.-Y. Zhang и соавт. [25] наблюдали 154 больных с умеренно тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, из которых 35 пациентов (22,7%) принимали ИПН, а 119 больных (77,3%) – нет. Сроки элиминации SARS-CoV-2 в обеих группах составили 7 дней, а продолжительность госпитализации – соответственно, 20 и 21 день. Авторы сделали вывод, что изучавшиеся параметры не зависят от приема ИПН.

В некоторых работах проводилась сравнительная оценка влияния на риск возникновения и течение инфекции COVID-19 приема ИПН и блокаторов H_2 -рецепторов гистамина. Их результаты также оказались противоречивыми. Так, H. Kim и соавт. [26] провели систематический обзор и мета-анализ работ о связи приема ИПН и блокаторов H_2 -рецепторов гистамина с риском возникновения новой коронавирусной инфекции и показали, что ИПН не повышают частоту инфекции COVID-19, но способствует её более тяжелому течению, тогда как блокаторы H_2 -рецепторов гистамина не влияют на течение новой коронавирусной инфекции и достоверно снижают риск её возникновения.

В свою очередь, B. J. Elmunzer и соавт. [27] оценивали частоту перевода больных с инфекцией COVID-19 на ИВЛ и частоту летального исхода у 1 846 пациентов, из которых 417 больных (22,6%) получали ИПН, а 167 пациентов (9,1%) – блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. Не было обнаружено связи между приемом ИПН и необходимостью использования ИВЛ, а также частотой летального исхода, тогда как па-

циенты, получавшие блокаторы H_2 -рецепторов гистамина, переводились на ИВЛ в 1,5 раза чаще, при этом повышенного риска летального исхода у них также не было.

J. Park и соавт. [28] провели ретроспективное когортное сравнительное исследование особенностей течения новой коронавирусной инфекции у 62 117 больных, получавших ИПН, и 26 166 пациентов, получавших блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. У больных, принимавших ИПН, был отмечен достоверно более низкий риск возникновения инфекции COVID-19 по сравнению с пациентами, принимавшими блокаторы H_2 -рецепторов гистамина. При этом прием ИПН и блокаторов H_2 -рецепторов гистамина не был ассоциирован с более частой госпитализацией по поводу пневмонии, сепсиса и острой почечной недостаточности, а также необходимостью проведения таких инвазивных вмешательств, как перевод на ИВЛ, экстракорпоральная мембранная оксигенация, наложение трахеостомы. Лишь показатели летальности у больных, получавших ИПН, оказались выше, чем у пациентов, принимавших блокаторы H_2 -рецепторов гистамина.

Нельзя обойти вниманием и полностью противоположную точку зрения, согласно которой назначение ИПН больным с новой коронавирусной инфекцией в ряде случаев может быть целесообразным. Учитывая наличие у ИПН противовоспалительного, антиоксидантного и иммуномодулирующего эффектов, антифибротического действия, а также способности повышать эффективность противовирусных препаратов, таких как апропинин и ремдесивир, некоторые авторы считают потенциально возможным применение ИПН при лечении инфекции COVID-19 [29, 30].

Если вопрос о широком применении ИПН в терапии новой коронавирусной инфекции остаётся пока ещё чисто гипотетическим, то опыт назначения этих препаратов для лечения ряда осложнений инфекции COVID-19 уже накоплен.

Как известно, у больных новой коронавирусной инфекцией могут наблюдаться желудочно-кишечные кровотечения из верхних отделов ЖКТ, патогенетически связанные с возможностью непосредственного взаимодействия коронавируса с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента-2 слизистой оболочки ЖКТ с развитием её повреждения (язвы) и последующего кровотечения, проводимой терапией антикоагулянтами и кортикостероидами, сопутствующими заболеваниями. В ряде работ была показана высокая эффективность ИПН в лечении кровотечений из верхних отделов ЖКТ у больных с новой коронавирусной инфекцией, позволявших успешно достичь устойчивого гемостаза [31, 32, 33].

Учитывая сказанное, больным с инфекцией COVID-19, которые в связи с высоким риском тромботических осложнений получают антикоагулянты, некоторые авторы рекомендуют профилактическое назначение ИПН в случае наличия у пациентов фак-

торов повышенного риска желудочно-кишечных кровотечений, таких как пожилой возраст, инфицированность *Helicobacter pylori*, наличие в анамнезе язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, необходимость антитромбоцитарной терапии (например, у больных, перенесших операцию стентирования коронарных артерий) [34].

Таким образом, завершая рассмотрение вопроса о влиянии приёма ИПН на риск возникновения и течение новой коронавирусной инфекции, следует ещё раз подчеркнуть противоречивый, а иногда и прямо противоположный характер результатов и выводов различных работ, опубликованных в литературе. Очевидно, что к каждому случаю приёма больным с инфекцией COVID-19 ИПН необходимо подходить индивидуально, оценивая соотношение «польза-риск».

Кроме того, следует отметить, что способность ИПН вызывать побочные эффекты в значительной мере преувеличивается. В этой связи хотелось бы привести справедливое, на наш взгляд, высказывание М.Ф.Ваези и соавт. [35], касающееся современных подходов к назначению препаратов данной группы: «Мы рекомендуем руководствоваться здравым смыслом. Больные, у которых есть строгие показания, должны принимать ИПН в наиболее низкой эффективной дозе и максимально короткое время... Обращаемся к исследователям, прессе, редакторам медицинских и научных журналов с просьбой не нагнетать «эпидемию страха» и не публиковать непроверенные данные и результаты исследований низкого качества. Причинная связь большинства побочных эффектов с приемом ИПН слаба и несущественна». Не вызывает сомнений, что проблема взаимоотношений между приёмом ИПН и клиническими аспектами новой коронавирусной инфекции требует дальнейших исследований.

Литература

- Cattaneo D., Pasina L., Maggioni A.P., Oreni L., Conti F., Pezzati L. et al. Drug-drug interactions and prescription appropriateness at hospital discharge: experience with COVID-19 patients. *Drugs Aging*. 2021; 38 (4): 341-346. DOI: 10.1007/s40266-021-00840-y.
- Charpiat B., Bleyzac N., Tod M. Proton pump inhibitors are risk factors for viral infections: even for COVID-19? *Clin Drug Investig.* 2020; 40 (10): 897-899. DOI: 10.1007/s40261-020-00963-x.
- Almaro C.V., Chey W.D., Spiegel B.M.R. Increased risk of COVID-19 among users of proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115 (10): 1707-1715. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000798.
- Fatima K., Almas S., Lakhani S., Jahangir A., Ahmed A., Siddiqui A. et al. The use of proton pump inhibitors and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Infect Dis*. 2022; 7 (3): 37. DOI: 10.3390/tropicalmed7030037.
- Toubasi A.A., AbuAnzeh R.B., Khraisat B.R., Al-Sayegh T.N., Al-Ryalat S.A. Proton pump inhibitors: current use and the risk of coronavirus infectious disease 2019 development and its related mortality. *Meta-analysis*. *Arch Med Res*. 2021; 52 (6): 656-659. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.004.
- Israelson S.B., Ernst M.T., Lundh A., Lundo L.F., Sandboldt H., Hallas J., Benfield T. Proton pump inhibitor use is not strongly associated with SARS-CoV-2 related outcomes: A nationwide study and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021;19(9):1845-1854.e6. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.05.011.
- Li G.-F., An X.-X., Yu Y., Jiao L.-R., Canarutto D., Yu G. et al. Do proton pump inhibitors influence SARS-CoV-2 related outcomes? A meta-analysis. *Gut*. 2021; 70 (9): 1806-1808. DOI: 10.1136/gut-jnl-2020-323366.

- Zhang B., Silverman A.L., Bangaru S., Arneson D., Dasharathy S., Nguyen N. et al. Case-control study of the association of chronic acid suppression and social determinants of health with COVID-19 infection. *Sci Rep*. 2021; 11 (1): 2 0987. DOI: 10.1038/s41598-021-00367-7.
- Lee S.W., Ha E.K., Yeniora A.O., Moon S.Y., Kim S.Y., Koh H.Y. et al. Severe clinical outcomes of COVID-19 associated with proton pump inhibitors: a nationwide cohort study with propensity score matching. *Gut*. 2021; 70 (1): 76-84. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322248.
- Yan C., Chen Y., Sun C., Ahmed M.A., Bhan C., Guo Z. et al. Does proton pump inhibitor use lead to a higher risk of coronavirus disease 2019 infection and progression to severe disease? A meta-analysis. *Jpn J Infect Dis*. 2022; 75 (1): 10-15. DOI: 10.7883/joken.JIID.2021.074.
- Blanc F., Wächter C., Vogel T., Schorr B., Demynck C., Martin-Hunyadi C. et al. Interest of proton pump inhibitors in reducing the occurrence of COVID-19: A case-control study. *Preprints*. 2020. DOI:10.20944/preprints202005.0016.v1.
- Pranata R., Huang S., Lawrensia S., Hennira J., M.A.Lim, Lukito A.A. et al. Proton pump inhibitor on susceptibility to COVID-19 and its severity: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Rep*. 2021; 73 (6): 1642-1649. DOI: 10.1007/s43440-021-00263-x.
- Yao H., Li H., Ma Z., Tang Y., Meng H., Yu H. et al. Impact of proton pump inhibitors on the in-hospital outcome of COVID-19 patients: a retrospective study. *Therap Adv Gastroenterol*. 2022; 15: 17562848221104365. DOI: 10.1177/17562848221104365.
- Ramachandran P., Perisetti A., Gajendran M., Jean-Louis F., Bansal P., Dwivedi A.K., Goyal H. Pre-hospitalization proton pump inhibitor use and clinical outcomes in COVID-19. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2022; 34 (2): 137-141. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002013.
- Jimenez L., Campos Codo A., Sampaio V.S., Oliveira A.E.R., Ferreira L.K.K., Davanzo G.G., Acid pH increases SARS-CoV-2 infection and the risk of death by COVID-19. *Front Med*. 2021; 8: 637885.
- Liu J.J., Sloan M.E., Onings A.H., Figgins E., Gauthier J., Gharaibeh R. et al. Increased ACE2 levels and mortality risk of patients with COVID-19 on proton pump inhibitor therapy. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116 (8): 1638-1645. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001311.
- Wu S., Jin Z., Peng C., Li D., Cheng Y., Zhu R. et al. Use of proton pump inhibitors are associated with higher mortality in hospitalized patients with COVID-19. *J Glob Health*. 2022; 12: 05005. DOI: 10.7189/jogh.12.05005.
- Oddy C., McCaul J., Keeling P., Allington J., Senn D., Soni N. et al. Pharmacological predictors of morbidity and mortality in COVID-19. *J. Clin Pharmacol*. 2021; 61(10):1 286-1300. DOI: 10.1002/jcph.1878.
- Yozgat A., Kasapoglu B., Can G., Tanoglu A., Serdar Y., Yalcin K.S. et al. Long-term proton pump inhibitor use is a risk factor for mortality in patients hospitalized for COVID-19. *Turk J Med Sci*. 2021; 51 (3): 1675-1681. DOI: 10.3906/sag-2103-80.
- Luxemburger H., Sturm L., Biever P., Rieg S., Duerschmied D., Schultheiss M. et al. Treatment with proton pump inhibitors increases the risk of secondary infections and ARDS in hospitalized patients with COVID-19: coincidence or underestimated risk factor? *J Intern Med*. 2021; 289 (1): 121-124. DOI: 10.1111/joim.13121.
- Shah S., Halvorson A., McBay B., Dorn C., Wilson S., Tuttleja S. et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with severe COVID-19-related outcomes: a propensity score-weighted analysis of a national veteran cohort. *Gut*. 2022; 71 (7): 1447-1450. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325701.
- Shupp B., Mehta S., Chirayath S., Patel N., Aiad M., Sapin J. et al. Proton pump inhibitor therapy usage and associated hospitalization rates and critical care outcomes of COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 7596. DOI: 10.1038/s41598-022-11680-0.
- Shafir A., Benson A.A., Katz L.H., Hershcovici T., Bitan M., Paltiel O. et al. The association between proton pump inhibitors and COVID-19 is confounded by hyperglycemia in a population-based study. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 791074. DOI: 10.3389/fphar.2022.791074.
- Zippi M., Fiorino S., Budriesi R., Micucci M., Corazza I., Pica R. et al. Paradoxical relationship between proton pump inhibitors and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *World J Clin Cases*. 2021; 9 (12): 2763-2777. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i12.2763.
- Zhang X.-Y., Li T., Wu H., Ling Y., Qian Z.-P., Chen L. Analysis of the effect of proton-pump inhibitors on the course of COVID-19. *J Inflamm Res*. 2021; 14: 287-298. DOI: 10.2147/JIR.S292303.
- Kim H.-B., Kim J.-H., Wolf B.J. Acid suppressant use in association with incidence and severe outcomes of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2022; 78 (3): 383-391. DOI: 10.1007/s00228-021-03255-1.
- Elmunzer B.J., Wolf B.J., Scheiman J., Tierney W.M., Taylor J.R. Association between preadmission acid suppressive medication exposure and severity of illness in patients hospitalized with COVID-19. *Gastroenterology*. 2021; 160 (4): 1417-1422. e14. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.11.007.
- Park J., You S.C., Cho J., Park C.H., Shin W.G., Park R.W. Comparative risk of incidence and clinical outcomes of COVID-19 among proton pump inhibitor and histamine-2 receptor antagonist short-term users: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2022; 23 (1):

9. DOI: 10.1186/s40360-022-00549-7.

29. Ray A., Sharma S., Sadasivam B. The potential therapeutic role of proton pump inhibitors in COVID-19: hypotheses based on existing evidences. *Drug Res (Stuttg)*. 2020; 70 (10): 484-488. DOI: 10.1055/a-1236-3041.

30. Tastemur S., Ataseven H. Is it possible to use proton pump inhibitors in COVID-19 treatment and prophylaxis? *Med Hypotheses*. 2020; 143: 110018. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110018.

31. Goyal H., Sachdeva S., Perisetti A., Mann R., Chandan S., Inamdar S. et al. Management of gastrointestinal bleeding during COVID-19: less is more! *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 33 (9): 1230-1232. DOI: 10.1097/MEG.0000000000002224

32. Shalimar, Vaishnav M., Elbence A., Kumar R., Mohita S., Palle C. et al. Outcome of conservative therapy in coronavirus disease-2019 patients presenting with gastrointestinal bleeding. *J Clin Exp Hepatol*. 2021; 11 (3): 327-333. DOI: 10.1016/j.jceh.2020.09.007.

33. Martin T.A., Wan D.W., Hajjifathalian K., Temani S. Shah S. L., Mehta A. et al. Gastrointestinal bleeding in patients with coronavirus disease 2019: A matched case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115 (10): 1609-1616. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000805.

34. Patel P., Sengupta N. PPIs and beyond: a framework for managing anticoagulation-related gastrointestinal bleeding in the era of COVID-19. *Dig. Dis. Sci*. 2020; 65 (8): 2181-2186. DOI: 10.1007/s10620-020-06408-x.

35. Vaezi M.F., Yang Y.-X., Howden C.W. Complications of proton pump inhibitors. *Gastroenterology*. 2017; 153 (1) 35-48. DOI: 10.53/j.gastro.2017.04.047.

Современные тенденции в диагностике и лечении синдрома раздражённого кишечника

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова

Current trends in the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, E.I. Grigorenko, E.V. Maksimova

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Ключевые слова: синдром раздражённой кишки, диагностика, лечение

Резюме

Современные тенденции в диагностике и лечении синдрома раздражённого кишечника

И.Л. Кляритская, Ю.А. Мошко, И.А. Иськова, Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова

Синдром раздраженного кишечника (СРК) остается одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. За последние годы были достигнуты значительные успехи в понимании его сложной патофизиологии, что привело к его признанию как расстройства взаимодействия кишечника и мозга, а не функционального желудочно-кишечного расстройства. Кроме того, было опубликовано значительное количество новых данных, касающихся диагностики, исследования и лечения СРК. Наша статья основана на тех новых данных по диагностике и лечению СРК, которые появились за последнее время. В ней рассмотрены и обобщены текущие данные для практических врачей на основе критериев доказательной медицины. В статье указывается на важность установления правильных взаимоотношений врача и пациента как ключевого фактора в лечении СРК. Показана важность анализа клинической симптоматики заболевания, характера стула и наличия или отсутствия симптомов тревоги. Оценена диагностическая ценность ряда инструментальных и лабораторных методов, таких, как колоноскопия, фекальный кальпротектин.

Большое внимание уделено рассмотрению эффективности лечения СРК различными методами. Проанализирована полезность различных видов диетотерапии, лечебной физкультуры. За последние годы появилось большое количество новых лекарственных препаратов различных фармакологических групп, в том числе антагонисты рецепторов 5-HT₂, агонисты 5-HT₄. Рассмотрена

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». klira3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Мошко Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, доцент ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: crimtj@mail.ru

Иськова Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Григоренко Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», e-mail: egrigorenko@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Максимова Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». HelenMaksimovatt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

эффективность их применения как в виде монотерапии, так и в комбинации с трициклическими антидепрессантами, ингибиторами обратного захвата серотонина, рифаксимином. Показана полезность психотерапии, когнитивно-поведенческой терапии и гипнотерапии, направленных на нормализацию функции кишечника.

Ключевые слова: синдром раздражённой кишки, диагностика, лечение

Abstract

Current trends in the diagnosis and treatment of irritable bowel syndrome

I.L. Kliaritskaia, Y.A. Moshko, I.A. Iskova, E.I. Grigorenko, E.V. Maksimova

Irritable bowel syndrome (IBS) remains one of the most common diseases of the gastrointestinal tract. Significant advances have been made in recent years in understanding its complex pathophysiology, leading to its recognition as a gut-brain interaction disorder rather than a functional gastrointestinal disorder. In addition, a significant amount of new data has been published regarding the diagnosis, investigation and treatment of IBS. Our article is based on the new data on the diagnosis and treatment of IBS that have appeared recently. It reviews and summarizes current data for practitioners based on the criteria of evidence-based medicine. The article points out the importance of establishing the right relationship between the doctor and the patient as a key factor in the treatment of IBS. The importance of analyzing the clinical symptoms of the disease, the nature of the stool and the presence or absence of anxiety symptoms is shown. The diagnostic value of a number of instrumental and laboratory methods, such as colonoscopy, fecal calprotectin, was evaluated.

Much attention is paid to the consideration of the effectiveness of IBS treatment by various methods. The usefulness of various types of diet therapy, physiotherapy exercises is analyzed. In recent years, a large number of new drugs of various pharmacological groups have appeared, including 5-HT receptor antagonists, 5-HT-4 agonists. The effectiveness of their use both as monotherapy and in combination with tricyclic antidepressants, serotonin reuptake inhibitors, and rifaximin is considered. The usefulness of psychotherapy, cognitive-behavioral therapy and hypnotherapy aimed at normalizing bowel function has been shown.

Keywords: irritable bowel syndrome, diagnosis, treatment

Синдром раздраженного кишечника (СРК) представляет собой функциональное желудочно-кишечное расстройство с симптомами, включающими боль в животе, связанную с изменением формы или частоты стула. Этому заболеванию в настоящее время уделяется значительное внимание как со стороны практических врачей, так и мировой научной печати. Синдромом раздраженного кишечника страдают от 5% до 10% населения, и у большинства людей данное заболевание имеет рецидивирующее и ремиттирующее течение [1]. В нашей статье мы хотим проанализировать новые тенденции в диагностике и лечении этого заболевания. Мы опирались прежде всего на наиболее свежие публикации в мировой медицинской научной печати, в частности, новые Британские рекомендации по диагностике и лечению СРК [1] и ряд недавних публикаций в журнале Lancet [2, 22] и других авторитетных изданиях.

Особенности взаимоотношений врача и пациента с СРК

Установление эффективных отношений между врачом и пациентом и налаживание взаимопонимания сейчас считается ключом к лечению СРК. Такая взаимосвязь может привести к улучшению качества жизни и симптомов, сокращению числа посещений врача и повышению приверженности к лечению.

Пациенты с СРК нуждаются в большем сочувствии, поддержке и информации от клиницистов о характере состояния, диагностике и вариантах лечения симптомов.

Диагностика, исследование и обучение

В рекомендациях Британского национального института здравоохранения и медицинской помощи [1] даётся следующее определение СРК: боль или дискомфорт в животе в сочетании с изменённым режимом работы кишечника в течение не менее 6 месяцев при отсутствии тревожных симптомов, которое несколько отличается от диагностических критериев, предложенных в Римских критериях IV.

Всем пациентам с симптомами СРК, впервые обращающимся за первичной медико-санитарной помощью, рекомендуют провести общий анализ крови, определение уровня С-реактивного белка и скорость оседания эритроцитов, серологические исследования на целиакию, а у пациентов моложе 45 лет с диареей – фекальный кальпротектин для исключения воспалительных заболеваний кишечника [3].

Клиницистам рекомендуется ставить диагноз СРК на основании симптомов этого заболевания, при отсутствии симптомов тревоги, а также патологических изменений в общем анализе крови и ко-

программе.

Направление к гастроэнтерологу оправдано при диагностических сомнениях, у пациентов с тяжелыми симптомами или резистентными к терапии первой линии, или когда пациент настаивает на осмотре специалиста-гастроэнтеролога.

Колоноскопия не имеет существенного диагностического значения при СРК, за исключением пациентов с симптомами тревоги или пациентов с симптомами, указывающими на СРК с диареей, у которых имеются атипичные признаки и/или соответствующие факторы риска, повышающие вероятность наличия у них микроскопического колита: женский пол, возраст старше 50 лет, сопутствующее аутоиммунное заболевание, диарея по ночам или выраженная и водянистая, продолжительность диареи менее 12 месяцев, потеря веса или использование потенциально провоцирующих препаратов, включая нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы протонной помпы и т. д. [4].

У пациентов с симптомами СРК с диареей, но с атипичными признаками, такими как ночная диарея или предшествующая холецистэктомия, следует рассмотреть возможность определения 23-селено-25-гомотаурохолевой кислоты или 7 α -гидрокси-4-холестен-3-она в сыворотке крови, чтобы исключить диарею, вызванную желчными кислотами [5,6].

У пациентов с СРК и расстройствами дефекации или недержанием кала, можно рассмотреть возможность проведения аноректальных физиологических тестов для отбора тех, кому может быть полезна терапия биологической обратной связью (biofeedback).

У пациентов с типичными симптомами СРК, такие методы обследования, как проверка на наличие

экзокринной недостаточности поджелудочной железы или проведение водородного дыхательного теста для исключения избыточного бактериального роста в тонкой кишке или непереносимости углеводов, не имеют существенного диагностического значения.

Лечение первой линии

Следует объяснить пациенту что такое СРК, а также лежащую в его основе патофизиологию и естественное течение заболевания, включая факторы, являющиеся триггерами симптомов. Концепцию СРК нужно представить как расстройств взаимодействия кишечника и мозга, дать пациенту простое описание оси кишечник-мозг и того, как на симптомы оказывают влияние диета, стресс, когнитивные, поведенческие и эмоциональные реакции и постинфекционные изменения [7].

Диетотерапия

Всем пациентам с СРК следует рекомендовать регулярные физические упражнения.

Рекомендации по диете первой линии должны быть предложены всем пациентам с СРК.

Пациентам с СРК не рекомендуются пищевые элиминационные диеты, основанные на наличии антител IgG к пищевым аллергенам.

Растворимая клетчатка, такая как клетчатка семян подорожника, является эффективным средством для лечения общих симптомов и болей в животе при СРК, но следует избегать приема нерастворимой клетчатки (например, пшеничных отрубей),

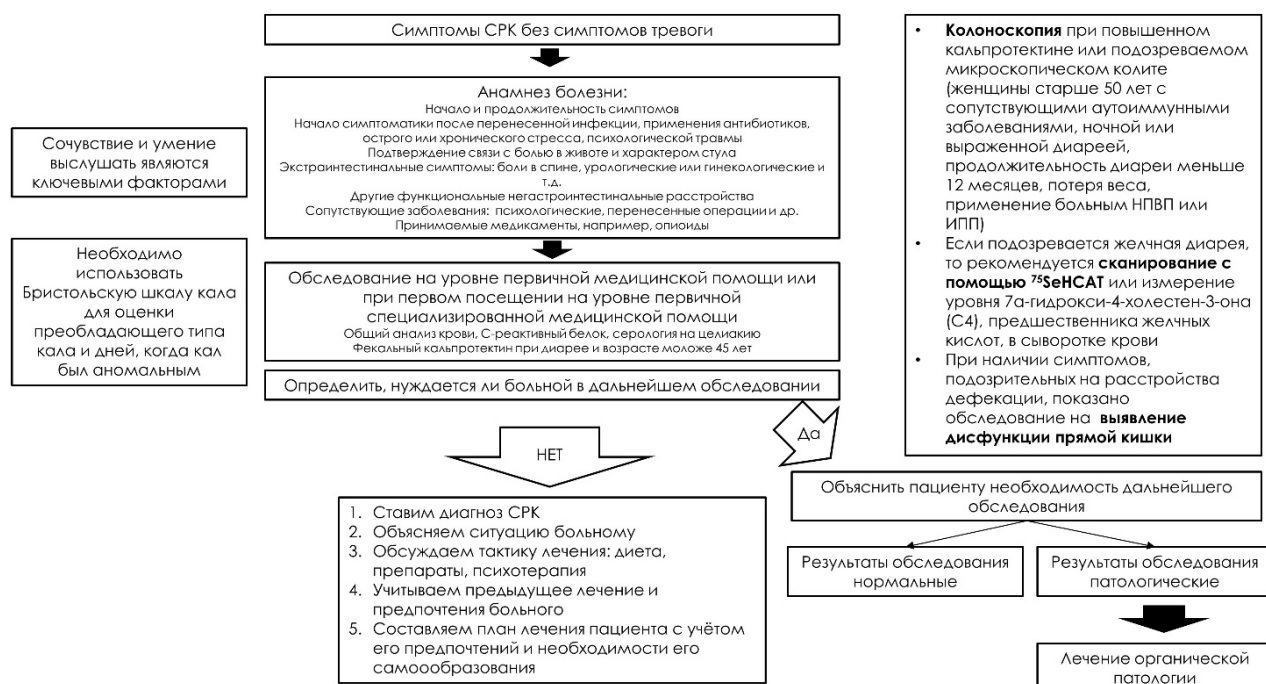


Рис. 1. Схема диагностики СРК [2].

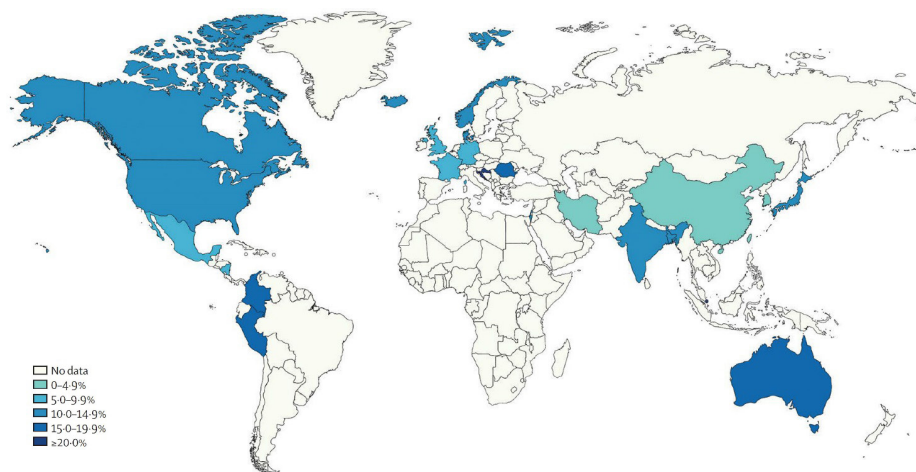


Рис. 2. Карта распространённости СРК [2].

поскольку она может усугубить симптомы. Прием растворимой клетчатки следует начинать с низкой дозы (3-4 г/день) и увеличивать постепенно, чтобы избежать вздутия живота.

Диета с низким содержанием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов и моносахаридов и полиолов в качестве диетотерапии второго ряда является эффективным средством лечения общих симптомов и болей в животе при СРК, но ее выполнение должно осуществляться под наблюдением квалифицированного диетолога и прием ферментируемых олигосахаридов, дисахаридов, моносахаридов и полиолов следует возобновить в зависимости от переносимости [8,9].

Безглютеновая диета при СРК не рекомендуется.

Медикаментозное лечение

Пробиотики могут быть эффективным средством для лечения общих симптомов и болей в животе при СРК, но сегодня невозможно рекомендовать конкретный вид или штамм микроорганизмов. Целесообразно рекомендовать пациентам, желающим попробовать пробиотики, принимать их до 12 недель и прекращать их прием, если симптомы не улучшаются.

Лоперамид может быть эффективным средством лечения диареи при СРК. Однако при его приеме часто возникают боли в животе, вздутие живота, тошнота и запор, которые могут ограничивать переносимость этого препарата. Нежелательных явлений можно избежать путем тщательного титрования дозы лоперамида.

Некоторые спазмолитики могут быть эффективным средством для лечения общих симптомов и болей в животе при СРК. Сухость во рту, нарушение зрения и головокружение являются частыми побочными эффектами при приеме спазмолитиков.

Масло мяты перечной может быть эффективным средством для лечения общих симптомов и болей в животе при СРК. Частым побочным эффектом такого лечения бывает гастроэзофагеальный рефлюкс.

Полиэтиленгликоль может быть эффективным

средством лечения запоров при СРК. Его частым побочным эффектом является боль в животе [10-12].

Лечение второй линии

Трициклические антидепрессанты

Трициклические антидепрессанты, используемые в качестве нейромодуляторов оси мозг-кишка тракта, являются эффективными препаратами второго ряда при СРК, проявляющейся общими симптомами и болью в животе. Их можно назначать в рамках первичной или специализированной гастроэнтерологической помощи, но требуется тщательное объяснение больному причин их использования. Также пациенты должны быть проинформированы о профиле побочных эффектов этих препаратов. Лечение трициклическими антидепрессантами следует начинать с низкой дозы (например, 10 мг amitriptyline один раз в день) и медленно титровать до максимальной дозы 30-50 мг один раз в день.

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, используемые в качестве нейромодуляторов оси мозг-кишка, могут быть эффективным препаратом второго ряда для лечения общих симптомов СРК. Как и в случае с трициклическими антидепрессантами, требуется тщательное объяснение пациенту причин их использования и профиле их побочных эффектов [14,15].

Элуксадолин

Элуксадолин, агонист μ -опиоидных рецепторов; а также антагонист δ -опиоидного рецептора и агонист κ -опиоидного рецептора, признан эффективным препаратом второго ряда при СРК с диареей в условиях специализированной гастроэнтерологи-

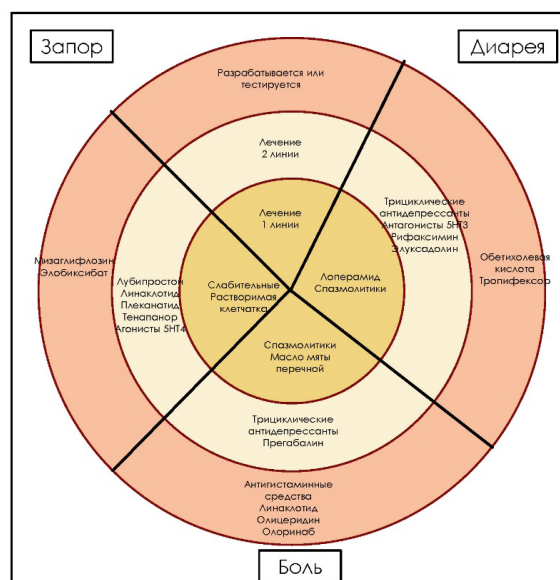


Рис.3. Лечение СРК [2].

ческой помощи. Это новое лекарство для лечения синдрома раздраженного кишечника с диареей. В России разрешение на применение пока не имеет. Элюксадоллин противопоказан пациентам с предшествующими проблемами со сфинктером Одди или холецистэктомией, алкогольной зависимостью, панкреатитом или тяжелой печеночной недостаточностью.

Антагонисты рецепторов 5-HT₃

Антагонисты рецепторов 5-гидрокситриптамина являются эффективными препаратами второго ряда для лечения СРК с диареей. К ним относятся алосетрон, рамосетрон и ондансетрон. Алосетрон и рамосетрон пока в России не одобрены; альтернативой этим средствам является ондансетрон, титруемый с дозы 4 мг один раз в день до максимальной дозы 8 мг три раза в день. Наиболее распространенным побочным эффектом антагонистов рецепторов 5-гидрокситриптамина является запор.

Рифаксимин

Неабсорбируемый антибиотик рифаксимин – эффективный препарат второго ряда при СРК с диареей в условиях специализированной гастроэнтерологической помощи, хотя его влияние на болевой синдром в животе невелико. Этот препарат лицензирован для лечения СРК с диареей в России.

Рифаксимин был протестирован при СРК в связи с тем, что изменения микробиоты желудочно-кишечного тракта и избыточный бактериальный рост в тонком кишечнике могут частично быть причиной развития симптомов СРК, однако точный механизм действия этих факторов остается неясным.

Кишечные стимуляторы секреции

Кишечные стимуляторы секреции – лубипро-

стон, линаклотид, плеканатид и тенапанор действуют на ионные каналы в энтероцитах, вызывая отток воды, тем самым ускоряя желудочно-кишечный транзит и улучшая консистенцию стула. Платебо-контролируемые исследования показали эффективность этих препаратов при СРК с запорами, хотя прямых испытаний не проводилось.

Линаклотид

Линаклотид, агонист гуанилатциклазы-С, является эффективным препаратом второго ряда при СРК с запорами в условиях специализированной гастроэнтерологической помощи. Линаклотид увеличивает секрецию из кишечных CFTR-каналов, повышает частоту завершенных дефекаций, размягчает консистенцию стула, уменьшает натуживание. Это один из самых эффективных стимуляторов секреции при СРК с запором, хотя его частым побочным эффектом является диарея. В России разрешения к применению не имеет [16].

Лубипростон

Лубипростон (Амитиза) — это активатор хлоридных каналов. Лубипростон является эффективным препаратом второго ряда для лечения СРК с запорами в условиях специализированной гастроэнтерологической помощи. Он усиливает секрецию жидкости в просвет кишечника. Лубипростон избирательно активирует ClC-2 – хлорные каналы, присутствующие на апикальной мембране эпителиоцитов кишечника человека. Этот стимулятор секреции реже вызывает диарею, чем другие. Однако пациентов следует предупредить, что его частым побочным эффектом является тошнота [17].

Лечение СРК

Лечение	Виды СРК	Эффективность препарата или метода лечения	Побочные действия
Лечение первой линии			
Растворимая клетчатка (например, подорожник 20-30 г/день)	Все виды СРК	Эффективен	Побочные действия сравнимы с таковыми при применении плацебо
Диета с низким содержанием FODMAP	Все виды СРК	Возможная эффективность	О нежелательных явлениях сообщалось редко
Лечебная физкультура	Все виды СРК	Возможная эффективность	О нежелательных явлениях не сообщалось
Пробиотики	Все виды СРК	Возможная эффективность	Побочные действия сравнимы с таковыми при применении плацебо
Масло мяты перечной (по 200 мг 3 раза в день)	Все виды СРК	Эффективен	Побочные действия сравнимы с таковыми при применении плацебо
Слабительные (например, полиэтиленгликоль 13,8 г один раз в день и титровать)	Больные СРК с запорами	Неясная эффективность	Боли в животе
Противодиарейные средства (например, лоперамид 4 мг)	Пациенты с СРК с диареей и СРК со смешанным характером стула	Неясная эффективность	Побочные действия сравнимы с таковыми при применении плацебо
Спазмолитики (циметропий 50 мг 3 раза в день, гиосцин 10-20 мг 3 раза в день, отилоний 20-40 мг 3 раза в день или пинавериум 50 мг 3 раза в день)	Все виды СРК	Возможная эффективность	Сухость во рту, головокружение и нечеткость зрения.
Лечение второй линии			
Агонисты 5-HT ₄ (например, тегасерод 6 мг два раза в день)	СРК с запором	Эффективен	Диарея
Антагонисты 5-HT ₃ (например, алосетрон 0,5-1,0 мг 2 раза в сутки, рамосетрон 2,5-5,0 мкг 1 раз в сутки или ондансетрон 4 мг 1 раз в сутки с титрованием)	СРК с диареей и СРК со смешанным характером стула	Эффективен	Запоры
Трициклические антидепрессанты (например, amitriptилин 10-30 мг на ночь или дезипрамин 50 мг на ночь)	Все виды СРК	Эффективен	Сухость во рту и сонливость.
Элуксадолон (100 мг 2 раза в день)	СРК с диареей	Эффективен	Запоры, тошнота и рвота
Рифаксимин (550 мг 3 раза в сутки)	СРК с диареей и СРК со смешанным характером стула	Эффективен	
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (например, флуоксетин 20 мг один раз в день)	Все виды СРК	Возможная эффективность	Побочные действия сравнимы с таковыми при применении плацебо
Прегабалин (225 мг 2 раза в день)	Все виды СРК	Возможная эффективность	Нечеткость зрения, головокружение и парестезии
Линаклотид (290 мкг один раз в день)	СРК с запором	Эффективен	Диарея
Лубипростон (8 мкг два раза в день)	СРК с запором	Эффективен	Тошнота
Плеканатид (3-6 мг 1 раз в сутки)	СРК с запором	Эффективен	Диарея
Тенапанор (50 мг 2 раза в сутки)	СРК с запором	Эффективен	Диарея
Психотерапия			
Когнитивно-поведенческая терапия или гипнотерапия, направленная на нормализацию функции кишечника	Все виды СРК	Эффективен	Не установлены

Примечание: FODMAP (Fermentable Oligosaccharides, Disaccharides, Monosaccharides And Polyols) — это полимеры из мономеров фруктозы и галактозы, дисахариды (лактоза, мальтоза), моносахариды (фруктоза, галактоза), а также сорбитол, маннитол, ксилитол и мальтитол, которые плохо всасываются в тонком кишечнике человека и приводят к повышенному газообразованию

Плеканатид

Плеканатид, ещё один агонист гуанилатциклазы-С, является эффективным препаратом второго ряда при СРК с запорами в условиях специализированной гастроэнтерологической помощи. Диарея является частым побочным эффектом этого лекарственного средства и так же вероятна, как и при применении линаклотида или тенапанора. Препарат лицензирован для лечения СРК с запором в США, но еще не доступен по этому показанию в России.

Тенапанор

Тенапанор, ингибитор белка натрий-водородного обмена NHE3, и является эффективным препаратом второго ряда для лечения СРК с запорами в условиях специализированной гастроэнтерологической помощи. Тенапанор ингибирует поглощение натрия с пищей, вызывает увеличение секреции воды в кишечник, тем самым уменьшая время прохождения и смягчая консистенцию стула. Диарея является частым побочным эффектом тенапанора. Препарат в России не зарегистрирован [20].

Агонисты 5-HT4

Тегасерод

Тегасерод, агонист рецепторов 5-гидрокситриптамина-4. Стимулирует серотониновые 5-HT4-рецепторы в окончаниях чувствительных (афферентных) нейронов ЖКТ и вызывает высвобождение целого ряда медиаторов, в частности, пептида, связанного с геном кальцитонина. Способствует усилению перистальтики, повышает базальную двигательную активность и нормализует нарушенную пропульсивную активность на протяжении всего ЖКТ. Является эффективным препаратом второго ряда для лечения СРК с запорами при специализированной гастроэнтерологической помощи. Диарея является частым побочным эффектом. Несмотря на свою эффективность, применение этого препарата ограничено из-за возможных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых ишемических осложнений. Тегасерод используется в США для лечения СРК у пациенток женского пола в возрасте до 65 лет, у которых нет сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. В России не зарегистрирован [24-28].

Психотерапия

Когнитивно-поведенческая терапия, специфичная для СРК, может быть эффективным средством лечения общих симптомов СРК.

Гипнотерапия, направленная на нормализацию функции кишечника, может быть эффективным средством лечения общих симптомов СРК.

Если состояние пациента не улучшилось после 12 месяцев медикаментозного лечения, следует поду-

мать о возможности назначения больному психотерапии. Направление может быть сделано и на более ранней стадии, если такой метод лечения доступен по месту жительства больного.

Лечение тяжелого или рефрактерного СРК

Тяжелые или рефрактерные симптомы СРК должны стать поводом для пересмотра диагноза с рассмотрением вопроса о дальнейшем целенаправленном обследовании.

Тяжелый или рефрактерный СРК следует лечить с помощью комплексного мультидисциплинарного подхода [33,34].

В лечении следует избегать нанесения возможного ятрогенного вреда, связанного с назначением опиоидов, ненужными хирургическими вмешательствами и диагностическими манипуляциями, противоречащими доказательной медицине и назначением не утвержденных методов лечения, с целью получения врачом финансовых или репутационных выгод.

При более тяжелых симптомах СРК следует рассмотреть возможность назначения в комбинированном лечении кишечно-мозговых нейромодуляторов (кветиапин, арипипразол, буспирон). Однако, при этом надо соблюдать осторожность в отношении риска развития серотонинового синдрома.

Литература

1. Vasant DH, Paine PA, Black CJ, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut* 2021;70:1214-1240.
2. Alexander C Ford et al. Irritable bowel syndrome *Lancet*, Volume 396, Issue 10263, P1675-1688, November 21, 2020. Published Online October 10, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31548-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31548-8)
3. Spiller R, Aziz Q, Creed F, et al. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770-98.
4. Mearin F, Lacy BE, Chang L. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1393-407.
5. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, et al. The agree reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ* 2016;352:i1152.
6. Howick J, Phillips B, Ball C. Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence. University of Oxford, Centre for Evidence-Based Medicine, 2009.
7. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. Grade guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383-94.
8. Barberio B, Houghton LA, Yiannakou Y, et al. Symptom stability in Rome IV vs Rome III irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021;116:362-71.
9. Ford AC, Bercik P, Morgan DG, et al. Characteristics of functional bowel disorder patients: a cross-sectional survey using the Rome III criteria. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:312-21.
10. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
11. Palsson OS, Whitehead WE, van Tilburg MAL, et al. Development and validation of the Rome IV diagnostic questionnaire for adults. *Gastroenterology* 2016;150:1481-91.
12. Hookway C, Buckner S, Crosland P, et al. Irritable bowel syndrome in adults in primary care: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2015;350:b701.
13. Lovell RM, Ford AC. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012;10:712-21.
14. Ford AC, Forman D, Bailey AG, et al. Irritable bowel syndrome: a 10-yr

- natural history of symptoms and factors that influence consultation behavior. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1229-39.
15. Pace F, Molteni P, Bollani S, et al. Inflammatory bowel disease versus irritable bowel syndrome: a hospital-based, case-control study of disease impact on quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:1031-8.
 16. Frändemark Asa, Törnblom H, Jakobsson S, et al. Work productivity and activity impairment in irritable bowel syndrome (IBS): a multifaceted problem. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1540-9.
 17. Flacco ME, Manzoli L, De Giorgio R. Costs of irritable bowel syndrome in European countries with universal healthcare coverage: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23:2986-3000.
 18. Zhang F, Xiang W, Li C-Y, et al. Economic burden of irritable bowel syndrome in China. *World J Gastroenterol* 2016;22:10450-60.
 19. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: update 2018. *Gastroenterology* 2019;156:254-72.
 20. Sperber AD, Dumitrascu D, Fukudo S, et al. The global prevalence of IBS in adults remains elusive due to the heterogeneity of studies: a Rome Foundation working team literature review. *Gut* 2017;66:1075-82.
 21. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, et al. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation global study. *Gastroenterology* 2021;160:99-114.
 22. Oka P, Parr H, Barberio B, et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:908-17.
 23. Black CJ, Craig O, Gracie DJ, et al. Comparison of the Rome IV criteria with the Rome III criteria for the diagnosis of irritable bowel syndrome in secondary care. *Gut* 2021;70:1110-6.
 24. Vork L, Weerts ZZRM, Mujagic Z, et al. Rome III vs Rome IV criteria for irritable bowel syndrome: a comparison of clinical characteristics in a large cohort study. *Neurogastroenterology & Motility* 2018;30:e13189.
 25. Black CJ, Yiannakou Y, Houghton LA, et al. Epidemiological, clinical, and psychological characteristics of individuals with self-reported irritable bowel syndrome based on the Rome IV vs Rome III criteria. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:392-8.
 26. Aziz I, Törnblom H, Palsson OS, et al. How the change in IBS criteria from Rome III to Rome IV impacts on clinical characteristics and key pathophysiological factors. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1017-25.
 27. Chittkara DK, van Tilburg MAL, Blois-Martin N, et al. Early life risk factors that contribute to irritable bowel syndrome in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2008;103:765-74.
 28. Saito YA, Talley NJ. Genetics of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2100-4.
 29. Spiller R, Garsed K. Postinfectious irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2009;136:1979-88.
 30. Meaney MJ, Szűf M. Environmental programming of stress responses through DNA methylation: life at the interface between a dynamic environment and a fixed genome. *Dialogues Clin Neurosci* 2005;7:103-23.
 31. Van Oudenhove L, Levy RL, Crowell MD, et al. Biopsychosocial aspects of functional gastrointestinal disorders: how central and environmental processes contribute to the development and expression of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 2016;150:1355-67.
 32. Windgassen S, Moss-Morris R, Chilcot J, et al. The journey between brain and gut: a systematic review of psychological mechanisms of treatment effect in irritable bowel syndrome. *Br J Health Psychol* 2017;22:701-36.
 33. Koloski NA, Jones M, Talley NJ. Evidence that independent gut-to-brain and brain-to-gut pathways operate in the irritable bowel syndrome and functional dyspepsia: a 1-year population-based prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:592-600.
 34. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 2016;150:1257-61.
 35. Mayer EA, Labus J, Aziz Q, et al. Role of brain imaging in disorders of brain-gut interaction: a Rome working team report. *Gut* 2019;68:1701-15.
 36. Black CJ, Yiannakou Y, Houghton LA. Anxiety-related factors associated with symptom severity in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology and motility: the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 2020:e13872.
 37. Heymen S, Maixner W, Whitehead WE, et al. Central processing of noxious somatic stimuli in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls. *Clin J Pain* 2010;26:104-9.
 38. Berman SM, Chang L, Suyenobu B, et al. Condition-specific deactivation of brain regions by 5-HT₃ receptor antagonist Alosetron. *Gastroenterology* 2002;123:969-77.
 39. Morgan V et al. Amitriptyline reduces rectal pain related activation of the anterior cingulate cortex in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2005;54:601-7.
 40. Lackner JM, Lou Coad M, Mertz HR, et al. Cognitive therapy for irritable bowel syndrome is associated with reduced limbic activity, GI symptoms, and anxiety. *Behav Res Ther* 2006;44:621-38.
 41. Salvioli B, Pellegatta G, Malacarne M, et al. Autonomic nervous system dysregulation in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterology & Motility* 2015;27:423-30.
 42. Bonaz B, Bazin T, Pellissier S. The vagus nerve at the interface of the microbiota-gut-brain axis. *Front Neurosci* 2018;12:49.
 43. Sanger GJ, Chang L, Bountra C, et al. Challenges and prospects for pharmacotherapy in functional gastrointestinal disorders. *Therap Adv Gastroenterol* 2010;3:291-305.
 44. Simrén M, Törnblom H, Palsson OS, et al. Visceral hypersensitivity is associated with GI symptom severity in functional GI disorders: consistent findings from five different patient cohorts. *Gut* 2018;67:255-62.
 45. Agrawal A, Houghton LA, Lea R, et al. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of visceral sensation. *Gastroenterology* 2008;134:1882-9.
 46. Camilleri M, McKinzie S, Busciglio I, et al. Prospective study of motor, sensory, psychologic, and autonomic functions in patients with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:772-81.
 47. Törnblom H, Van Oudenhove L, Sadik R, et al. Colonic Transit Time and IBS Symptoms: What's the Link? *Am J Gastroenterol* 2012;107:754-60.
 48. Agrawal A, Houghton LA, Reilly B, et al. Bloating and distension in irritable bowel syndrome: the role of gastrointestinal transit. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1998-2004.
 49. Sadik R, Stotzer P-o Simrén M, et al. Gastrointestinal transit abnormalities are frequently detected in patients with unexplained GI symptoms at a tertiary centre. *Neurogastroenterology & Motility* 2008;20:197-205.
 50. Ravi K, Bharucha AE, Camilleri M, et al. Phenotypic variation of colonic motor functions in chronic constipation. *Gastroenterology* 2010;138:89-97.
 51. Houghton LA, Atkinson W, Lockhart S, et al. Sigmoid-colonic motility in health and irritable bowel syndrome: a role for 5-hydroxytryptamine. *Neurogastroenterology & Motility* 2007;19:724-31.
 52. Atkinson W, Lockhart S, Whorwell PJ, et al. Altered 5-hydroxytryptamine signaling in patients with Constipation and diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2006;130:34-43.
 53. Klem F, Wadhwa A, Prokop LJ, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of irritable bowel syndrome after infectious enteritis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;152:1042-54.
 54. Martin-Vinas JJ, Quigley EMM. Immune response in irritable bowel syndrome: a systematic review of systemic and mucosal inflammatory mediators. *J Dig Dis* 2016;17:572-81.
 55. Burns G, Carroll G, Mathe A, et al. Evidence for local and systemic immune activation in functional dyspepsia and the irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2019;114:429-36.
 56. Robles A, Perez Ingles D, Myneedu K, et al. Mast cells are increased in the small intestinal mucosa of patients with irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterology & Motility* 2019;31:e13718.
 57. Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut* 2016;65:155-68.
 58. Barbara G, Stanghellini V, De Giorgio R, et al. Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2004;126:693-702.

Проблема кардиотоксичности у пациентов, получающих терапию злокачественных новообразований. Современные подходы к стратификации риска, диагностике и лечению.

О.Н. Крючкова, А.А. Перминов, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

The problem of cardiotoxicity in patients receiving therapy for malignant neoplasms. Modern approaches to risk stratification, diagnosis and treatment.

O.N. Kryuchkova, A.A. Perminov, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, профилактика, диагностика, лечение

Резюме

Проблема кардиотоксичности у пациентов, получающих терапию злокачественных новообразований. Современные подходы к

Крючкова Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: kryuchkova62@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Перминов Алексей Александрович, кандидат медицинских наук, врач-онколог ООО «Клиника Генезис», Контактная информация: alekperminov@yandex.ru, Республика Крым, г. Симферополь, ул. Семашко 4а, ООО «Клиника Генезис»

Ицкова Елена Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: itskova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Лутай Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: 25u@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Турна Эльвира Юсуфовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: turna-e@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Костюкова Елена Андреевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: elenakostyukova@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Жукова Наталья Валерьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Контактная информация: natalizhukova3@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

стратификации риска, диагностике и лечению

О.Н. Крючкова, А.А. Перминов, Е.А. Ицкова, Ю.А. Лутай, Э.Ю. Турна, Е.А. Костюкова, Н.В. Жукова

Одним из важнейших итогов работы Европейского конгресса кардиологов 2022 года стало принятие клинических рекомендаций по кардиоонкологии. Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти онкологических пациентов, не связанной непосредственно со злокачественным новообразованием. Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с терапией онкологических заболеваний, является одной из важнейших проблем, определяющей долгосрочные показатели заболеваемости и смертности пациентов со злокачественными новообразованиями. Развитие кардиотоксичности обусловлено, с одной стороны, повреждающими или токсическими эффектами лучевой или химиотерапии, а с другой стороны, прогрессированием имеющейся у пациента сердечно-сосудистой патологии.

Риск кардиотоксичности является динамичным, на его выраженность влияет оценка и полноценная коррекция исходных факторов риска, диагностика во время проведения лечения онкологического заболевания сердечной дисфункции, ее коррекция, а также последующее длительное динамическое наблюдение пациента после окончания специфической терапии злокачественного новообразования. Базовая оценка риска развития кардиотоксичности перед проведением противоопухолевой терапии предполагает клиническую оценку анамнеза сердечно-сосудистой патологии, анамнеза противоопухолевого лечения, факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, данных клиническо-инструментальных и лабораторных исследований.

Пациенты высокого и очень высокого риска изначально подлежат наблюдению кардиолога, смежным специалистам необходимо совместно соотнести риски и пользу планируемого противоопухолевого лечения, использовать кардиопротективные стратегии лечения. В лечении сердечно-сосудистого заболевания рекомендуется использовать действующие клинические протоколы. Основой первичной и вторичной медикаментозной профилактики кардиотоксичности, связанной с лечением онкологического заболевания, являются ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, статины.

Ключевые слова: кардиоонкология, кардиотоксичность, профилактика, диагностика, лечение

Abstract**The problem of cardiotoxicity in patients receiving therapy for malignant neoplasms. Modern approaches to risk stratification, diagnosis and treatment.**

O.N. Kryuchkova, A.A. Perminov, E.A. Itskova, Yu.A. Lutay, E.Yu. Turna, E.A. Kostyukova, N.V. Zhukova

One of the most important results of the work of the European Congress of Cardiologists in 2022 was the adoption of clinical recommendations on cardiology. Cardiovascular diseases are the main cause of death of cancer patients, not directly related to malignant neoplasm. Cardiovascular toxicity associated with cancer therapy is one of the most important problems determining the long-term morbidity and mortality rates of patients with malignant neoplasms. The development of cardiotoxicity is caused on the one hand by the damaging or toxic effects of radiation or chemotherapy, and on the other hand by the progression of the patient's cardiovascular pathology.

The risk of cardiotoxicity is dynamic; its severity is affected by the assessment and full correction of the initial risk factors, diagnosis during the treatment of oncological disease of cardiac dysfunction and its correction, as well as subsequent long-term dynamic observation of the patient after the end of specific therapy of malignant neoplasm. The basic assessment of the risk of cardiotoxicity before antitumor therapy involves a clinical assessment of the history of cardiovascular pathology, anamnesis of antitumor treatment, risk factors for the development of cardiovascular diseases, data from clinical instrumental and laboratory studies.

High- and very high-risk patients are initially subject to the supervision of a cardiologist, related specialists need to jointly correlate the risks and benefits of the planned antitumor treatment, use cardioprotective treatment strategies. In the treatment of cardiovascular disease, use existing clinical protocols. The basis of primary and secondary drug prevention of cardiotoxicity associated with the treatment of cancer are angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, beta-blockers, statins.

Keywords: cardioncology, cardiotoxicity, prevention, diagnosis, treatment

Одним из важнейших итогов работы Европейского конгресса кардиологов 2022 года стало принятие клинических рекомендаций по кардиоонкологии. Это первые клинические рекомендации, посвященные данной проблеме, которая затрагивает интересы врачей многих специальностей. Цель данного руководства – помочь всем, кто оказывает медицинскую помощь онкологическим пациентам, в стратификации пациентов высокого риска развития кардиотоксичности и проведения профилактики, а также в своевременной диагностике и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы у пациентов, получающих лечение по поводу злокачественных новообразований [1].

Актуальность принятия клинических рекомендаций по кардиоонкологии обусловлена неуклонным снижением смертности от злокачественных опухолей и увеличением продолжительности жизни онкологических пациентов [2]. При этом побочные эффекты лучевой и химиотерапии приобретают все большее значение. Сердечно-сосудистые заболевания являются главной причиной смерти онкологических пациентов, не связанной непосредственно со злокачественным новообразованием. Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с терапией онкологических заболеваний, является одной из важнейших проблем, определяющей долгосрочные показатели заболеваемости и смертности пациентов со злокачественными новообразованиями. В настоящее время около 50% смертей пациентов с онкологическими заболеваниями обусловлено сердечно-сосудистыми событиями. Кардио- и вазоспастические осложнения, связанные с противоопухолевой терапией, выявляются у 2-48% онкологических пациентов [3]. Эффективное ведение онкологических пациентов, коррекция сердечно-сосудистых заболеваний до, во время и после лечения злокачественных образований требует дальнейшего накопления научных данных и клинического опыта, что определило появление новой клинической специальности «кардиоонкология» [4, 5].

Понятие кардиотоксичности предусматривает развитие побочного эффекта специфической терапии злокачественных новообразований, влияющего на смертность этой категории пациентов и проявляющегося сердечной дисфункцией [6, 7]. Риск кардиотоксичности является динамичным, на его выраженность влияет оценка и полноценная коррекция исходных факторов риска, диагностика во время проведения лечения онкологического заболевания сердечной дисфункции и ее коррекция, а также последующее динамическое наблюдение пациента после окончания специфической терапии злокачественного новообразования, как минимум, в течение года; в большинстве случаев пациенты нуждаются в многолетнем наблюдении [7].

Оценка исходных факторов риска предполагает анализ имеющейся сердечно-сосудистой патологии, предшествующее использование кардиотоксичных препаратов или радиотерапии грудной клетки и

средостения, демографические и другие сердечно-сосудистые факторы риска, особенности образа жизни пациента. При оценке предшествующей сердечно-сосудистой патологии учитывается любое органическое заболевание, прогностически наиболее неблагоприятными состояниями являются хроническая сердечная недостаточность, подтвержденная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия высокого риска, значимые сердечные аритмии. Установленными демографическими и другими сердечно-сосудистыми факторами риска являются: женский пол, возраст старше 50 лет, отягощенная наследственность (в возрасте менее 50 лет), артериальная гипертензия, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, гиперлипидемия, ожирение. Среди факторов риска образа жизни необходимо обращать внимание на курение, злоупотребление алкоголем, сидячий образ жизни [8].

В Европейских клинических рекомендациях для поражения сердца, кардиомиопатии и СН рекомендуется использовать термин «сердечная дисфункция, связанная с терапией онкологического заболевания» (CTRCD), поскольку он отражает широкий спектр возможных клинических проявлений кардиотоксичности и этиологическую связь с широким спектром различных видов опухолей.

Классификация сердечной дисфункции, связанной с терапией онкологического заболевания, предусматривает несколько клинических форм [1]. Первой из них является симптомная сердечная дисфункция, связанная с терапией онкологического заболевания, в виде сердечной недостаточности (СН). Это могут быть пациенты с очень тяжелой СН, требующие инотропной поддержки, механической поддержки кровообращения или рассмотрения вопроса о трансплантации. К этой группе также относятся госпитализированные, в связи с тяжелой СН, а также пациенты с умеренными проявлениями СН, требующей амбулаторной интенсификации терапии, например увеличения дозы диуретического препарата, и больные с легкими симптомами СН, не требующие интенсификации терапии.

Бессимптомная сердечная дисфункция, связанная с терапией онкологического заболевания, может проявиться выраженным снижением ФВ ЛЖ менее 40% или прогрессированием снижения ФВ ЛЖ в диапазоне 40-49%. Признаками бессимптомной сердечной дисфункции также может быть повышение уровня сердечных биомаркеров или отрицательная динамика показателя глобальной продольной деформации, по данным 3D ЭхоКГ.

Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с терапией опухолей, может проявиться клиническими или патогистологическими признаками миокардита. При этом в качестве большого диагностического критерия рекомендуется использовать данные МРТ-диагностики, а в качестве малых диагностических критериев – клинические признаки. К ним относят:

- клинический синдром (включая любой из сле-

дующих: усталость, миалгии, боль в груди, диплопия, птоз, одышка, ортопноэ, отек нижних конечностей, учащенное сердцебиение, головокружение, обморок, мышечная слабость, кардиогенный шок);

- желудочковые нарушения ритма сердца (включая остановку сердца) и/или новое заболевание проводящей системы;

- снижение систолической функции левого желудочка с аномалиями движения регионарных стенок;

- другие побочные эффекты, связанные с иммунитетом, особенно миозит, миопатия, миастения.

Собственно сосудистая токсичность также подразделяется на бессимптомную (заболевание коронарных артерий, периферических, сонных артерий, венозный и артериальный тромбоэмболизм) и симптомную сосудистую токсичность, приводящую к развитию острых нарушений мозгового кровообращения или острого коронарного синдрома, стабильных форм ишемической болезни сердца.

Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с терапией онкологического заболевания, может проявиться развитием артериальной гипертензии (АГ) или дестабилизацией ее течения. Порогами для назначения антигипертензивной терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска является уровень АД $\geq 130/80$ мм рт.ст., для остальных больных – уровень АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. Порогом сохранения противоопухолевой терапии обозначен уровень АД $\geq 180/110$ мм рт.ст. Сердечно-сосудистая токсичность, связанная с терапией онкологического заболевания, может привести к развитию или прогрессированию нарушений ритма, прежде всего таких, как суправентрикулярные и желудочковые тахикардии, фибрилляция предсердий, брадикардии, удлинение интервала QTcF > 500 ms. [1].

Риск сердечной дисфункции, связанной с терапией онкологического заболевания, может варьировать в зависимости от типа и стадии опухолей, противоопухолевых препаратов, доз и сопутствующих заболеваний. Определенные комбинации терапии (медикаментозное лечение или лучевая терапия) могут оказывать синергическое токсическое действие на сердце, возможно, в зависимости от сроков проведения этих видов терапии (последовательных или сопутствующих) и предшествующих сопутствующих заболеваний [9].

Ключевым принципом стратегии эффективного лечения онкологического пациента является определение потенциального риска сердечно-сосудистой токсичности до проведения противоопухолевой терапии с последующей их стратификацией и проведением первичной профилактики в категориях пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска [8, 9].

В клинических рекомендациях 2022 г. приводится подробная характеристика основных 15 типов потенциально кардиотоксичных агентов, к ним относятся:

- Антрациклины

- Ингибиторы HER-2 рецепторов эпидермального фактора роста

- Ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов

- Ингибиторы Bcr-Abl тирозинкиназы

- Метаболиты 5-фторурацила

- Checkpoint ингибиторы (PD-1, PD-L1)

- Ингибиторы протеасом

- Ингибиторы гистондеацетилазы

- Ингибиторы тирозинкиназы Брутона

- Ингибиторы иммунных контрольных точек (ICI)

- Ингибиторы MEK

- Препараты платины

- Таксаны

- Алкилирующие агенты [10, 11, 12].

Базовая оценка риска развития кардиотоксичности перед проведением противоопухолевой терапии предполагает клиническую оценку анамнеза сердечно-сосудистой патологии, анамнеза противоопухолевого лечения, факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, данных клинического осмотра и оценки витальных функций. Кроме этого, необходимо проведение следующих дополнительных обследований: ЭКГ, Эхо КГ, BNP или NT proBNP, сTn, глюкоза плазмы натощак/HbA1c, функция почек/СКФ, липидный профиль [13]. Базовая стратификация риска кардиотоксичности предполагает в зависимости от планируемого противоопухолевого препарата совокупную оценку уровня риска (Табл. 1).

Совокупная оценка вышеперечисленных ведущих факторов риска кардиотоксичности позволяет выделить следующие категории риска пациентов:

- низкий риск – отсутствие факторов риска или один умеренный (M1) фактор риска

- умеренный риск – наличие нескольких умеренных факторов риска с общей суммой баллов риска 2-4 (M1 -1 балл, M2 -2 балла)

- высокий риск – наличие любого фактора высокого риска или нескольких умеренных с общей суммой баллов 5 и более; одновременное или последовательное проведение химиотерапии антрациклинами и трастузумабом

- очень высокий риск – наличие любого фактора очень высокого риска [1,14].

Пациенты низкого и умеренного риска подлежат наблюдению онколога, в случае появления клинических признаков кардиотоксичности рекомендуется данных пациентов направить на консультацию к кардиологу. Пациенты высокого и очень высокого риска изначально подлежат наблюдению кардиолога, смежным специалистам необходимо совместно соотнести риски и пользу планируемого противоопухолевого лечения, использовать кардиопротективные стратегии лечения. В лечении сердечно-сосудистого заболевания использовать действующие клинические протоколы [1,14].

Первичная профилактика кардиотоксичности требует до, во время и после противоопухолевого лечения контроля факторов риска сердечно-со-

Базовая стратификация риска кардиотоксичности

Базовые факторы риска кардиотоксичности	Антрациклины	HER-2-таргетная терапия	Ингибиторы VEGF	Ингибиторы Bcr-Abl	Терапия множественной миеломы	RAF и MEK ингибиторы
Возраст ≥ 80	B	B				M1
Возраст 65-79	M2	M2				M1
Возраст ≥ 75			B	B	B	M1
Возраст 65-74			M1	M2	M1	M1
Возраст ≥ 60				M1		
10 летний риск ССЗ $> 10\%$				B		
Артериальная гипертензия	M1	M1	B	M1	M2	M1
ХБП	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Протеинурия			M1			
Сахарный диабет	M1	M1	M1	M1	M1	M1
Гиперлипидемия			M1	M1	M1	
Семейный анамнез тромбофилии				M1	M1	
Сердечная недостаточность/кардиомиопатии	OB	OB	OB	B	OB	OB
Тяжелое поражение клапанов сердца	B	B				B
ОКС/ЧКВ/АКШ	B	B	OB			B
Стабильная стенокардия	B	B	OB			B
Заболевания артерий			OB	OB	OB	
Легочная гипертензия				B		
ФВ ЛЖ $< 50\%$	B	B	B	B	B	B
ФВ ЛЖ 50-54%	M2	M2	M2		M2	M2
Гипертрофия левого желудочка					M1	
Амилоидоз сердца					OB	
Исходное повышение сТn	M1	M2	M1		M2	M2
Исходное повышение натрийуретических пептидов	M1	M2	M1		B	M2

B – высокий риск, OB – очень высокий риск, M1- риск умеренный 1, M2 – риск умеренный 2

судистых заболеваний в соответствии с действующими клиническими рекомендациями (IA) [15]. У пациентов высокого и очень высокого риска, которым планируется терапия с использованием антрациклинов, рекомендуется использование дексразоксана (IIA). Дексразоксан, являясь циклическим аналогом ЭДТА, оказывает антидотное действие при использовании антрациклиновых антибиотиков, обеспечивая кардиопротекторный эффект [16]. Ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), бета-адреноблокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, рекомендованные при сердечной недостаточности, следует рассматривать для первичной профилактики пациентам высокого или очень высокого риска, получающим антрациклины и/или анти HER-терапию, а также у пациентов, получающих таргетную терапию, которая может индуцировать сердечную недостаточность (IIA). Статины следует рассматривать пациентам высокого и очень высокого риска для первичной профилактики кардиотоксичности (IIA) [17].

Подходы к ведению пациентов с индуцированной противоопухолевой терапией сердечной недостаточностью при развитии симптомной СН требуют прекращения или прерывания химиотерапии. При тяжелых проявлениях СН рекомендуется прекратить прием противоопухолевого препарата, ее индуцировавшего, при легких проявлениях СН или средней степени тяжести в большинстве случаев рекомендуется прервать лечение злокачественного новообразования и обсудить междисциплинарной командой возможность его возобновления и дальнейшей тактики использования (I) [1]. У всех этих пациентов, независимо от выраженности СН, сердечно-сосудистая стратегия предполагает назначение лечения СН с использованием классов препаратов, доказано улучшающих прогноз (I) [18].

При таких проявлениях бессимптомной СН, как повышение уровня сердечных тропонинов или отрицательная динамика показателя глобальной продольной деформации, также рекомендуется прервать противоопухолевую терапию с последующим обсуждением возможности ее возобновления или изменения онкологической стратегии (I). При увеличении уровня натрийретического пептида противоопухолевое лечение может быть продолжено при условии тщательного сердечно-сосудистого мониторинга (I). Всем пациентам с бессимптомными проявлениями СН также необходимо назначение терапии СН с использованием ИАПФ или БРА и бета-адреноблокаторов (IIA) [1].

У пациентов с исходно существующей артериальной гипертензией контроль АД предполагает, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, использование в качестве первого и второго шага комбинированной двух- и трехкомпонентной антигипертензивной терапии [19]. У пациентов с АГ, возникшей на фоне терапии

злокачественного новообразования, тактика контроля АД несколько отличается. У пациентов с АД > 160/100 мм рт.ст. рекомендуется использовать ИАПФ или БРА в комбинации с дигидропиридиновым блокатором кальциевых каналов (I). У пациентов с более низким уровнем АД в качестве первого шага рекомендуется ИАПФ или БРА, в качестве второго шага при недостаточном контроле АД – добавление дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов (I). У пациентов с резистентной АГ возможно добавление бета-адреноблокатора, спиронолактона или трансдермального нитрата и/или гидралазина (IIA). При проведении противоопухолевой терапии целевой уровень АД < 140/90 мм рт.ст. (I), при хорошей переносимости целевой уровень АД < 130/80 мм рт.ст. (IIb), у некоторых бессимптомных пациентов с метастатическим раком – 140-160/90-100 мм рт.ст. (IIb) [1, 20].

Особенностями лечения острого коронарного синдрома у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, является обсуждение вопроса возможности антиагрегантной терапии. Так, у пациентов с уровнем тромбоцитов менее 10 000/мкл не рекомендуется применение ацетилсалициловой кислоты (IIIС). Использование клопидогрела не рекомендовано, если количество тромбоцитов менее 30 000/мкл, а прасугрела и тикагрелора – менее 50 000/мкл (IIIС). Использование прасугрела или тикагрелора может быть рассмотрено у онкологических больных с низким геморрагическим риском и повышенным риском тромбообразования при проведении чрезкожного вмешательства по поводу острого коронарного синдрома (IIbС) [1, 21].

Онкологические пациенты, получающие противоопухолевое лечение, нуждаются в многолетнем наблюдении, клинко-инструментальном и периодическом лабораторном обследовании, кратность которого определяется выраженностью риска кардиотоксичности [1].

Литература

1. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC). Доступно: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehac244/6673995>
2. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P., et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: Cardio-oncology. *Mayo Clin Proc.* 2014;89:1287-1306.
3. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-249.
4. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016;37:2768-2801.
5. Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T., et al. Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation. *Eur Heart J.* 2019;40:1756-1763.
6. Lyon A.R., Dent S., Stanway S., et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1945-1960.
7. Battisti N.M.L., Andres M.S., Lee K.A., et al. Incidence of cardiotoxic-

- ity and validation of the Heart Failure Association–International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188:149-163.
8. Gilchrist S.C., Barac A., Ades P.A., et al. Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139:e997–e1012.
9. Armenian S.H., Hudson M.M., Mulder R.L., et al. Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol.* 2015;16:e123–e136.
10. Lyon A.R., Dent S., Stanway S., et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1945-1960.
11. Mincu R.I., Mahabadi A.A., Michel L., et al. Cardiovascular adverse events associated with BRAF and MEK inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019;2:e198890.
12. Glen C., Tan Y.Y., Waterston A., et al. Mechanistic and clinical overview cardiovascular toxicity of BRAF and MEK inhibitors: JACC: CardioOncology state-of-the-art review. *Cardio Oncol.* 2022;4:1-18.
13. Rossello X., Dorresteijn J.A.N., Janssen, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019;18:534-544
14. Caro-Codón J., López-Fernández T., Álvarez-Ortega C., et al. Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2022;29(6):859-868.
15. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227-3337.
16. Feijen E.A.M., Leisenring W.M., Stratton K.L., et al. Derivation of anthracycline and anthraquinone equivalence ratios to doxorubicin for late-onset cardiotoxicity. *JAMA Oncol.* 2019;5:864-871.
17. Li X., Li Y., Zhang T., et al. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020;151:104577.
18. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;00:1-128.
19. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018; 39, 3021-3104.
20. Hassen L. J., Lenihan D. J., Baliga R. R. Hypertension in the cardio-oncology clinic. *Heart Fail Clin.* 2019;15:487-495.
21. Ilescu C., Balanescu D. V., Donisan T., et al. Safety of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization in cancer patients with acute coronary syndrome and chronic thrombocytopenia. *Am J Cardiol.* 2018;122:1465-1470.

Резистентная к лечению хроническая сердечная недостаточность и аспекты её профилактики

В.В. Килесса, М.Г. Шкадова, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай

Treatment-resistant chronic heart failure and aspects of its prevention

V.V. Kilessa, M.G. Shkadova, E.A. Itskova, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, Yu.A. Lutai

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая болезнь почек, кардио- и ренопротекция.

Резюме

Резистентная к лечению хроническая сердечная недостаточность и аспекты её профилактики

В.В. Килесса, М.Г. Шкадова, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай

Конечные пункты хронической патологии сердечно-сосудистой системы сводятся к нарушениям сердечного ритма и проводимости и резистентной к лечению хронической сердечной недостаточности. На фоне развития мускатной печени и кардиального цирроза печени, бурой индурации лёгких и цианотической индурации селезенки, особое значение начинает приобретать патология почек, которая у больных с сердечной недостаточностью имеет достаточно грубые морфологические изменения, а именно: увеличение почек в объёме, с венозным застоем, спазмом артериол, повышением внутривисцерального давления, аноксии, увеличением проницаемости капилляров, отёком, набуханием и гомогенизацией сосудистых петлей клубочков, скоплением белковых гомогенных и зернистых масс в капсулах, кровоизлияниями и инфарктами мозгового вещества почек, атрофии паренхимы почек. Данные изменения могут формироваться на фоне хронической болезни почек, артериальной гипертензии, сахарного диабета, у лиц старше 70 лет, что усугубляет дисфункцию почек. Вопросы лечения хронической сердечной недостаточности и патологии почек тесно переплетаются между собой. Современный алгоритм лечения собственно сердечной недостаточности включает в себя применение инфузий кислорода, β -адреноблокаторов (при хроническом легочном сердце, обусловленном бронхообструктивным синдромом целесообразно использовать

Килесса Владимир Владимирович, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Шкадова Марина Геннадьевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Ицкова Елена Анатольевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Жукова Наталья Валериевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Костюкова Елена Андреевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

Лутай Юлия Александровна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Corpulmo@yandex.ru

ивабрадин), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или ингибитора сакубитрила и блокаторов рецепторов ангиотензина, ингибиторов натрия-глюкозного транспортера-2, стимулятора растворимой гуанилатциклазы – веригуата. Препаратами выбора являются антикоагулянты. Профилактика развития резистентной к лечению хронической сердечной недостаточности должна включать как ранние меры по лечению хронической сердечной недостаточности, а именно: при наличии факторов риска сердечно-сосудистой патологии, минимальных структурных изменений сердца, так и ренопротекции, с учетом этиологии хронической болезни почек.

Abstract

Treatment-resistant chronic heart failure and aspects of its prevention

V.V. Kilessa, M.G. Shkadova, E.A. Itskova, N.V. Zhukova, E.A. Kostyukova, Lutai Yu.A.

The endpoints of chronic pathology of the cardiovascular system are reduced to cardiac arrhythmias and conduction disorders and treatment-resistant chronic heart failure. Against the background of the development of nutmeg liver and cardiac cirrhosis of the liver, brown induration of the lungs and cyanotic induration of the spleen, the pathology of the kidneys begins to acquire particular importance, which in patients with heart failure has rather gross morphological changes, namely, an increase in the volume of the kidneys, with venous stasis, spasm of arterioles, increased intrarenal pressure, anoxia, increased capillary permeability, edema, swelling and homogenization of vascular loops of the glomeruli, accumulation of protein homogeneous and granular masses in capsules, hemorrhages and infarctions of the renal medulla, atrophy of the renal parenchyma. These changes can be formed against the background of sovereign chronic kidney disease, arterial hypertension, diabetes mellitus, in people over 70 years of age, which exacerbates kidney dysfunction. The issues of treatment of chronic heart failure and kidney pathology are closely intertwined. The modern algorithm for the treatment of heart failure proper includes the use of oxygen insufflations, β -blockers (for chronic cor pulmonale caused by broncho-obstructive syndrome, it is advisable to use ivabradine), mineralocorticoid receptor antagonists, angiotensin-converting enzyme inhibitors or sacubitril inhibitor and angiotensin receptor blockers, sodium inhibitors – glucose transporter-2, a stimulator of soluble guanylate cyclase – vericiguat. The drugs of choice are anticoagulants. Prevention of the development of treatment-resistant chronic heart failure should include both early measures for the treatment of chronic heart failure, namely, in the presence of risk factors for cardiovascular disease, minimal structural changes in the heart, and renoprotection, taking into account the etiology of chronic kidney disease.

Конечные пункты хронической патологии сердечно-сосудистой системы сводятся к нарушениям ритма и сердечной недостаточности (СН), которые носят взаимоотношающийся характер. В свою очередь, сердечная недостаточность завершается резистентной к лечению СН и исходами, включая внутричерепную венозную гипертензию, отек и набухание головного мозга. В основе развития резистентной сердечной недостаточности лежат не столько факт ХСН, невозможность с помощью лекарственных средств улучшить сократительную функцию сердца, сколь грубые и необратимые морфологические изменения почек.

Некоторое время тому назад, и на протяжении достаточно длительного периода, использовали термин «нарушение кровообращения» [1]. В его трактовании учитывались клинические симптомы сердечной недостаточности и морфологические проявления её: мускатная печень, кардиальный цирроз печени, бурая индурация легких и цианотическая индурация селезенки и почек. Данные морфологические изменения начинают развиваться достаточно рано, еще до появления очевидного отёчного синдрома – отёка нижних конечностей, асцита, гидроторакса, гидроперикарда, сердечной

астмы, анасарки [2]. На основании данных признаков собственно и основана стадийная классификация Стражеско Н.Д., Василенко В.Х. (1935) [1]. Классификация была ориентирована на доминанту того времени – больных врожденными и приобретенными пороками сердца, хроническим лёгочным сердцем, кардиомиопатиями. Акценты в ней были расставлены на собственно недостаточности сердца и дефектности периферического кровообращения, в свою очередь определяемой содружественной работой венозной и лимфатической систем и функцией органов-мишеней сердечной недостаточности. Сущность же развития застойных изменений в лёгких – недостаточности левых отделов сердца, тогда как иные «застойные локализации» – недостаточность правых отделов сердца. Современное трактование хронической сердечной недостаточности (ХСН), согласно Европейским рекомендациям (2021 г.) [3] основано на оценке функции левого желудочка с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), согласно которой выделяют ХСН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка $\geq 50\%$, с умеренно сниженной – 40-49%, и со значительно сниженной ФВ левого желудочка $< 40\%$.

Данный подход ориентирован, в первую очередь,

на оценку функции левых отделов сердца у больных ИБС, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью. При этом, напроочь проигнорирована ФВ правого желудочка, а структурным изменениям сердца не уделяется должного внимания; клинкоморфологические проявления исходов большого числа лёгочно-сердечной патологии, выпадают во все. Относительно универсальной выглядит классификация ХСН, предложенная Американской кардиологической ассоциацией и Американского колледжа кардиологов [4], согласно которой выделено четыре стадии ХСН. Стадия «А» определена как наличие лишь факторов риска развития патологии сердца; стадия «В» – наличие структурных изменений сердца; стадия «С» – наличие структурных изменений сердца и клинических симптомов ХСН; стадия «Д» – резистентная к лечению ХСН. Резистентность к лечению ХСН сводится к безрезультативности купирования отёчного синдрома. Проблема резистентности к лечению СН заключается не столько в том, что с помощью лекарственных средств не удалось «поднять» ФВ, сколько в том, что произошли грубые нарушения функции почек – снижение скорости клубочковой фильтрации, уменьшение экскреции воды.

Для современной систематизации патофизиологических взаимоотношений между патологией сердца и почек предложены два положения: кардиоренальный синдром (КРС) и кардиоренальный континуум [5]. Выделено пять типов КРС. КРС I типа характеризуется тем, что быстрая декомпенсация ХСН у 25-45% больных сопровождается быстрым снижением функции почек. КРС II типа – для него характерно наличие ХСН и хронической болезни почек (ХБП), что наблюдается у практически у каждого третьего больного ХСН. КРС III типа – развитие острого повреждения почек приводит к задержке воды и натрия, токсемии, нейрогуморальной активации, с последующей острой дисфункцией сердца. КРС IV типа – больные ХБП имеют высокий и очень высокий сердечно-сосудистые риски. КРС V типа – характеризуется тем, что артериальная гипертензия, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, системные инфекции способны вызвать одномоментное поражение сердца и почек.

Концепция кардиоренального континуума предложена Мухиным Н.А. и соавт. (2005 г.) для объяснения многообразия взаимосвязей сердечно-сосудистых заболеваний и патологии почек. Данное положение о КРС и кардиоренальном континууме, тем не менее, не умаляют необходимости детализации проблемы в каждом конкретном случае.

Что происходит с почками при «чистой» ХСН? Застойные почки увеличены в объеме, плотные, темно-красного цвета. На поверхности видны инъецированные звездчатые вены. Цианотическая индурация характеризуется сильным кровенаполнением, увеличением тонуса органа, главным образом, стромы и гладкой мускулатуры, что обуславливает спазм артериол, повышение внутрипочечного

давления, аноксию, увеличение проницаемости капилляров, отёк, особенно в области почечных сосочков, набухание и гомогенизацию сосудистых петель клубочков, скопление белковых гомогенных и зернистых масс в капсулах, скопление эритроцитов, кровоизлияния и инфаркты мозгового вещества почек, атрофию паренхимы, коллагенизацию аргирофильных волокон, склероз органа [6] (см. рис.1).

Изменения почек у лиц старше 70 лет без венозного полнокровия [7]. Вес почек уменьшается на 10-15%, утолщаются капсулы клубочков, происходит склероз пирамид с накоплением кислых мукополисахаридов, развиваются жирно-известковые инфаркты мозгового слоя, в коре – гиалиноз клубочков, со спадением нефронов, извитые канальцы расширены, эпителий их атрофирован. При выраженном артериосклерозе происходит склерозирование и гиалиноз части клубочков (гломерулосклероз), часть нефронов замещается соединительной тканью (артериосклеротический нефроцирроз).

Хроническая болезнь почек (ХБП). Код по МКБ – N 18. Коды N 18.1- 18.5 используют для стадий ХБП. ХБП определяется как структурная и (или) функциональная патология почек с продолжительностью заболевания от 3-х месяцев. Естественно, что ХБП включает в себя как нефрологическую, так и урологическую патологию, а также внепочечную патологию, при которой почки являются органом-мишенью, как то – сахарный диабет, эссенциальная гипертензия. Несомненно, что наслоение заболеваний и их осложнений будет ускорять прогрессию патологии почек. Является большой ошибкой говорить об ХБП лишь при скорости клубочковой фильтрации ≤ 60 мл/мин., ХБП 1 стадии характеризуется нормальной или повышенной СКФ, что наблюдается при дебюте сахарного диабета, эссенциальной артериальной гипертензии. Различные заболевания почек по-разному предопределяют снижение скорости клубочковой фильтрации. Так, при хроническом гломерулонефрите терминальная почечная недостаточность развивается в возрастном диапазоне 30-40 лет, при поликистозе почек, в среднем в 50 лет. При хроническом пиелонефрите и вовсе может не сформироваться терминальная почечная недостаточность.

Достаточно драматично складывается ситуация у больных сахарным диабетом. Так, при наличии микроальбуминурии, склероз почечных клубочков достигает 20-25%, а при наличии протеинурии – 50-70% [9]. Но, независимо от стадии ХБП, все пациенты нуждаются в ренопротекции, включающую в себя применение ингибитора АПФ, или ингибитора рецепторов АТ-II, ингибитора Ко-А-энзим редуктазы, при обязательном ограничении употребления поваренной соли не более 6 г в сутки. Все пациенты с ХБП, независимо от ее стадий, составляют важную группу сердечно-сосудистого риска.

Таким образом, на сегодняшний день есть все основания рассматривать ХСН как заболевание, приводящее к хронической болезни почек, дисфункция

которых существенно нарастает, как при суверенной патологии почек, так и сахарном диабете, артериальной гипертензии, изменений почек по мере старения, ожирении, дислипидемии, метаболическом синдроме.

Вопросы лечения ХСН и ХБП тесно переплетаются между собой. Современный алгоритм лечения собственно сердечной недостаточности включает в себя инсуффляции кислорода, применение β -адреноблокаторов (при хроническом легочном сердце, обусловленном бронхообструктивным синдромом целесообразно использовать ивабрадин), антагонистов минералокортикоидных рецепторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента или ингибиторов сакубитрила и блокаторов рецепторов ангиотензина, ингибиторов натрий-глюкозного транспортера-2, стимулятора растворимой гуанилатциклазы – верицигуат (Веркуво), обладающего сосудорасширяющими и противофиброзными свойствами [10]. Большой проблемой является то, что с помощью лекарственных средств «поднять» фракции выброса желудочков, как правило, не представляется возможным, задача состоит в том, чтобы удержать её от падения. Продолжает вызывать живой интерес проблема – прибегать ли к применению антикоагулянтов или использовать дезагреганты. Ацетилсалициловая кислота автоматически исключается, т.к. она способна вызывать нестероидную нефропатию. В рекомендациях [11] по лечению хронической патологии почек озвучены: дипиридамол, пентоксифиллин, тиклопидин, гепарин, низкомолекулярные гепарины, «новые» антикоагулянты. Препаратами выбора являются гепарины, «новые» антикоагулянты, влияющие на плазменные факторы свертывания крови, активность которых у больных ХСН повышена, кроме того именно антикоагулянты решают проблему тканевого микротромбоза [12]. Более того по мере прогрессирования ХСН прогрессивно уменьшается фибринолитическая активность в целом и урокиназная активность в частности, что предопределяет фибропластические процессы в почках. Однако, из этого контекста выпадают пациенты, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство, у которых препаратами выбора, согласно протокола остаются дезагреганты.

Существенную роль в формировании застойных явлений отводится лимфостазу, а застой лимфы в почках ведет к отёку и лимфогистиоцитарной инфильтрации, периваскулярному склерозу стромы органа, в свою очередь стимуляторами лимфообразования и лимфооттока являются (- и β -адреноблокаторы, комбинированный препарат представлен карведилолом [13, 14].

Следует считать, что профилактика развития резистентной к лечению ХСН должно включать как раннее адекватное лечение ХСН (в том числе с сохраненной фракцией выброса желудочков, с наличием факторов риска патологии сердечно-сосудистой системы, не говоря уже о минимальных струк-

турных изменениях сердца), так и ренопротекцию с учётом этиологии ХБП, уростаза и других патологических состояний.

Литература

1. Передерий В.Г., Ткач С.Н. Основы внутренней медицины. Т.2.- К. – 2009. – 976 с.
2. Патологическая анатомия: учебник / А.П. Струков, В. В. Серов. – 5-е изд., стер. – М.: Литтерра, 2010. – 880 с.: ил.
3. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599-3726.
4. Yaney C.W., Jessup M., Bozkud B. et al. 2017 ACC / AHA / HFSA focused update of the 2013 ACCF / FHA guideline for the management of heart failure: A report of the American College of Cardiology / American Heart Failure Society of America Clinical Practice Guideline J.Am. Coll. Cardiol., 2017;70(6). 776-803.
5. Нефрология. Национальное руководство. Под ред. акад. РАН Н.А.Мушкина. М. «ГЭОТАР-МЕДИА» – 2018-597 с.
6. Патологическая анатомия. Национальное руководство. Гл. ред. Пальцев М.А., Кактурский А.В., Зайратьянц О.В. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1264 с.
7. Руководство по геронтологии и гериатрии. В 4 томах. Том 1. Основы геронтологии. Общая гериатрия / Под ред. В. Н. Ярыгина, А. С. Мелентьева – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 720 с.
8. Шулутко Б.И. Патология почек. Л. «Медицина» – 1983-296 с.
9. Житова В.А. Данные капилляроскопии и показатели функции почек у детей с сахарным диабетом 1 типа / Тез. докл. «Дни науки КФУ» – Симферополь -2015 – С.31.
10. Крючкова О.Н., Пикова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Костюкова Е.А., Жукова Н.В. Европейский кардиологический конгресс 2021 г., результаты основных исследований, новые клинические рекомендации. // Крымский терапевтический журнал. 2021 – №3 – С.17-21.
11. Мельник А.А. Система гемостаза и ее регуляция при нарушении функциональной способности почек // Почка. 2016. №3 (17).
12. Морозов Ю.А., Чарная М.А., Писев А.М. Пероральные антикоагулянты и хроническая болезнь почек (обзор литературы) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 6, 2014. С. 92-95
13. Варягина Т.Н., Москалев Е.А. Изменение органных лимфатических узлов почки при хроническом венозном застое / Тезисы Научно-практической конференции «II Санкт-Петербургский лимфологический форум. Лимфология XXI века: новые подходы и актуальные исследования» 10-11 октября 2019 года г. Санкт-Петербург. С.12
14. Умбетов Т.Ж. Морфофункциональные преобразования в почках при нарушении лимфооттока // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии – 1989 – №6 – С.72-78
15. Патологическая анатомия: атлас: [учеб. пособие] / [Зайратьянц О. В. и др.]; 2010. – 472 с.: ил.

Диабет взрослых у молодых, MODY. Современное состояние проблемы.

Т.Н. Мудрицкая, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова

Adult diabetes in young adults, MODY. The current state of the problem.

T.N. Mudritskaya, E.A. Itskova, N.V. Zhukova

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: наследственные формы сахарного диабета, сахарный диабет зрелого возраста у молодых (MODY).

Резюме.

Диабет взрослых у молодых, MODY. Современное состояние проблемы.

Т.Н. Мудрицкая, Е.А. Ицкова, Н.В. Жукова

Сахарный диабет (СД) чрезвычайно распространенное и опасное своими осложнениями заболевание. Особую тревогу вызывает рост числа заболевших среди лиц молодого возраста. Проблема верификации диагноза в этой возрастной группе особенно актуальна, наряду с классическими формами СД 1-го (СД1) и СД 2-го (СД2) здесь встречаются и более редкие, наследственные формы диабета. Данный обзор посвящен редко диагностируемым, но имеющим значение для выбора адекватной терапевтической тактики моногенным формам СД, в частности MODY. MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) – генетически детерминированная форма СД с аутосомно-доминантным типом наследования. Этот подтип имеет признаки диабета взрослых, то есть СД2, но дебютирует достаточно рано в детском или подростковом возрасте и у молодых лиц, преимущественно до 25 лет. Распространенность MODY не столь редкая, как принято считать, 5-10% случаев среди всех типов СД. Однако несмотря на определенную осведомленность врачей терапевтических специальностей, заболевание, как правило, плохо диагностируется, вероятно из-за мягкой клинической картины, отличной от клиники классических форм СД. Часто пациентам ошибочно устанавливают диагноз диабета 1-го типа или 2-го типа и соответственно назначают неадекватную терапию, как правило, инсулинотерапию, что приводит к осложнениям. Решающим методом верификации диагноза является молекулярно-генетическое исследование с установлением мутаций в гене, ассоциируемом с определенным подтипом MODY. С повышением доступности молекулярно-генетических исследований частота выявления MODY постоянно увеличивается. К настоящему времени установлены мутации в 14 генах (HNF1 α , HNF4 α , GCK, HNF1 β , PDX1, HNF1 β , NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8, KCNJ11), соответственно и 14 подтипов MODY(1-14). В России в последнее десятилетие предпринимаются шаги по выявлению подтипов MODY, описаны наиболее часто встречаю-

Мудрицкая Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo @ yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Ицкова Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: itskova @ mail.ru 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

Жукова Наталья Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии, общей врачебной практики (семейной медицины) института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: E-mail: Corpulmo @ yandex.ru, 295051, бульвар Ленина 5/7, г. Симферополь

щиеся подтипы GCK-MODY и HNF1 α -MODY, единичные случаи NEUROD1-MODY, ABCC8-MODY, INS-MODY. Целью нашей работы было познакомить практических врачей с современным состоянием проблемы моногенных форм СД, ибо верификация диагноза MODY создает новые возможности для выбора правильной тактики лечения и прогнозирования осложнений.

Abstract.

Adult diabetes in young adults, MODY. The current state of the problem.

T.N. Mudritskaya, E.A. Itskova, N.V. Zhukova

Diabetes mellitus (DM) is an extremely common and dangerous disease due to its complications. Of particular concern is the increase in the number of cases among young people. The problem of verifying the diagnosis in this age group is especially relevant, along with the classical forms of type 1 diabetes (DM1) and type 2 diabetes (DM2), there are also rarer, hereditary forms of diabetes. This review is devoted to monogenic forms of DM, which are rarely diagnosed, but important for the choice of adequate therapeutic tactics, in particular MODY. MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) is a genetically determined form of DM with an autosomal dominant mode of inheritance. This subtype has features of adult diabetes, that is, type 2 diabetes, but it debuts quite early in childhood or adolescence and in young people, mainly under 25 years of age. The prevalence of MODY is not as rare as it is commonly believed, 5-10% of cases among all types of DM. However, despite a certain awareness of physicians in therapeutic specialties, the disease is usually poorly diagnosed, probably due to a mild clinical picture that differs from the clinic of classical forms of DM. Patients are often misdiagnosed with type 1 or type 2 diabetes and given inadequate therapy, usually insulin therapy, resulting in complications. The decisive method for verifying the diagnosis is a molecular genetic study with the identification of mutations in the gene associated with a certain subtype of MODY. With the increasing availability of molecular genetic studies, the frequency of MODY detection is constantly increasing. To date, mutations have been identified in 14 genes (HNF1 α , HNF4 α , GCK, HNF1 α , PDX1, HNF1 β , NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8, KCNJ11), respectively, and 14 MODY(1-14) subtypes. In Russia, in the last decade, steps have been taken to identify MODY subtypes, the most common subtypes of GCK-MODY and HNF1 α -MODY, isolated cases of NEUROD1-MODY, ABCC8-MODY, INS-MODY have been described. The purpose of our work was to acquaint practitioners with the current state of the problem of monogenic forms of DM, because the verification of the MODY diagnosis creates new opportunities for choosing the right treatment tactics and predicting complications.

Keywords: hereditary forms of diabetes mellitus, maturity-onset diabetes of the young (MODY).

Среди врачей терапевтической практики прочно укоренилось представление, что одним из решающих факторов диагностики сахарного диабета 1 типа (СД1) и 2 типа (СД2) является возраст дебюта заболевания. Если заболевание дебютирует в детстве или у молодых пациентов, то предполагается развитие СД1 типа, если заболевают лица среднего или пожилого возраста, то подразумевается СД2 типа. Однако встречаются клинические случаи заболевания у детей, подростков и молодых людей, у которых при наличии отдельных симптомов диабета, отсутствуют признаки, типичные для манифестации СД1, развитие кетоацидоза и кетонурии, антитела к глютаматдекарбоксилазе (GAD), островковым клеткам (ICA), фосфотирозинфосфатазе (IA-2). У этих же пациентов отсутствуют признаки ожирения и инсулинорезистентности, характерные для СД2. Таким пациентам, ошибочно устанавливая диагноз либо СД1, либо СД2 и назначают заведомо неадекватную и необоснованную терапию, как правило, инсулинотерапию с ее осложнениями [1,3,4]. Усугублению ситуации способствует прогрессивное нарастание среди детей и подростков распространенности избыточной массы тела и ожирения, создающие условия для развития классического

СД2 типа с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. В таких условиях трудно не совершить диагностическую ошибку. Между тем, необходимо обратить внимание на случаи, для которых не характерно ожирение и инсулинорезистентность, и не выявляются признаки абсолютной недостаточности инсулина (сохранение секреции С-пептида на уровне референсных показателей в течение нескольких лет от начала заболевания), но прослеживается семейный характер заболевания в нескольких поколениях часто с наследованием по аутосомно-доминантному типу. Такой вариант диабета получил название MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) – диабет взрослого типа у молодых. MODY – гетерогенное заболевание, в основе которого лежат мутации генов, приводящих к дисфункции β -клеток поджелудочной железы. Впервые термин «диабет зрелого типа у молодых» и аббревиатура MODY были введены Tattersall R.B. Fajans S.S. в 1975 г для обозначения подтипа диабета с относительно доброкачественным течением у молодых пациентов с отягощенной наследственностью [33]. Авторы обнаружили СД у 72 лиц в 5 поколениях одной семьи, родословная которой состояла из 360 членов. Позднее в этой семье установлена гетерогенная мутация

в гене HNF1 α Q268X. Истинную частоту MODY определить трудно, из-за мягкого клинического течения диагноз устанавливается только при случайном обследовании. Считается, что от 4% до 10% всех случаев СД имеют моногенное происхождение [6, 26]. В подавляющем большинстве случаев (80-90%) MODY остается не диагностированным и пациенты наблюдаются с диагнозом либо СД1 либо СД2, получая при этом неадекватно интенсифицированную терапию (чаще всего инсулинотерапию), в то время как большинству пациентов достаточно назначение рационального питания или некоторых пероральных сахароснижающих средств [1,4,19]. Верификация диагноза MODY имеет принципиальное значение для выбора тактики лечения. Ведущим методом диагностики MODY, так называемым, “золотым стандартом” признано определение мутаций генов при молекулярно-генетическом исследовании [36]. По мере расширения доступности молекулярно-генетических исследований, количество выявленных генных мутаций будет увеличиваться, к настоящему времени известно о мутациях в 14 генах (HNF1 α , HNF4 α , GCK, HNF1 α , PDX1, HNF1 β , NEUROD1, KLF11, CEL, PAX4, INS, BLK, ABCC8, KCNJ11), ответственных за развитие заболевания и определяющих подтипы MODY [36]. Вначале подтипу MODY присваивался порядковый номер по очередности открытия того или иного гена (MODY1, MODY2, MODY3 и т.д.). Учитывая, что термин MODY несколько устарел, некоторые авторы считают, что корректнее использовать моногенное название этих подтипов диабета [1]. Эксперты Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) в классификации СД, опубликованной в 2019 г., предложили для обозначения данных подтипов диабета указывать символ гена, установленный при молекулярно-генетическом исследовании [5]. Например, GCK-MODY означает, что наличие гетерозиготной мутации подтверждено в гене глюкокиназы при MODY2. В российских клинических рекомендациях СД используется классификация 1999 г., новая классификация СД еще продолжает активно обсуждаться и, поэтому сохранена прежняя терминология, хотя в научной литературе для обозначения подтипа MODY уже достаточно часто используется символ гена [5]. К настоящему времени всего установлено 14 подтипов MODY.

MODY1 или HNF4 α -MODY относится к редко встречающимся подтипам, частота по данным разных авторов от 1,7% до 4-10% от всех случаев MODY [27, 30, 31, 32]. У членов семей с установленным диагнозом MODY1 выявлена мутация в гене ядерного фактора транскрипции 4 α (hepatocytenuclear1 α – HNF4 α) в гепатоцитах и β -клетках поджелудочной железы. Этот ген локализуется на хромосоме 20 (20q13.12) и играет ключевую роль в развитии, дифференциации и функционировании β -клеток поджелудочной железы. В β -клетках ген HNF4 α необходим для метаболизма глюкозы, нормальной экспрессии и секреции инсулина. В клетках печени ген HNF4 α участвует в процессе печеночного глю-

конеогенеза. Точный механизм, с помощью которого ген HNF4 α оказывает влияние на секрецию инсулина остается неизвестным, но патологическая мутация его вызывает невозможность β -клеток увеличивать секрецию инсулина в ответ на гипергликемию и развитие MODY. В клинической картине преобладают симптомы, характерные для СД2 типа, но инсулинотерапия может улучшать качество жизни пациентов.

MODY2 или GCK-MODY наиболее часто встречающийся подтип, по данным разных авторов, частота его достигает 30-60% [21, 30, 31]. Развитие MODY2 обусловлено мутациями в гене GCK глюкокиназы (гексокиназы-4). Ген GCK расположен на 7p15.3-p15.1 хромосоме и экспрессируется в поджелудочной железе, печени, головном мозге и эндокринных клетках кишечника. Глюкокиназа (гексозо-6-фосфотрансфераза) – ключевой фермент, катализирующий гликолитический процесс и фосфорилирование глюкозы в глюкозо-6-фосфат в присутствии АТФ и ионов Mg. Глюкокиназа выполняет регулируемую роль в ответ на физиологические изменения концентрации глюкозы в крови, в частности способствует эффективному клиренсу глюкозы после еды. Гетерогенные мутации в гене GCK ведут к нарушению способности глюкокиназы фосфорилировать глюкозу и, как следствие, к увеличению той минимальной концентрации глюкозы, при которой стимулируется секреция инсулина. В отличие от других типов, MODY2 диабет протекает доброкачественно, без хронических осложнений, компенсируется одной диетой и не нуждается в инсулинотерапии [7, 22, 29].

MODY3 или HNF1 α -MODY также считается одним из самых распространенным подтипов MODY, по данным разных авторов встречается в 30-50% случаев [30, 31]. Для MODY3 характерны мутации в гене ядерного фактора гепатоцитов HNF1 α . Ген HNF1 α расположен на q плече 12 хромосомы и экспрессируется в печени, почках и поджелудочной железе. В зрелых β -клетках поджелудочной железы ген HNF α участвует в метаболизме и транспорте глюкозы (регуляция пируваткиназы и переносчика глюкозы GLUT2) и гена экспрессии инсулина. Клинические симптомы HNF1 α -MODY весьма вариабельны. В детском и подростковом возрасте лица с мутацией гена HNF1 α часто не имеют никаких признаков нарушений гликемии и единственным проявлением заболевания может быть глюкозурия, связанная с низким почечным порогом для глюкозы у пациентов с MODY3. У других пациентов наблюдается клиническая картина СД2, хотя доказанные признаки инсулинорезистентности отсутствуют и у этих пациентов особенно эффективна терапия производными сульфаниламочевина. Однако необходимо ограничиваться небольшими дозами, ибо считается, что носительство мутации в гене HNF1 α приводит к чрезмерному повышению чувствительности к гипогликемическому действию производных сульфаниламочевина [25]. Тем не менее, большинство

пациентов с MODY3 характеризуется тяжелым клиническим течением и около 50% этих пациентов нуждается в инсулинотерапии.

MODY4 или PDX1-MODY – очень редкий подтип, в генезе которого лежит гетерогенная мутация в гене PDX1 (pancreatic and homeobox1). PDX1 играет роль в экспрессии множества генов. В поджелудочной железе PDX1 кодирует белок IPF-1 (insulin promoter factor1), отвечающий за ее эмбриональное развитие и глюкозозависимую регуляцию экспрессии гена инсулина. Дефект в гене PDX1 (делеция FS123TER) в гомозиготном варианте может привести к агенезии поджелудочной железы и развитию инсулинзависимого СД. Гетерозиготное носительство этой мутации сопровождается возникновением легкой формы MODY4. Часто сочетается с ожирением. Пациенты с ожирением не должны исключаться из молекулярно-генетического обследования [23]. Характерной особенностью этого подтипа является более позднее начало заболевания, в среднем в 35 лет.

MODY5 или HNF1 β -MODY – диабетический синдром, обусловленный мутацией гена HNF-1 β с аутосомно-доминантным характером наследования. Ген HNF-1 β кодирует гомеодоменсодержащий транскрипционный фактор, ответственный за развитие почек, поджелудочной железы, печени и половых путей [17]. Мутации в гене HNF-1 β вызывают комбинацию почечных (кисты, аномалии лоханки, единственная почка) и внепочечных проявлений. К внепочечным относятся СД (MODY5), внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, разнообразные аномалии половых путей у женщин и бесплодие у мужчин [1].

MODY6 или NEUROD1-MODY выявляют гетерогенные мутации в гене NEUROD1, расположенном на длинном плече хромосомы 2 (2q32), который экспрессируется в зрелых β -клетках поджелудочной железы и нейронах центральной и периферической нервной системы. Ген NEUROD1 кодирует фактор нейрогенной дифференцировки 1 и играет определяющую роль в нормальной дифференцировке β -клеток и регуляции транскрипции гена инсулина. Две мутации гена NEUROD1 связаны с развитием MODY6. У носителей мутации ARG111LEU наблюдалось относительно легкое течение СД, другая мутация 206+С, ассоциировалась с более тяжелым течением и лечение, соответственно, получали разное, либо только диетотерапию, либо инсулинотерапию. Диагноз СД, в отличие от других подтипов MODY, устанавливали достаточно поздно, в среднем в 33 года [1,11].

Названные выше подтипы MODY 1-6 наиболее хорошо изучены и достаточно часто выявляются в мире и в странах Европы. В России распространенность MODY неизвестна. Первое описание выявленных случаев MODY было опубликовано в 2009 году, подтип MODY2 установлен в 5 семьях пациентов с СД и 9 случаев MODY3 в 3 семьях [3]. Позднее представлены данные крупных исследований в россий-

ской популяции подтипов GSK-MODY2 и HNF1 α -MODY3 у детей [9] и пациентов до 18 лет с подтипом GSK-MODY2 [9]. Гиоева О.А. с соавт. опубликовали данные первого случая MODY6 выявленного в российской популяции [2]. Особенностью описанного случая было обнаружение мутации гена NEUROD1 у 17-летней девочки с ожирением и подтвержденной инсулинорезистентностью, авторы предполагают, что ожирение и инсулинорезистентность могут способствовать развитию СД у лиц с мутацией в гене NEUROD1 [2].

Бурное развитие молекулярной генетики в последние годы привело к открытию новых генов-кандидатов моногенных заболеваний и к описанию новых, хотя и редких подтипов KLF11(MODY7), CEL (MODY8), PAX4 (MODY9), INS (MODY10), BLK (MODY11), ABCC8 (MODY12), KCNJ11 (MODY13), APPL1(MODY14), составляющих в целом всего 6% от всех MODY [24, 35, 28, 12, 14, 13, 28]. В отечественной литературе к настоящему времени описаны единичные случаи этих подтипов MODY. Овсянникова А.К. с соавторами приводит наблюдение одного клинического случая ABCC8-MODY (MODY 12), связанного с мутацией в гене рецептора к сульфаниламочевине 1 (ABCC8) [8]. Особенностью этого случая было относительно позднее начало заболевания, в возрасте 28 лет, высокие показатели гликемии в дебюте при отсутствии кетоацидоза, развитие микрососудистых нарушений (ретино-, нефро- и нейропатии) при относительно небольшой длительности заболевания, быстрое прогрессирование ретинопатии до препролиферативной стадии, потребовавшей радикальной терапии (панретинальной лазерокоагуляции сетчатки). Другой особенностью этого случая было сочетание диабета с признаками дислипидемии и раннего атеросклероза. При молекулярно-генетическом исследовании, кроме мутации в гене ABCC8, ассоциирующей с MODY12, были обнаружены мутации в гене SCARB1 (scavenger receptor class B member 1), играющего важную роль в метаболизме липопротеинов, а именно в транспорте эфиров холестерина. Мутация в гене SCARB1 могла быть причиной развития дислипидемии у данного пациента и обуславливала более тяжелое течение диабета и раннее возникновение осложнений. Подобные мутации в генах ABCC8 и SCARB1 обнаружены и у его матери. Целевых показателей гликемии у обоих удалось достичь при терапии гликлазидом MB в сочетании ингибитором натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (SGLT2). Является ли такое течение ABCC8-MODY типичным, остается не ясным. Описаны единичные случаи наблюдения в других странах ABCC8-MODY (MODY 12), некоторые авторы высказывают предположение, что мутации в гене ABCC8 могут с возрастом повышать риск онкозаболеваний поджелудочной железы [16]. Другие авторы, напротив, утверждают, что данный вариант ABCC8-MODY протекает с “мягкой” гипергликемией, не требующей медикаментозного лечения и, тем более, для него не характерны клинические проявле-

ния со стороны других органов [20, 15]. Тихонович Ю.В. и соавт. впервые в России в группе пациентов в возрасте от 1 нед. до 18 лет с СД идентифицировали мутации гена инсулина INS, в том числе и выявили 2 случая с фенотипом MODY10, обусловленного гетерогенными мутациями в интроне гена INS (0,3% от 650 обследованных пациентов с MODY) [10].

Диагностика MODY остается сложной, так как проявления этих форм диабета часто маскируются клиникой либо СД1, либо СД2. Знание особенностей клинической картины подтипов MODY позволяет определить пациентов с высоким риском мутаций в генах, ассоциирующихся с заболеванием и направить на молекулярно-генетическое обследование.

Основные клинические черты MODY [19]. Мягкая манифестация заболевания с умеренной гипергликемией натощак до 6,5-6,8 ммоль/л, иногда даже ее отсутствием, но с постпрандиальной гипергликемией до 9,5-12,5 ммоль/л. Часто признаки диабета находят при случайном обследовании, поводом к которому может быть глюкозурия [6]. Дебютирует заболевание в молодом возрасте, чаще до 25 лет. Течение в большинстве случаев непрогрессирующее. Еще одна характерная черта – отсутствие выраженного ожирения и доказанных признаков инсулинорезистентности, хотя в российской популяции ожирение и инсулинорезистентность достаточно часто сочетается с MODY и необходимо это принимать во внимание [4, 6]. При MODY не выявляют специфических аутоантител к GAD, ICA, IA-2, основных аутоиммунных маркеров СД1, а также длительное время сохраняется секреция С-пептида, потребность в инсулине низкая, часто отмечается эффективность производных сульфаниламочевина, ингибиторов дипептидилпептидазы 4 и ингибиторов SGLUT2. Обязательным признаком MODY является отягощенная наследственность по СД с ауто-сомно-доминантным типом наследования.

Молекулярно-генетическое тестирование расширяет возможности диагностики MODY, но остается еще малодоступным для многих клиник [36].

Понимание гетерогенности СД, расширение знаний и представлений о молекулярных механизмах MODY является необходимым компонентом для выбора патогенетически обоснованной и успешной тактики лечения.

Литература

- Воевода М.П., Иванова А.А., Шахтинеидер Е.В. и др. Молекулярная генетика MODY. Тер. Архив. 2016;4:124.
- Гусева О.А., Колодкина А.А., Васильев Е.В. и др. Наследственный вариант сахарного диабета, обусловленного дефектом гена NEUROD1 (MODY6): первое описание в России. Проблемы эндокринологии 2016;3:16-20.
- Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Зубкова Н.А. и др. "MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России". Проблемы эндокринологии. 2009;55:3-8.
- Конonenko И.В., Глибка А.А., Зубкова Н.А. и др. Трудности диагностики сахарного диабета типа MODY у взрослых. Сахарный диабет. 2019;22(4):384-391
- Конonenko И.В., Смирнова О.М., Майоров А.Ю., Шестакова М.В. Классификация сахарного диабета. Всемирная Организация Здраво-
- охранения. 2019 г. Что нового? Сахарный диабет. 2020;23(4):329-339
- Кураева Т.А., Сечко Е.А., Зильберман Л.П. и др. Молекулярно-генетические и клинические варианты MODY2 и MODY3 у детей в России. Проблемы эндокринологии. 2015; 5:14-25.
- Овсянникова А.К., Шахтинеидер Е.В., Пиванович А.Е., Воевода М.П., Рымар О.А. Течение сахарного диабета взрослого типа у молодых лиц старше 18 лет, обусловленного мутацией гена глюкокиназы (GCK-MODY): данные проспективного наблюдения // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 133-140.
- Овсянникова А.К., Рымар О.А., Шахтинеидер Е.В., Климонтов В.В., Королева Е.А., Воевода М.П. Сахарный диабет, связанный с мутацией гена ABCC8 (MODY 12): особенности клинического течения и терапии. Сахарный диабет. 2019;22(1): 88-94.
- Сечко Е.А., Кураева Т.А., Зильберман Л.П., Лантев Д.Н., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Неиммунный сахарный диабет у детей, обусловленный гетерозиготными мутациями в гене глюкокиназы (GCK-MODY): анализ данных 144 пациентов. Сахарный диабет. 2022; 25(2): 145-154.
- Тихонович Ю.В., Петрайкина Е.Е., Тимофеев А.В. и др. Молекулярно-генетические и клинико-лабораторные характеристики моногенного сахарного диабета, обусловленного мутациями гена INS. Сахарный диабет. 2021;24(5): 414-421
- Abreu G.D.M., Tarantino R.M., Cabello P.H., et al. The first case of NEUROD1 MODY reported in Latin America. Mol Genet Genomic Med. 2019;7:e989.
- Borowiec M, Liew CW, Thompson R et al. Mutations At the BLK Locus Linked to Maturity Onset Diabetes of the Young and b-Cell Dysfunction. Proc Natl Acad Sci 2009; 106:14460-5.
- Bonnefond A, Philippe J, Durand E et al. Whole-Exome Sequencing and High Throughput Genotyping Identified KCNJ11 as the Thirteenth MODY Gene. PLoS One 2012; 7.
- Bowman P, Flanagan S, Edghill E et al. Heterozygous ABCC8 Mutations are a Cause of MODY. Diabetologia 2012; 55:123-7.
- Gonsorikova L, Vaxillaire M, Pribova S, et al. Familial mild hyperglycemia associated with a novel ABCC8-V841 mutation within three generations. Pediatr Diabetes. 2011;12(3 Pt 2):266-269
- Carreira N R, Gonçalves C, Wabnon A, et al. Late Diagnosis of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) 12 With Catastrophic Consequences. Cureus 2021;13(2): e13145
- Chauveau D, Faguer S, Bandin F. HNF1B-related disease: paradigm of a developmental gene and unexpected recognition of a new renal disease. Nephrol Ther. 2013;9(6):393-397.
- Classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 2019. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>
- Hattersley A. T., Greeley S.A.W., Polak M et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. Pediatric Diabetes October 2018; 19 (Suppl. 27): 47-63.
- Heller S, Melzer M.K, Azgitei N et al. Human Pluripotent Stem Cells Go Diabetic: A Glimpse on Monogenic Variants. Front. Endocrinol. 2021;12:648284.
- Kant R, Davis A, Verma V. Maturity-Onset Diabetes of the Young: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician. 2022;105(2):162-167
- Li J, Shu M, Wang X, Deng A et al. Precision Therapy for a Chinese Family With Maturity-Onset Diabetes of the Young. Front. Endocrinol. 2021;12:70034
- Mingun Deng, Xingna Xiao, Liyan Zhou and Tong Wang. First Case Report of Maturity-Onset Diabetes of the Young Type 4 Pedigree in a Chinese Family. Front Endocrinol. 2019;10:406.
- Neve B, Fernandez-Zapico ME, Ashkenazi-Katalan V et al. Role of Transcription Factor KLF11 and its Diabetes-Associated Gene Variants in Pancreatic Beta Cell Function. Proc Natl Acad Sci 2005; 102:4807-12.
- Pearson E.R., Liddell W.G., Shepherd M. et al. Sensitivity to sulphonylureas in patients with hepatocyte nuclear factor 1 alpha gene mutations: evidence for pharmacogenetics in diabetes. Diabetic Med. 2000;17:543-545.
- Piboker C, Gilliam MK, Ellard S, et al. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: Results from the SEARCH for Diabetes in Youth. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(10):4055-4062.
- Plengvidhya N, Kooptiwut S, Songtanee N et al. PAX4 Mutations in Thai With Maturity Onset Diabetes of the Young. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:2821-6.
- Prudente S, Jungtrakoon P, Marucci A et al. Loss-of-Function Mutations in APPL1 in Familial Diabetes Mellitus. Am J Hum Genet 2015; 97:177-85.
- Pribova S, Dusatková P, Sumnik Z, et al. Glucokinase diabetes in 103 families from a country-based study in the Czech Republic: geographically restricted distribution of two prevalent GCK mutations. Pediatr Diabetes. 2010;11(8):529-535.

30. Shields B, Hicks S, Shepherd M et al. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): How Many Cases are We Missing? *Diabetologia* 2010; 53:2504-8.
31. Søvik O, Irgens HU, Molnes J, Sagena JV et al. Monogenic diabetes mellitus in Norway. *Norsk Epidemiol* 2013; 23.
32. Stern E, Striban C, Potierysky O, et al. Four novel mutations, including the first gross deletion in TCF1, identified in HNF-4alpha, GCK and TCF1 in patients with MODY in Israel. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20(8):909-921.
33. Stoffers D.A., Ferrer J, Clarke W.L., Habener JF. Early-onset type-II diabetes mellitus (MODY4) linked to IPF1. *Nat Genet.* 1997;17:138-9.
34. Tattersall R.B., Fajans S.S. A difference between the inheritance of classical juvenile-onset and maturity-onset type diabetes of young people. *Diabetes.* 1975;24(1):44-53.
35. Torsvik J, Johansson S, Johansen A, Ek J et al. Mutations in the VNTR of the Carboxyl-Ester Lipase Gene (CEL) are a Rare Cause of Monogenic Diabetes. *Hum Genet* 2010;127:55.
36. Yahaya, T. O., Ufuoma, S. B. Genetics and Pathophysiology of Maturity-onset Diabetes of the Young (MODY): A Review of Current Trends. *Oman Medical Journal.* 2020;35(3),126.

Морфологические изменения слизистой оболочки рта при воспалительных заболеваниях кишечника

И.Г. Романенко, А.С. Халилова, М.А. Кривенцов, О.Ю. Полещук

Morphological changes of oral mucosa associated with inflammatory bowel disease

I.G. Romanenko, A.S. Khalilova, M.A. Kriventsov, O.Yu. Poleshchuk

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»

Ключевые слова: слизистая оболочка рта, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, морфология.

Резюме

Морфологические изменения слизистой оболочки рта при воспалительных заболеваниях кишечника

И.Г. Романенко, А.С. Халилова, М.А. Кривенцов, О.Ю. Полещук

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это группа хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), к ним относят два самых распространённых и инвалидизирующих заболевания прогрессирующего характера – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). Морфология микроскопических изменений слизистой оболочки рта при сопутствующих ВЗК изучалась многими исследователями с помощью различных методов: микроскопии, морфометрии и т. д., при этом ими в основном были обнаружены достоверные отличия морфометрических параметров сосудов микроциркуляторного русла, а также различия в степени гидратации экстрацеллюлярного пространства тканей больных БК. В то же время макроскопические изменения слизистой оболочки рта многообразны и вариабельны, что часто затрудняет дифференциальную диагностику поражений слизистой рта при сопутствующем ВЗК.

Для стоматологов важно быть осведомлёнными в отношении этой группы заболеваний, поскольку у пациентов с ВЗК могут наблюдаться внекишечные проявления основного заболевания и в полости рта, причем они могут предшествовать появлению признаков поражения кишечника на месяцы или даже годы. Кроме того, терапия, используемая для лечения такого рода заболеваний, также может повлиять на предоставление рутинной стоматологической помощи.

Романенко Инесса Геннадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой стоматологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: romanenko-inessa@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Халилова Арзы Сервер кызы – студентка 4-го курса стоматологического факультета Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: arzykhalilovaa@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Кривенцов Максим Андреевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патологической анатомии с секционным курсом Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: maksimkgmt@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Полещук Ольга Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики стоматологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Контактная информация: mail: pol.o.u@inbox.ru, 295006, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Ключевые слова: слизистая оболочка рта, воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, морфология.

Abstract

Morphological changes of oral mucosa associated with inflammatory bowel disease

I.G. Romanenko, A.S. Khalilova, M.A. Kriventsov, O.Yu. Poleshchuk

Inflammatory bowel diseases (IBD) are a group of chronic recurrent inflammatory diseases of the gastrointestinal (GI) tract that includes the two most common and disabling progressive diseases, Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). The morphology of microscopic changes in the oral mucosa associated with IBD has been studied by many researchers using different methods: microscopy, morphometry, etc. They have been found significant differences in the morphometric parameters of microcirculatory blood vessels and differences in the degree of hydration of the extracellular tissue space in CD patients. At the same time, macroscopic changes in oral mucosa are diverse and variable, which often complicates the differential diagnosis of oral mucosal lesions with comorbid IBD.

It is important for dentists to be aware of this group of diseases because patients with IBD may have extraintestinal manifestations of the underlying disease in the mouth as well, and these may precede the appearance of signs of intestinal lesions by months or even years. In addition, the therapy used to treat this type of disease may also affect the provision of routine dental care.

Key words: oral mucosa, inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, morphology.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) – это группа хронических рецидивирующих воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), поражающих преимущественно трудоспособное население в возрасте 20-40 лет, причём мужчины и женщины страдают ВЗК в равной степени, от 30 до 50% случаев заболеваний выявляются у детей. Этиология ВЗК до конца не изучена, но общепризнана мультифакториальная природа патологии, а факторы риска включают в себя экологическую обстановку, иммунные и генетические факторы, наличие энтеральных инфекций и т. д. [1-5]. Распространённость ВЗК в мире составляет 396 случаев на 100 тыс. человек в год [1].

К ВЗК относят два самых распространённых и инвалидизирующих заболевания прогрессирующего характера – болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК). В мировой структуре заболеваний органов ЖКТ они занимают лидирующие позиции по тяжести течения, частоте возникновения осложнений и летальности [1]. Кроме того, и БК и ЯК зачастую протекают с внекишечными проявлениями – поражениями на фоне ВЗК других органов и тканей: кожи и слизистых оболочек (СО), суставов и костей, внутренних органов [6].

Для стоматологов важно быть осведомлёнными в отношении этой группы заболеваний, поскольку у пациентов с ВЗК могут наблюдаться внекишечные проявления основного заболевания и в полости рта, причем они могут предшествовать появлению признаков поражения кишечника на месяцы или даже годы. Кроме того, терапия, используемая для лечения такого рода заболеваний, также может повлиять на предоставление рутинной стоматологической помощи [7, 8].

По данным литературы, до 35% пациен-

тов с ВЗК имеют внекишечные проявления [9]. Распространённость оральных проявлений при ВЗК варьирует от 5% до 50%; такой широкий диапазон, вероятно, обусловлен включением во многие отчёты сообщений о неспецифических изменениях полости рта, проявление которых просто совпадает с основным заболеванием (ВЗК). Поражения полости рта при ВЗК чаще встречаются у мужчин и детей [10, 11], причём чаще такого рода внекишечные проявления наблюдаются у пациентов с болезнью Крона. Распространённость поражений полости рта при БК составляет от 20% до 50% [8], а при язвенном колите встречаются только у 8% пациентов [12], однако эти показатели вариabельны. Поражения более распространены у пациентов с активной фазой заболевания, однако статистически значимо с активностью заболевания коррелирует лишь один тип поражений слизистой оболочки рта (СО) – афтозный стоматит [10, 13].

Поражения СО могут локализоваться в любой части полости рта, а их спектр, описанный в литературе, широк. Некоторые из этих поражений связаны непосредственно с ВЗК, в то время как другие поражения возникают вторично: из-за дефицита питательных веществ, вызванного мальабсорбцией, как побочная реакция на лекарственные препараты, при инфекционных заболеваниях и т.д.

Большинство авторов классифицируют проявления ВЗК в полости рта на две группы – специфические и неспецифические поражения [2, 7, 14]. Katsanos K. H. (2015) разделил поражения полости рта у пациентов с ВЗК на три категории [12]:

1 – высокоспецифичные, патогномоничные образования, почти всегда возникающие в связи с ВЗК с характерными морфологическими и гистологическими изменениями;

2 – образования, являющиеся весьма вероятными признаком наличия ВЗК (особенно при подозрении на БК);

3 – неспецифические поражения, которые могут возникать не только при ВЗК; такие поражения встречаются чаще всего.

Общие изменения микроскопической картины СОР при ВЗК.

Морфологию изменений слизистой оболочки полости рта (СОПР) при сопутствующих ВЗК изучали с помощью различных методов: микроскопии, морфометрии и т. д. По данным исследований Цимбалистова А.В и соавт. (2013) у больных ЯК и БК при обследовании СОПР часто выявляется гиперемия слизистой рта, которая в большинстве случаев сопровождается выраженной отечностью. С помощью контактной компьютерной биомикроскопии СОР исследователи также обнаружили достоверные отличия морфометрических параметров сосудов микроциркуляторного русла (МЦР) между пациентами с ВЗК и группой контроля: диаметры артериолярной и веноулярной частей капилляра при ВЗК превышали диаметры этих же сосудов в группе контроля (причем в группе пациентов БК различия были более значительны, чем в группе больных ЯК). Также авторы обнаружили различия в степени гидратации экстрацеллюлярного пространства тканей больных БК (определяется выраженный отек вследствие увеличенной проницаемости гистогематического барьера) по сравнению с группой контроля при помощи метода биоимпедансной спектроскопии [15].

Тытук С.Ю. и соавт. (2019) проводили качественный анализ данных, полученных методом контактной компьютерной биомикроскопии, с целью изучения изменений сосудов МЦР СОР больных ВЗК. Авторы отметили следующие морфологические изменения: в поверхностном слое СОР в щёчной области обнаруживались признаки вазопареа – расширенные капилляры с замедленным кровотоком (в некоторых участках вплоть до стаза), имеющим маятникообразный характер, отёк тканей; в глуболежащих слоях СО определялись расширенные вены и признаки венозной гиперемии, что даёт ясное понятие об изменении тонуса этих сосудов. В некоторых венах наблюдались зернистый кровоток и маргинация лейкоцитов, указывающие на начальные стадии развития воспаления и лейкоцитарную инфильтрацию, а также, вместе с сопровождающей замедление кровотока агрегацией эритроцитов, являются признаками изменения реологических свойств крови. При этом обнаружено, что изменения в сосудах МЦР склонны к генерализации: деформации сосудистых стенок, повышенная извитость микрососудов и дупликация капиллярных петель СО являются морфологическими проявлениями атрофических процессов, протекающих на

фоне воспалительного процесса в тканях СОР.

У больных ЯК в сосудах МЦР отмечены аналогичные нарушения, однако частота и степень их выраженности меньше. Таким образом, полученные авторами данные свидетельствуют об ангиопатии сосудов СОР у больных, имеющих ВЗК, что раскрывает патогенетические механизмы, лежащие в основе высокой частоты встречаемости некоторых стоматологических патологий у больных ВЗК (в данном исследовании – катарального стоматита). В свою очередь, при БК патоморфология СОР характеризуется появлением периваскулярного инфильтрата, включающем в себя лимфоцитомоноцитарные скопления, и наличием эпителиоидных фолликулов (гранулём) с гигантскими клетками Лангханса на уровне собственной пластинки СО и подслизистого слоя [16].

При оценке авторами микроструктурных изменений СОР с помощью метода кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (ОКТ) на ОКТ-изображениях у больных БК, при сравнении с контрольной группой и группой пациентов с колитом, обнаружена повышенная интенсивность сигнала от фиброзированного коллагена собственной пластинки СО, свидетельствующая об избыточном накоплении коллагена в соединительнотканной стро-

ме [17].
Следует отметить, что при БК макроскопические и микроскопические проявления поражений полости рта часто напоминают поражения СО остальных частей желудочно-кишечного тракта, в то время как у пациентов с ЯК поражения полости рта менее похожи по морфологии с поражениями слизистой толстой кишки [11]. При этом клинические различия между проявлениями болезни Крона и язвенного колита в полости рта могут быть трудноразличимы из-за некоторых совпадающих при обеих нозологиях клинических признаков (особенно, если они не высокоспецифичны для того или иного заболевания) [7].

Изменения СОПР при болезни Крона

Распространенность проявлений БК в полости рта варьирует от 0,5 до 80,0%, а проявления в полости рта могут предшествовать началу кишечного заболевания у 60% пациентов [7]. Клинические проявления БК в полости рта включают специфические и неспецифические изменения. Специфическими и патогномичными для БК считаются такие изменения, как высокоспецифичный конкретно для болезни Крона орофациальный гранулематоз, гранулематозный хейлит Мишера, синдром Мелькерссона-Розенталя, локальное гиперпластическое поражение слизистой оболочки полости рта – рельеф СОР приобретает вид «булыжной мостовой», как и СО кишки при болезни Крона, слизистые «метки» и линейные продольные изъязвления (подобный характер язвенных поражений СО кишки наблюдается при болезни Крона) [2, 7, 8, 12, 18].

К неспецифическим изменениям относят афтозный стоматит (рецидивирующий афтозный стоматит (РАС); афтозные язвы), ангулярный хейлит, лихеноидную реакцию в полости рта на медикаментозную терапию ВЗК, глоссит, гиперплазия десен (с развитием мукогингивита) и вегетирующий пиостоматит (чаще встречающийся при язвенном колите, поэтому будет подробно описан ниже) [2, 7, 11, 12, 19, 20].

Орофациальный гранулематоз (ОФГ) патогномичен для БК и характеризуется хроническим отеком губ, щек, десен или СОР с появлением характерных неказеозных гранул при гистологическом исследовании. Губы – наиболее частое место поражения; при пальпации обычно безболезненные. Орофациальный гранулематоз включает в себя хейлит Мишера (гранулематозный хейлит) и синдром Мелькерссона-Розенталя. Оба заболевания имеют хроническое течение, при биопсии участков СОР, вовлеченных в такого рода гранулематозное поражение, выявляются неказеозные гранулемы. Эти заболевания макроскопически проявляются в полости рта отеком и индурацией СО; синдром Мелькерссона-Розенталя характеризуется специфической триадой, включающей хронический или периодический рецидивирующий отек лица и губ (синдром Мелькерссона-Розенталя-Мишера), паралич лицевого нерва и складчатый язык. Поражение верхней губы часто приводит к хоботоподобной деформации, называемой «губы тапира». Гранулематозный хейлит (или хейлит Мишера) – это моносимптомное заболевание, рассматриваемое как подострое поражение области рта при БК. Изменения ограничиваются губами, в основном это очаговое гранулематозное воспаление нижней губы, при котором наблюдается хроническая воспалительная инфильтрация с образованием эпителиоидноклеточных гранул с гигантскими клетками Пирогова-Лангханса; макроскопически: постоянный отек и бугристая припухлость губ. Однако гранулематозным хейлитом могут проявляться и другие заболевания: аллергии различного генеза, саркоидоз, рецидивирующий простой герпес, туберкулез, грибковые инфекции, рожа, рак и др. [6, 8, 11, 21]. ОФГ чаще встречается у детей, хотя может поражать все возрастные группы [11, 22].

Булыжная мостовая, «метки» на слизистой и глубокие продольные язвы. Рельеф в виде «булыжной мостовой» на СОР возникает в результате появления узелковых гранулематозных образований, особенно частая локализация такого процесса – слизистые щек и губ. Макроскопическая картина характеризуется утолщенными, отечными, твердыми розоватыми участками, которые могут быть мультифокальными или очаговыми, линейными или полиповидными. Подобного рода поражения могут быть болезненными и препятствовать нормальному приёму пищи [8, 23].

«Метки» (tags) на слизистой – это индурированные, полиповидные, похожие на метки локализо-

ванные припухлости, представляющие собой выросты слизистой оболочки, между которыми могут наблюдаться щелевидные эрозии [8, 18, 24].

Глубокие продольные язвы с отечными гиперпластическими границами специфически связаны с ВЗК. Эти язвы могут быть болезненными и препятствовать приёму пищи. Эти поражения не следует путать с афтозными язвами, которые представляют собой неглубокие, круглой или овальной формы поражения [20, 25].

Афтозный стоматит проявляется в виде неглубоких, круглых язв, окруженных эритематозной каймой с фибринозной мембраной по центру. Они могут располагаться в любом участке слизистой рта, но обычно возникают на некератинизированной слизистой. Эти поражения встречаются у 10% пациентов с ЯК и у 20% – 30% пациентов с БК [6, 11, 14, 26]. Большинство авторов относят афтозные язвы к неспецифическим проявлениям ВЗК, поскольку они встречаются у 20% населения в общей популяции; однако афты обычно более обширны, а также обладают большей тенденцией к хронизации, если они связаны с ВЗК. Если у пациента в зрелом возрасте развивается ВЗК, но в анамнезе имеются рецидивирующие афтозные язвы с более раннего возраста, то вполне вероятно, что афтозные язвы представляют собой совпадающее поражение, которое может усугубляться ВЗК или их лечением. Например, противовоспалительные препараты, такие как 5-аминосалицилаты, а также иммуносупрессоры, являющиеся основой медикаментозной терапии ВЗК, могут вызывать афтозные язвы у некоторых пациентов (хотя и побочные эффекты этих препаратов на сегодняшний день минимизированы). К тому же, некоторые авторы связывают возникновение афтозных поражений с анемией и авитаминозом, развивающимся на фоне дефицита питательных веществ из-за мальабсорбции при ВЗК или действия лекарственных средств [11, 7, 8, 14, 16, 27]. Афтозные изъязвления являются основным компонентом синдрома Бехчета, который также связывают с воспалением толстой кишки, а также синдрома Свита, который может являться редким кожным проявлением язвенного колита или болезни Крона [7]. Частота появления афтозного стоматита у пациентов с болезнью Крона значительно превышает среднестатистическую, в то время как при язвенном колите она соответствует распространенности в общей популяции. При этом течение рецидивирующего афтозного стоматита имеет различный характер: при болезни Крона — определяется активностью основного заболевания, при язвенном колите — протекает как самостоятельное заболевание [11, 28].

Поскольку афтозные поражения СОР являются проявлением многих других заболеваний помимо ВЗК, необходимо проводить дифференциальную диагностику с афтозными поражениями при болезни Адамантиадиса-Бехчета (в особенности учитывая то, что поражения ЖКТ при болезни Бехчета и

ВЗК могут быть схожи), с аутоиммунными ревматическими (системной красной волчанкой, синдромом Рейтера) и буллезными заболеваниями (пемфигус, пемфигоид), с афтозными поражениями инфекционного генеза (цитомегаловирусная инфекция, герпес), с травматическими и аллергическими поражениями слизистой, а также с Т-клеточной лимфомой [11].

Ангулярный хейлит проявляется в виде эритемы с наличием или отсутствием болезненных трещин в углах рта. Он может возникнуть из-за анемии, дефицита питательных веществ, витаминов и микроэлементов (особенно железа [11]) при развивающейся вследствие ВЗК мальабсорбции, или как проявление грибковой или бактериальной инфекции [12, 20, 29].

Лихеноидная реакция в полости рта – парадоксальная реакция на лекарственные препараты. Установлено, что зачастую такая реакция возникает при приёме сульфасалазина [8], инфликсимаба [30], цертолизумаба пегола [31]. Кандидоз СОПР, ассоциированный с медикаментозной терапией, также может встречаться у пациентов с ВЗК [2, 7, 13, 20].

При болезни Крона часто встречается такое поражение как *гиперпластический (гранулематозный) гингивит (мукогингивит)*, характеризующийся отёком десны, её покраснением и легкой кровоточивостью с изъязвлением или без. Может быть поражена вся десна вплоть до мукогингивальной линии [8, 11].

Изменения СОР при язвенном колите

В целом, для ЯК характерны те же неспецифические проявления основного заболевания в полости рта, что и для БК: афтозный стоматит, глоссит, гингивит, ангулярный хейлит, лихеноидные реакции и кандидоз, ассоциированные с лекарственной терапией [32, 33]. Для язвенного колита единственным специфичным поражением является вегетирующий пиостоматит (*pyostomatitis vegetans*) [2, 7, 8, 14], хотя изредка он может встречаться и у пациентов с БК [2, 7].

Макроскопически вегетирующий пиостоматит (ВП) проявляется доброкачественными образованиями, проявляющимися множественными бело-жёлтыми милиарными пустулами диаметром 2-3 мм на эритематозном и отёчном основании (слизистой оболочке). Пустулы склонны к разрывам, слиянию и формированию эрозий в виде «следов улитки». Микроскопически представляют собой внутриэпителиальные и/или субэпителиальные микроабсцессы, содержащие большое количество нейтрофилов и эозинофилов. Эпителий также изменён, имеют место признаки гиперкератоза, акантоза и акантолиза [6, 8, 18, 34, 35]. По мере прогрессирования вегетирующих поражений СО может собираться в веррукозные складки. Микроскопически поражения схожи с абсцессами крипт при поражении толстой кишки, причём без признаков гранулематозного воспаления. В подслизистой визуа-

лизуется отёк с лимфоцитарной, нейтрофильной и эозинофильной инфильтрацией [7, 12, 14]. Вегетирующий пиостоматит может поражать все участки СОР, однако наиболее часто поражаются СО губ и щек, твердого и мягкого нёба, десен, а наименее поражаемыми участками являются язык и дно полости рта [7, 8, 18].

Вегетирующий пиостоматит чаще встречается у пациентов мужского пола, соотношение мужчин и женщин составляет почти 3:1. Поражения могут возникать в любом возрасте, но чаще встречаются от 20 до 59 лет, средний возраст проявления поражений – 34 года. Обычно вегетирующий пиостоматит проявляется в полости рта уже после появления кишечных проявлений ВЗК. Дифференциальная диагностика проводится с такими заболеваниями как буллёзные поражения СОР (пемфигус и пемфигоид, при этом используют метод прямой иммунофлюоресценции, которая при ВП отрицательна для отложений IgA, IgG и C3 в эпителии СОР), герпес, болезнь Бехчета, многоформная эритема [8, 33, 35].

Важным вопросом в клинической практике врача-стоматолога является проблема распространенности раковых и предраковых поражений полости рта при ВЗК. До сих пор данных, которые могли бы дать однозначный ответ на этот вопрос, нет. В систематическом обзоре Katsanos K. H. и соавт. (2015) после поиска и анализа информации из крупных когортных исследований, клинических испытаниях и клинических случаях пришли к предположению о том, что распространенность рака полости рта при ВЗК низкая, так как риск развития рака полости рта при ВЗК оценивается в диапазоне (отношение рисков [95% доверительный интервал] от 1,08 [0,31-3,70] до 1,78 [0,37-5,21]. Причём пациенты, получающие иммунодепрессанты, теоретически могут быть подвержены более высокому риску развития онкологических заболеваний, однако величина этого риска в настоящее время точно неизвестна [36]. Очевидно, что для более детального и доказательного подхода к этому вопросу необходимы тщательно спланированные проспективные исследования, а это, в свою очередь, оставляет широкое поле для дальнейших научных изысканий.

Таким образом, важность информированности врачей-стоматологов о ВЗК и их возможных проявлениях в полости рта очевидна. Хотя и развитие поражения кишечника при ВЗК может предшествовать проявлению соответствующей симптоматики в полости рта, в некоторых случаях выявление одного из вышеописанных проявлений может стать поводом для проведения дополнительных исследований, направленных на выявление субклинических признаков ВЗК, что позволит установить диагноз своевременно и будет способствовать более эффективному лечению основного заболевания. В этом аспекте особенно необходимо сотрудничество врача-стоматолога и врача-гастроэнтеролога, поскольку диагностика поражений СОПР, характерных для ВЗК, требует настороженности и знаний

доктора, знакомого с патологией слизистой рта, что в ряде случаев облегчает работу гастроэнтерологов и позволяет вовремя начать лечение (при условии маршрутизации стоматологом пациента к гастроэнтерологу). Более того, терапия ВЗК может влиять на оказание рутинной стоматологической помощи, так как перед назначением некоторых препаратов (антибиотиков, НПВС, системных кортикостероидов) необходимо проконсультироваться с врачом-гастроэнтерологом.

Многие вопросы, касающиеся этиологии, патогенеза и клиники самих ВЗК, и течения их внекишечных проявлений, остаются нерешенными, что на данный момент затрудняет работу клиницистов и представляет собой тему для будущих исследований.

Литература

1. What is the global prevalence of inflammatory bowel disease (IBD)? William A Rowe. 2020.
2. Vasojević, M., Gajović, N., Brajković, D., Jovanović, M., Zdravković, N., & Kanjević, T. (2016). The relationship between the immune system and oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review. *Central-European journal of immunology*, 41(3), 302-310. <https://doi.org/10.5114/ceji.2016.63131>
3. Cho, J. H., & Brant, S. R. (2011). Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 140(6), 1704-1712. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.02.046>
4. Marks, D. J., Rahman, F. Z., Sewell, G. W., & Segal, A. W. (2010). Crohn's disease: an immune deficiency state. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 38(1), 20-31. <https://doi.org/10.1007/s12016-009-8133-2>
5. Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn's disease. *Lancet* (London, England), 380(9853), 1590-1605. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60026-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60026-9)
6. Жилин С. А., Радченко В. Г., Добрица В. П. Внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. Т. 5, №2 Год: 2013 С. 111-117.
7. Mancheno-Franch, A. & Jimenez, Yolanda & Pérez, Maria Gracia. (2010). Dental management of patients with inflammatory bowel disease. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*. 2010;2(4):e191-5.
8. Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R., & Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World journal of gastroenterology*, 19(46), 8571-8579. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i46.8571>
9. Ardigò, S., Puttini, P. S., Cassinotti, A., & Porro, G. B. (2008). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 40 Suppl 2, S253-S259. [https://doi.org/10.1016/S1590-8658\(08\)60534-4](https://doi.org/10.1016/S1590-8658(08)60534-4)
10. Chandan, J. S., & Thomas, T. (2017). The impact of inflammatory bowel disease on oral health. *British dental journal*, 222(7), 549-553. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.318>
11. Katsanos, K. H., Torres, J., Roda, G., Brygo, A., Delaporte, E., & Colombel, J. F. (2015). Review article: non-malignant oral manifestations in inflammatory bowel diseases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 42(1), 40-60. <https://doi.org/10.1111/apt.13217>
12. Mubrić-Urek, M., Tomac-Stojmenović, M., & Mijandrušić-Sinčić, B. (2016). Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 22(25), 5655-5667. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i25.5655>
13. Laranjeira, N., Fonseca, J., Meira, T., Freitas, J., Valido, S., & Leitão, J. (2015). Oral mucosa lesions and oral symptoms in inflammatory bowel disease patients. *Arquivos de gastroenterologia*, 52(2), 105-110. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032015000200006>
14. Mortada, I., Leone, A., Gerges Geagea, A., Mortada, R., Matar, C., Rizzo, M., Hajj Hussein, I., Massaad-Massade, L., & Jurjus, A. (2017). Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 31(3), 817-821.
15. Цимбалитов, А. В., Робакидзе, Н. С., Тютюк, С. Ю. (2013). Состояние органов полости рта у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по данным функциональных и лабораторных исследований. Тихоокеанский медицинский журнал, (1 (51)), 51-53.
16. Робакидзе Н. С., Шукрина О. Б. Патогенетические аспекты поражения полости рта при воспалительных заболеваниях кишечника. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колорифрологии. 2019;29(4):15-21. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-4-15-21>
17. Тютюк С. Ю., Пижур О. А., Тишков А. С., Породанишвили А. К. Морфофункциональные особенности слизистой оболочки полости рта лиц, страдающих хроническими воспалительными заболеваниями кишечника. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2016;(3):49-55. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2016-3/08>
18. Jurge, S., Hegarty, A. M., & Hodgson, T. (2014). Orofacial manifestations of gastrointestinal disorders. *British journal of hospital medicine* (London, England: 2005), 75(9), 497-501. <https://doi.org/10.12968/bmed.2014.75.9.497>
19. Pereira, M. S., & Munerato, M. C. (2016). Oral Manifestations of Inflammatory Bowel Diseases: Two Case Reports. *Clinical medicine & research*, 14(1), 46-52. <https://doi.org/10.3121/cmr.2015.1307>
20. Tan, C. X., Brand, H. S., de Boer, N. K., & Forouzanfar, T. (2016). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 1: Crohn's disease. *British dental journal*, 221(12), 794-799. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2016.954>
21. Grave, B., McCullough, M., & Wiesenfeld, D. (2009). Orofacial granulomatosis—a 20-year review. *Oral diseases*, 15(1), 46-51. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01500.x>
22. Rowland, M., Fleming, P., & Bourke, B. (2010). Looking in the mouth for Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*, 16(2), 332-337. <https://doi.org/10.1002/ibd.20983>
23. Zbar, A. P., Ben-Horin, S., Beer-Gabel, M., & Eliakim, R. (2012). Oral Crohn's disease: is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *Journal of Crohn's & colitis*, 6(2), 135-142. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.07.001>
24. Коломиец С. В. Дебют болезни Крона в полости рта. Клинический случай / К. А. Удальцова, В. П. Шинкевич // Стоматология. — 2017. — Т. 96 (5). — С. 28-30.
25. Chi, A. C., Neville, B. W., Krayner, J. W., & Gonsalves, W. C. (2010). Oral manifestations of systemic disease. *American family physician*, 82(11), 1381-1388.
26. Trikudanathan, G., Venkatesh, P. G., & Navaneethan, U. (2012). Diagnosis and therapeutic management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*, 72(18), 2333-2349. <https://doi.org/10.2165/11638120-000000000-00000>
27. Mancheño Franch, Aisha; Jiménez Soriano, Yolanda; Sarrión Pérez, María Gracia. Dental management of patients with inflammatory bowel disease. En: *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 2010, Vol. 2, No. 4: 191-195.
28. Робакидзе, Н.С. Анализ течения рецидивирующего афтозного стоматита у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / Н.С. Робакидзе, А.Ю. Барановский // Институт стоматологии. — 2016. — №1. — С. 58-59.
29. Boirivant, M., & Cassu, A. (2012). Inflammatory bowel disease. *Oral diseases*, 18(1), 1-15. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2011.01811.x>
30. Worsnop, F., Wee, J., Natkunarakajab, J., Moosa, Y., & Marsden, R. (2012). Reaction to biological drugs: infliximab for the treatment of toxic epidermal necrolysis subsequently triggering erosive lichen planus. *Clinical and experimental dermatology*, 37(8), 879-881. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2012.04357.x>
31. Moccia, F., Orlando, A., Renna, S., Rizzuto, M. R., & Cottone, M. (2011). Oral lichen planus after certolizumab pegol treatment in a patient with Crohn's disease. *Journal of Crohn's & colitis*, 5(2), 173-174. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.01.003>
32. Elahi, M., Telkabadi, M., Samadi, V., & Vakili, H. (2012). Association of oral manifestations with ulcerative colitis. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench*, 5(3), 155-160.
33. Tan, C. X., Brand, H. S., de Boer, N. K., & Forouzanfar, T. (2017). Gastrointestinal diseases and their oro-dental manifestations: Part 2: Ulcerative colitis. *British dental journal*, 222(1), 53-57. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.37>
34. Nico, M. M., Hussein, T. P., Aoki, V., & Lourenço, S. V. (2012). Pyostomatitis vegetans and its relation to inflammatory bowel disease, pyoderma gangrenosum, pyodermitis vegetans, and pemphigus. *Journal of Oral Pathology & Medicine: Official Publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*, 41(8), 584-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2012.01152.x>
35. Daley T. D., Armstrong J. E. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Canadian Journal of Gastroenterology* 21(4): 241-244 2007.
36. Katsanos, K. H., Roda, G., Brygo, A., Delaporte, E., & Colombel, J. F. (2015). Oral Cancer and Oral Precancerous Lesions in Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review. *Journal of Crohn's & colitis*, 9(11), 1043-1052. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv122>

Современные рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 2 типа у детей

О.А. Сизова, Н.В. Лагунова, Е.И. Кунцевич, Н.А. Ревенко, А.Ю. Марчукова

Current recommendations for the diagnosis and treatment of type 2 diabetes in children

O.A. Sizova, N.V. Lagunova, E.I. Kuntsevich, N.A. Revenko, A.Yu. Marchukova

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дети, диагностика, лечение

Резюме

Современные рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 2 типа у детей

О.А. Сизова, Н.В. Лагунова, Е.И. Кунцевич, Н.А. Ревенко, А.Ю. Марчукова

Рост заболеваемости сахарным диабетом 2 типа (СД2) у детей ассоциирован с увеличением распространенности избыточного веса и ожирения у детей и становится глобальной проблемой. Общим доминирующим признаком при СД2 у детей является инсулинорезистентность. Постепенное усиление периферической инсулинорезистентности происходит одновременно с первичными изменениями в поджелудочной железе. В результате усиливается рабочая нагрузка на β -клетки, что приводит к нарастанию гиперинсулинемии. Дебют СД2 у детей приходится на второе десятилетие жизни, совпадая с периодом полового созревания. Заболевания крайне редко манифестирует в допубертатном возрасте. Клиническая картина манифестации СД2 у детей варьирует от бессимптомной гипергликемии, до ярко выраженной клинической симптоматики СД. Целевой уровень гликированного гемоглобина у детей с СД2 < 6,5%.

При лечении детей с СД2 рекомендовано назначение метформина (для детей старше 10 лет) и инсулина, как в монотерапии, так и в комбинации. В случае неэффективности комбинации метформина с инсулином, возможно назначение терапии аналогом глюкагоноподобного пептида-1 лираглутидом в дополнение к проводимой терапии.

В профилактике СД2 одной из ключевой стратегий является профилактика избыточного веса и ожирения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, дети, диагностика, лечение

Сизова Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», sizo0782@gmail.com, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
Лагунова Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», lagunov@inbox.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
Кунцевич Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», elenosku@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
Ревенко Наталья Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», evpediatr@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»
Марчукова Анастасия Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом детских инфекционных болезней Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», anastasyamarchukova@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Abstract

Current recommendations for the diagnosis and treatment of type 2 diabetes in children

O.A. Sizova, N.V. Lagunova, E.I. Kuntsevich, N.A. Revenko, A.Yu. Marchukova

The increase in the incidence of type 2 diabetes mellitus (DM2) in children is associated with an increase in the prevalence of overweight and obesity in children and is becoming a global problem. The common dominant feature in children with type 2 diabetes is insulin resistance. A gradual increase in peripheral insulin resistance occurs simultaneously with primary changes in the pancreas.

As a result, the workload on β -cells increases, which leads to an increase in hyperinsulinemia. The debut of DM2 in children occurs in the second decade of life, coinciding with the period of puberty. Diseases rarely manifest in prepubertal age. The clinical picture of DM2 manifestation in children varies from asymptomatic hyperglycemia to pronounced clinical symptoms of DM. The target level of glycated hemoglobin in children with DM2 is $< 6,5\%$.

In the treatment of children with DM2, it is recommended to prescribe metformin (for children over 10 years old) and insulin, both in monotherapy and in combination. In case of ineffectiveness of the combination of metformin with insulin, it is possible to prescribe therapy with the analogue of glucagon-like peptide-1 liraglutide in addition to ongoing therapy.

In the prevention of type 2 diabetes, one of the key strategies is the prevention of overweight and obesity.

Key words: type 2 diabetes mellitus, children, diagnosis, treatment

В клинических рекомендациях «Сахарный диабет 2 типа у детей», разработанных Российской ассоциацией эндокринологов для использования в повседневной практике, доходчиво и точно интерпретирована доказательная база по диагностике, лечению и профилактике сахарного диабета 2-го типа (СД2) у детей.

Частота развития сахарного диабета 2-го типа значительно увеличилась, с каждым годом растет и становится глобальной проблемой, в том числе у детей и подростков [1, 2]. Еще недавно считалось, что СД2 – заболевание взрослых пациентов, имеющих избыточную массу тела, и не встречается у детей. С 2003 г. международной диабетологической ассоциацией объявлен эпидемический порог заболеваемости сахарным диабетом 2-го типа у детей и подростков [1, 2, 3].

По данным Европейских регистров установлено, что СД2 у подростков составляет только 1-2% всех случаев диабета [6]. Численность пациентов с СД2 до 18 лет в Российской Федерации, согласно данным Федерального регистра сахарного диабета, на конец 2016 г. составила 1 272 чел.

СД 2 типа (СД2) – заболевание, возникающее в результате несоответствия секреции инсулина уровню инсулинорезистентности, т.е. относительной недостаточности инсулина. Так же, как у взрослых, рост заболеваемости СД2 у детей ассоциирован с увеличением распространенности избыточного веса и ожирения и возникает у детей и подростков, имеющих избыток массы тела или ту или иную степень ожирения, вплоть до морбидного [2, 4]. Возраст диагностики в большинстве случаев приходится на середину пубертатного периода (в среднем 13-14 лет) – стадия 3 и выше по Таннеру. Девочки болеют чаще, чем мальчики, в соотношении – 1,2-1,7:1. Отягощенная по СД2 наследственность: 50-75% пациентов имеют родителя с СД2, до 90% – от 1 до не-

скольких родственников 1-2 ст. родства с СД2 [5, 7].

Среди специфичных факторов риска развития СД2 в детском возрасте в настоящее время выделены: внутриутробная задержка роста плода с последующим быстрым набором веса в грудном возрасте, преждевременное адренархе, отягощенная наследственность по СД2 среди родственников 1 степени родства, гестационный диабет у матери, как во время пренатального развития ребенка, так и в другие беременности, ожирение матери во время беременности [11, 17], также ожирение и малоподвижный образ в раннем детском возрасте.

В основе развития СД2 лежат периферические нарушения действия инсулина и/или первичные нарушения секреции инсулина β -клетками. Дефект функции поджелудочной железы в начале заболевания характеризуется потерей первой фазы инсулиновой секреции в ответ на секреторные стимулы. Повышение уровня гликемии в целом, в свою очередь, увеличивает секреторную нагрузку на β -клетки и вызывает гиперинсулинемию [5]. Постепенное усиление периферической инсулинорезистентности происходит одновременно с первичными изменениями в поджелудочной железе. В результате усиливается рабочая нагрузка на β -клетки, что приводит к нарастанию гиперинсулинемии. Формируется «порочный круг» изменений с последующим истощением функции β -клеток и манифестацией диабета. При прогрессировании заболевания секреция инсулина значимо снижается, и в короткие сроки может развиваться абсолютный дефицит инсулина [2].

У многих пациентов СД2 диагностируется при рутинном обследовании в лаборатории как часть диспансеризации, при обследовании по поводу ожирения или отягощенной наследственности [7]. До 20% подростков с СД2 имеют полиурию, полидипсию и потерю веса. До 25% девочек с СД2 главной жалобой

в дебюте имеют влагилищную инфекцию.

Общим доминирующим признаком при СД2 является инсулинорезистентность. СД2 у подростков ассоциирован с другими симптомами «метаболического синдрома»: абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, дислипидемией, микроальбуминурией, *acanthosis nigricans*, синдромом поликистозных яичников, неалкогольной жировой болезнью печени.

Дебют СД2 у детей приходится на второе десятилетие жизни, совпадая с периодом полового созревания. Заболевание крайне редко манифестирует в допубертатном возрасте. Клиническая картина манифестации СД2 у детей варьирует от бессимптомной гипергликемии, до ярко выраженной клинической симптоматики СД. Тяжелый кетоацидоз у детей развивается крайне редко. В дебюте заболевания большинство подростков с СД2 предъявляют жалобы на жажду, полиурию, усталость, повышенную утомляемость, в некоторых случаях отмечается снижение веса, рецидивирующие вульвиты и баланиты [7].

Течение СД2 обычно волнообразное. Периоды ухудшения сменяются периодами стабилизации и улучшения. На течение заболевания оказывали влияние смена сезонов года, эмоциональное напряжение, изменение массы тела и др.

При СД2 у детей и подростков высок риск развития специфических микро- и макрососудистых осложнений, который значительно превышает таковой при СД1, а также СД2, развившийся в более старшем возрасте.

Критериями установления диагноза СД2 являются:

1) Уровень гликемии и/или уровень гликированного гемоглобина в крови, соответствующие критериям СД (концентрация глюкозы в плазме крови $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл), глюкоза в плазме крови натощак $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл), глюкозы через 2 ч после нагрузки $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), гликированный гемоглобин (HbA1c) $> 6,5\%$ в сочетании с клинической картиной;

Детям не рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови с помощью глюкометров для диагностики СД2, так как глюкометры не обладают достаточной точностью для убедительной постановки диагноза и могут привести к ошибкам при диагностике.

ОГТТ необходимо проводить с нагрузкой декстрозой, содержащей эквивалент 75 г безводной глюкозы, растворенной в воде, или в дозе 1,75 г/кг массы тела, максимальная доза 75 г.

Уровень гликированного гемоглобина менее 6,5% не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы. Роль HbA1c в диагностике СД у детей до конца неясна.

При отсутствии клинических симптомов СД у пациентов с гипергликемией, рекомендуется про-

ведение повторного исследования уровня глюкозы в крови в лабораторных условиях и/или ОГТТ для диагностики СД2 [1, 8, 10]. ОГТТ не должен проводиться, если СД можно диагностировать с помощью показателей гликемии натощак, постпрандиально (после еды) или в течение дня.

2) Определение кетоновых тел в моче или крови для диагностики степени нарушения углеводного обмена [1, 8].

3) Определение содержания антител к антигенам островковых клеток поджелудочной железы в крови (GADA; IA-2; антитела к клеточному транспортеру ZnT8) для исключения СД1 [1,8]. Отсутствие аутоантител, ассоциированных с СД1, и молекулярно-генетических данных, указывающих на моногенный характер СД;

4) Исследование тощакового и стимулированного уровня С-пептида и/или иммунореактивного инсулина (ИРИ) у детей с подозрением на СД2 для выявления инсулинорезистентности / оценки степени секреции эндогенного инсулина [1,8]. Повышенный уровень С-пептида/инсулина не характерен для СД1.

Ожирение или избыток массы тела, клинические и/или лабораторные признаки инсулинорезистентности – повышенный уровень инсулина и/или С-пептида натощак и/или в процессе проведения ОГТТ, положительные индексы инсулинорезистентности (дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), овариальная гиперандрогения и др.), отягощенный по СД2 наследственный анамнез среди родственников 1 степени родства, являются критериями постановки диагноза сахарный диабет 2 типа у ребенка.

Целью лечения детей и подростков с СД2 является достижение максимально близкого к нормальному состоянию уровня углеводного обмена, обучение самоконтролю СД, нормализация веса у тучных детей, сокращение потребления углеводов и калорий, увеличение физической активности, профилактика специфических осложнений сахарного диабета и осложнений, ассоциированных с ожирением, контроль сопутствующих заболеваний и осложнений, в том числе гипертонии, дислипидемии, нефропатии, стеатогепатита и расстройств сна [1, 8].

Целевой уровень гликированного гемоглобина у детей с СД2 $< 7,0\%$, что необходимо для снижения риска развития и прогрессирования хронических осложнений СД [9,10].

Для достижения целевого уровня гликемического контроля необходим регулярный контроль HbA1c (4 раза в год), регулярный самоконтроль гликемии (при хорошей компенсации – измерения гликемии натощак и после еды несколько раз в неделю, при интенсифицированной схеме инсулинотерапии до 6-10 раз в день), регулярная оценка и коррекция лечения [8, 10, 12].

Рекомендовано обучение детей с СД2 и их семей принципам здорового образа жизни, включая изменения в питании и физической активности при диа-

гностике заболевания и регулярно в последующем для улучшения углеводного и жирового обмена, нормализации веса, что является залогом успешного лечения и контроля СД и должно быть доступно для всех детей с СД2 и их родителей [14, 15].

Рекомендации о необходимости регулярных физических нагрузок являются важной частью лечения СД2. Всем подросткам с СД2 рекомендуется регулярная физическая нагрузка продолжительностью не менее 60 минут ежедневно, которая должна включать физическую активность от умеренной до интенсивной. Рекомендуемый уровень физических нагрузок выбирается индивидуально.

Диетотерапия является одним из важнейших элементов в лечении сахарного диабета 2 типа и рекомендована для всех детей. Для детей с СД2 и избыточным весом рекомендовано последовательное изменение рациона питания со снижением употребления углеводов, насыщенных жиров, увеличением употребления клетчатки для улучшения показателей гликемии и снижения веса [16, 17].

Целью медикаментозной терапии является достижение и поддержание оптимального гликемического контроля, предотвращение развития острых и хронических осложнений, улучшение чувствительности к инсулину, повышение эндогенной секреции инсулина [5, 11]. При лечении детей с СД2 рекомендовано назначение метформина (для детей старше 10 лет) для достижения целевых показателей гликемического контроля [12] и инсулина, как в монотерапии, так и в комбинации, в зависимости от выраженности симптомов СД, степени гипергликемии, наличия или отсутствия кетоацидоза.

Метформин в монотерапии назначается при отсутствии кетоза и уровне гликированного гемоглобина $<8,5\%$. Назначение метформина в сочетании с инсулинотерапией рекомендовано при уровне гликированного гемоглобина $\geq 8,5\%$ или кетозом/ДКА (назначается строго после устранения кетоза), переход к монотерапии метформином после манифестации СД2 обычно возможен в течение 2-6 недель. При добавлении препаратов метформина к инсулинотерапии, доза инсулина снижается на 30-50% при каждом повышении дозы метформина.

Рекомендуемая начальная доза метформина – 500 мг в день, которую рекомендовано повышать 1 раз в неделю. Максимальная суточная доза метформина составляет 1000 мг дважды в день или 850 мг трижды в день. Риск развития гипогликемии при монотерапии метформином крайне низок. При применении метформина со стороны желудочно-кишечного тракта возможны побочные эффекты в виде болей в животе, диареи, тошноты, которые могут быть минимизированы приемом во время еды и медленной титрацией доз препарата (в течение 3-4 недель). Риск развития лактацидоза на фоне приема метформина минимален, но врачи должны помнить, что назначение и прием метформина противопоказан пациентам с кетоацидозом, почечной, сердечно-сосудистой и легочной недостаточ-

ностью. Метформин отменяется (временно) при желудочно-кишечных заболеваниях и применении радиоcontrastных веществ. Инсулины длительного действия и их аналоги назначаются до достижения целевого уровня гликемического контроля [8, 12] при уровне гликированного гемоглобина $\geq 8,5\%$ и/или кетозе/ДКА в виде монотерапии или в сочетании с метформином (при купировании ДКА) или при HbA1c выше целевого уровня в случае монотерапии метформином в течение 3-4 месяцев.

Схема введения инсулина длительного действия подбираются индивидуально для каждого пациента. Начальная доза составляет 0,25-0,5 ЕД/кг. Доза инсулина титруется до достижения целевых показателей гликемического контроля. Если не удается достичь целевого уровня гликированного гемоглобина на комбинации метформина и инсулинов длительного действия (при максимальной суточной дозе 1,5 ЕД/кг/сут), рекомендовано добавление инсулинов короткого действия.

В случае неэффективности монотерапии метформином или комбинации метформина с инсулином, возможно назначение терапии аналогом глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) лираглутидом в дополнение к проводимой терапии. В клинических исследованиях применение у подростков с СД2 лираглутида показало свою безопасность и эффективность. Лираглутид разрешен к применению у детей с СД2 старше 10 лет, назначается подкожно один раз в сутки в дозах до 1,8 мг/сут, до достижения целевого уровня гликемического контроля [13].

Дети и их родители должны научиться самостоятельно осматривать места инъекций и распознавать и профилировать развитие липодистрофии (менять место введения при последующих инъекциях, расширять области для введения инсулина и однократно использовать иглы однократно) [1].

В профилактике СД2 одной из ключевой стратегии является профилактика избыточного веса и ожирения. Детям с СД2 рекомендуется физические нагрузки в достаточном объеме в зависимости от индивидуальных особенностей для нормализации веса, улучшения показателей гликемии, снижения риска поздних осложнений [8, 17].

Рекомендуется консультация и осмотр детского эндокринолога не реже одного раза в три месяца для оценки состояния здоровья, гликемического контроля (гликированный гемоглобин), терапии, биохимических показателей крови, физического и полового развития, регулярности менструального цикла [1, 8].

Литература

1. Клинические рекомендации Сахарный диабет 2 типа у детей. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2020. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/6224>
2. Дедов И.И. Сахарный диабет у детей и подростков / Дедов И.И., Кураева Т.А., Петеркова В.А. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 271 с.
3. Петеркова В.А. Особенности диабета типа 2 у детей и подростков / Петеркова В.А., Кураева Т.А., Еремичева И.А. // Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. Под редакцией академика РАН

- И.И. Дедова, члена-корреспондента РАН М.В. Шестаковой. — Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016.
4. *Studying progression from glucose intolerance to type 2 diabetes in obese children* / I.A. Dubinina [et al.] // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. — 2014. — Vol. 8. — № 3. — P. 133-137.
 5. Проблемы диагностики и терапии сахарного диабета 2 типа у детей и подростков / Кураева Т.А. [и др.] // *Материалы V Городской научно-практической конференции «Эндокринологические аспекты в педиатрии»*. — Москва, 2011. — С. 26-33.
 6. *Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009* / D. Dabelea [et al.] // *JAMA*. — 2014. — Vol. 311. — № 17. — P. 1778.
 7. *Clinical polymorphism of type 2 diabetes in children — the first study in Russia* / I.A. Eremina [и др.] // *Problems of Endocrinology*. — 2015. — T. 61. — № 6. — С. 10-16.
 8. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Type 2 diabetes mellitus in youth* / P. Zeitler [et al.] // *Pediatric Diabetes*. — 2018. — Vol. 19. — P. 28-46.
 9. *HbA1c After a Short Period of Monotherapy With Metformin Identifies Durable Glycemic Control Among Adolescents With Type 2 Diabetes* / P. Zeitler [et al.] // *Diabetes Care*. — 2015. — Vol. 38. — № 12. — P. 2285-2292.
 10. *Glycemic Control in Youth with Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study* / D.B. Petitti [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. — 2009. — Vol. 155. — № 5. — P. 668-672.e3.
 11. Еремينا И.А., Кураева Т.А. Метформин в лечении сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков. *Проблемы Эндокринологии*. 2013;59(1):8-13. <https://doi.org/10.14341/probl20135918-13>
 12. *Effect of Metformin in Pediatric Patients With Type 2 Diabetes: A randomized controlled trial* / K.L. Jones [et al.] // *Diabetes Care*. — 2002. — Vol. 25. — № 1. — P. 89-94.
 13. *Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes* / W.V. Tamborlane [et al.] // *New England Journal of Medicine*. — 2019. — Vol. 381. — № 7. — P. 637-646.
 14. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes* / C.E. Smart [et al.] // *Pediatric Diabetes*. — 2018. — Vol. 19. — P. 136-154.
 15. *American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes—2018* / *American Diabetes Association* // *Diabetes Care*. — 2018. — Vol. 41. — № Supplement 1. — P. S38-S50.
 16. *Barlow, S.E. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report* / S.E. Barlow // *Pediatrics*. — 2007. — Vol. 120. — № Supplement 4. — P. S164-S192.
 17. *A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effect of Lifestyle Modification on Metabolic Control in Overweight Children* / A.S.-Y. Lien [et al.] // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. — 2017. — Vol. 2017. — P. 1-12.

Результаты санаторно-курортной реабилитации больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки)

В.А. Черноротов, Л.Ш. Дудченко М.М. Гришин, В.С. Костенич, М.Н. Гришин

Results of sanatorium rehabilitation of patients who have suffered pneumonia caused by a new coronavirus infection (according to computed tomography of the chest organs)

V.A. Chernorotov, L.S. Dudchenko, M.M. Grishin, V.S. Kostenich, M.N. Grishin.

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь; Научно-исследовательский отдел пульмонологии ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», г. Ялта

Ключевые слова: COVID–19, остаточные явления после COVID-19 пневмонии, легочной фиброз после COVID-19, пневмофиброз, реабилитация после COVID-19.

Резюме

Результаты санаторно-курортной реабилитации больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией (по данным компьютерной томографии органов грудной клетки)

В.А. Черноротов, Л.Ш. Дудченко, М.М. Гришин, В.С. Костенич, М.Н. Гришин

Изучено влияние санаторно-курортного восстановительного лечения на формирование остаточных изменений в ткани легкого у 30 больных, перенесших коронавирусную пневмонию, вызванную SARS-CoV-2. Для сравнения обследованы 15 больных, не прошедших санаторную реабилитацию. Восстановительное лечение осуществляли в АНИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М. Сеченова (г. Ялта) и в санатории «Симеиз»,

Черноротов Владимир Алексеевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой лучевой диагностики Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», контактная информация: chernorotov.csmi@mail.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Дудченко Лейла Шамильевна, доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом пульмонологии ГБУЗ РК «Академический НИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации им. И.М. Сеченова», контактная информация: vistur@mail.ru, 298603, Республика Крым, г. Ялта, ул. Мухина 10/3.

Гришин Михаил Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой фтизиатрии и пульмонологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», контактная информация: grishin.kgtu@rambler.ru, 295051, Республика Крым, бульвар Ленина, д. 5/7, Симферополь, Россия.

Костенич Виктор Сергеевич, преподаватель кафедры лучевой диагностики Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», контактная информация: v-kostenich@mail.ru, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского»

Гришин Михаил Михайлович, преподаватель кафедры фтизиатрии и пульмонологии Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», контактная информация: grishin.kgtu@rambler.ru, 295051, Республика Крым, бульвар Ленина, д. 5/7, Симферополь, Россия.

являющейся клинической базой Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Длительность курса лечения составляла от 24 до 30 дней. Всем пациентам выполнена компьютерная томограмма органов грудной клетки в острый период заболевания и через 5-7 месяцев после выписки из стационара. Было обнаружено, что в отдаленном периоде чаще всего в ткани легкого отмечались нефиброзные остаточные изменения, которые имели вид участков уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» и солидных узелков. Фиброзные изменения были представлены субкортикальными участками ретикулярных трансформаций. Нефиброзные и фиброзные остаточные изменения чаще возникали у пациентов, не прошедших курс санаторно-курортного восстановительного лечения. Полученные данные аргументируют необходимость проведения реконвалисcentам, перенесшим коронавирусную пневмонию, восстановительного лечения в условиях санатория. Это дает возможность значительно нивелировать процесс трансформации нефиброзных остаточных изменений в фиброзные, тем самым способствовать более качественной реабилитации пациентов.

Ключевые слова: COVID-19, остаточные явления после COVID-19 пневмонии, легочной фиброз после COVID-19, пневмофиброз, реабилитация после COVID-19.

Abstract

Results of sanatorium rehabilitation of patients who have suffered pneumonia caused by a new coronavirus infection (according to computed tomography of the chest organs)

V.A. Chernorotov, L.S. Dudchenko, M.M. Grishin, V.S. Kostenich, M.N. Grishin.

The influence of sanatorium restorative treatment on the formation of residual changes in lung parenchyma in 30 patients with coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2 was studied. For comparison, 15 patients who did not undergo sanatorium rehabilitation were examined. Rehabilitation was carried out at the Institute of Physical Methods of Treatment, Medical Climatology and Rehabilitation named after I.M. Sechenov (Yalta) and in the sanatorium «Simeiz», which is the clinical base of the Institute «Medical Academy named after S.I. Georgievsky» of the V.I. Vernadsky Crimean Federal University. The duration of the rehabilitation course of treatment ranged from 24 to 30 days. All patients underwent computed tomography of the chest organs during the acute period of the disease and 5-7 months after discharge from the hospital. It was found that in the long-term period, non-fibrous residual changes were most often noted in the lung parenchyma, which had the appearance of areas of consolidation of the pulmonary parenchyma by the type of «ground glass» and solid nodules. Fibrous changes were manifested by subcortical areas of reticular pattern. Non-fibrotic and fibrous residual changes occurred more often in patients who did not undergo a course of sanatorium-resort rehabilitation treatment. The data obtained substantiate the need of rehabilitation in a sanatorium for patients who have undergone coronavirus pneumonia. This makes it possible to significantly neutralize the process of transformation of non-fibrous residual changes into fibrous ones, thereby contributing to better rehabilitation of patients.

Keywords: COVID-19, residual pulmonary changes after COVID-19 pneumonia, pulmonary fibrosis associated COVID-19, pneumofibrosis, rehabilitation after COVID-19.

Современной наукой доказано, что COVID-19 – это мультисистемное заболевание, вызывающее поражение многих органов [1, 2], однако основным проявлением болезни является коронавирусная пневмония. Она является главной причиной возникновения опасных для жизни пациентов осложнений и развития остаточных изменений в легких, приводящих к резкому ограничению функциональных способностей респираторной системы [3].

Основополагающую роль в диагностике коронавирусной пневмонии и последующем мониторинге течения заболевания играет компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК) [4, 5]. Она позволяет определять важные диагностические критерии, необходимые для мониторингирования течения заболевания: объем поражения, фазу процес-

са, наличие легочных и плевральных осложнений, а в дальнейшем и формирование остаточных изменений. По данным научной литературы установлен факт, что у более 90% пациентов, прошедших курс лечения коронавирусной пневмонии в условиях специализированного стационара, на КТ ОГК диагностируются остаточные изменения в ткани легких [5, 6, 7]. Опубликованы материалы, согласно которым патологические образования в виде уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла», участки линейного и тяжистого пневмофиброза в 23-72% случаев встречаются через 6 месяцев после перенесенного заболевания [5, 6, 7, 8]. При этом отмечено, что через 80 дней после выздоровления новообразованные артефакты в легочной паренхиме могут соответствовать пневмофиброзу, приводящему к снижению эластичности легких,

уменьшению их объема, нарушению проходимости дыхательных путей и ухудшению процессов газообмена [9, 10, 11]. В этой связи остро стоит вопрос о дыхательной реабилитации с максимально возможным снижением развития пневмофиброза.

В арсенале реабилитационных средств находится огромное количество способов восстановления функциональных нарушений, возникающих после перенесенных легочных заболеваний и развившихся осложнений. Это дает возможность использовать их в реабилитации реконвалесцентов, перенесших коронавирусную пневмонию. Учитывая потенциал комплекса природных лечебных факторов, контролируемого проведения методик физической реабилитации, лекарственной и немедикаментозной терапии для организации восстановительного лечения этой группы больных, целесообразно использовать базу санаториев [12]. Санаторно-курортная реабилитация позволяет применять сочетание природных и преформированных факторов, которые на этапе формирования остаточных изменений в легких способны опосредованно блокировать этот процесс и восстанавливать толерантность к физическим нагрузкам [13, 14].

Цель работы

Изучить влияние санаторно-курортного восстановительного лечения на формирование остаточных изменений в ткани легкого у больных, перенесших коронавирусную пневмонию.

Материал и методы

В исследование были включены 30 пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, вызванную SARS-CoV-2, и прошедших курс восстановительного лечения в условиях санатория (основная группа). Среди наблюдаемых было 11 (36, 7%) мужчин и 19 (63,3%) женщин. Возраст пациентов колебался от 42 до 72 лет. Для сравнения была сформирована контрольная группа в количестве 15 больных, которая по половому и возрастному параметрам была идентична основной. Наблюдаемые этой группы реабилитацию не проходили или осуществляли ее самостоятельно. У всех включенных в исследование пациентов процент поражения легочной паренхимы, по данным КТ ОГК, составил более 40. Всем наблюдаемым основной и контрольной групп первоначально был проведен курс терапии по поводу коронавирусной пневмонии в условиях специализированных пульмонологических и инфекционных стационаров. Санаторно-курортное лечение пациентам основной группы осуществляли в АНИИ физических методов лечения, медицинской климатологии и реабилитации имени И.М.Сеченова (г. Ялта) и в санатории «Симеиз», являющемся клинической базой Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Длительность

курса составляла от 24 до 30 дней.

Санаторно-курортное лечение состояло из климатотерапии, лечебной физкультуры (ЛФК), респираторной терапии, физиотерапии, медикаментозной поддержки.

Климатотерапия включала аэротерапию, гелиотерапию, талассотерапию.

В ЛФК входила утренняя гигиеническая гимнастика, комплексы нагрузочной физкультуры, массаж, терренкур.

Респираторная терапия состояла из небулайзерных ингаляций бронхолитиков, муколитиков и антисептических средств, галотерапии, превентивной аэрофитотерапии, нормобарических гипоксически-гиперкапнических тренировок, дыхательной тренажерной гимнастики, высокочастотной осцилляции органов грудной клетки.

Физиотерапевтическое лечение включало магнитотерапию, биорегулируемую динамическую электронейростимуляцию.

Медикаментозная поддержка осуществлялась путем проведения симптоматической терапии с целью купирования синдромов, сопровождающих остаточные изменения после перенесенного заболевания и лечения сопутствующей патологии.

Всем пациентам было выполнено КТ ОГК на 7 ± 11 день после появления первых симптомов, то есть в острый период заболевания и на 170 ± 28 день (через 5-7 месяцев после выписки из стационара). Исследование в отдаленном периоде осуществлялось на 128-срезовом спиральном компьютерном томографе (Revolution EVO, General Electric Medical Systems). Сканирование включало структуры от верхушек до оснований легких. Обработка, анализ и измерения производились на рабочей станции GE AW VS7 с использованием программного обеспечения «анализ паренхимы», позволяющего определять плотность патологически измененных участков, составлять топографическую карту легочной ткани и автоматически рассчитывать процент поражения. Результаты независимо оценивались 2 врачами-рентгенологами с опытом работы 3 и 40 лет. Различия в описаниях исследований обсуждались с наиболее опытным рентгенологом.

Для достоверной оценки результатов проведенного восстановительного лечения проводился анализ нефиброзных и фиброзных изменений ткани легкого. Нефиброзные изменения оценивались по наличию следующих признаков:

- 1) уплотнение легочной паренхимы по типу «матового стекла»;
- 2) наличие и количество участков линейной консолидации (паренхиматозные тяжи);
- 3) существование зон консолидации;
- 4) присутствие солидных узелков (ранее не выявляемых);
- 5) наличие и выраженность утолщенного междолькового интерстиция.

Фиброзные изменения характеризовались следующими рентгенологическими симптомами:

Табл. 1

Сравнительные показатели остаточных нефиброзных изменений, выявленных на КТ ОГК в отдаленном периоде у больных основной и контрольной групп

№ п/п	Характеристика изменений	Основная группа		Контрольная группа		Критерий Фишера
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла»	5	16,7	4	26,7	0.040532
2	Участки линейной консолидации (паренхиматозные тяжи)	2	6,7	2	13,3	0,119043
3	Зоны консолидации	0	0	1	6,7	0.007009
4	Солидные узелки (ранее не выявляемые)	5	16,7	3	20,0	0.284929
5	Утолщение междолькового интерстиция	3	10,0	4	26,7	0.001397

Табл. 2

Сравнительные показатели остаточных фиброзных изменений, выявленных на КТ ОГК в отдаленном периоде у больных основной и контрольной групп

№ п/п	Характеристика изменений	Основная группа		Контрольная группа		Критерий Фишера
		Абс.	%	Абс.	%	
1	Субкортикальные участки ретикулярных изменений	3	10,0	4	26,7	0,001397
2	Тракционные бронхоэктазы	2	6,7	2	13,3	0.119043
3	Нарушения архитектоники ткани по типу «сотового легкого»	0	0	1	6,7	0,007009
4	Снижение объема легочной ткани	0	0	1	6,7	0,007009

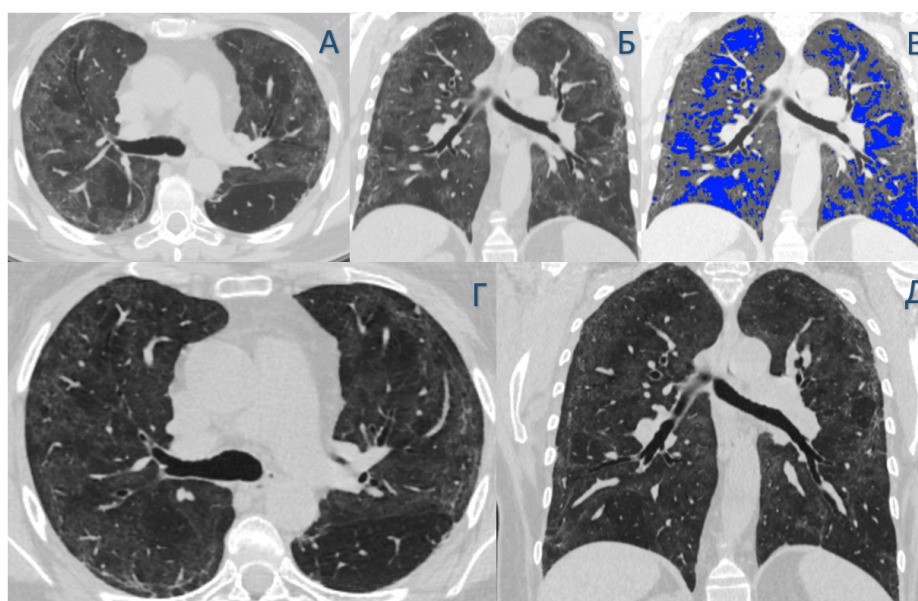


Рис. 1. КТ ОГК больной, перенесшей коронавирусную пневмонию и прошедшей курс санаторно-курортного восстановительного лечения (возраст 59 лет).

- 1) занимаемый объём и структура субплевральных участков ретикулярных изменений;
- 2) наличие тракционных бронхоэктазов;
- 3) количество участков нарушения архитектоники ткани по типу «сотового легкого»;
- 4) снижение объёма легочной ткани.

Для выявления различий между сравниваемыми группами использовали нулевую гипотезу. Расчет проводили с использованием четырехпольной таблицы. Для анализа применялся точный критерий Фишера [15]. Статистические различия считали значимыми при $p < 0.05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Данные, характеризующие остаточные нефиброзные изменения, диагностированные на КТ ОГК в отдаленном периоде у пациентов основной и контрольной групп, представлены в табл. 1.

При анализе табл. 1 отмечается, что у пациентов обеих групп в отдаленном периоде отмечались остаточные нефиброзные изменения. Наибольшее их количество диагностировалось у больных контрольной группы (93,3%). У наблюдаемых пациентов основной группы их определялось почти в 2 раза меньше (50,0%). Чаще всего на КТ ОГК визуализировались участки уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» и ранее не выявляемые солидные узелки в пропорции между основной и контрольной группами, соответственно, 16,7% и 26,7%, а также 16,7% и 20,0%. Полученные данные позволяют утверждать, что в период до 6 месяцев после перенесенной коронавирусной пневмонии у пациентов остается значительное количество

остаточных изменений, которые еще не относятся к склеротическим, то есть имеют возможность подвергнуться резорбции, а не трансформироваться в фиброзные структуры. Причем наибольшее их количество диагностируются у больных, не прошедших курс санаторно-курортной реабилитации.

Рентгенологические параметры, характеризующие остаточные фиброзные изменения, выявленные на КТ ОГК в отдаленном периоде у пациентов основной и контрольной групп, представлены в табл. 2.

Анализ табл. 2 показывает, что в аналогичные сроки у реконвалесцентов, перенесших коронавирусную пневмонию, фиброзные, то есть необратимые изменения в легких, выражены в меньшей степени. Они представлены, в основном, субкортикальными участками ретикулярных изменений и тракционными бронхоэктазами. Причем, фиброзные изменения в ткани легких у пациентов контрольной группы диагностируются в 2,5 раза чаще, чем у больных основной группы (соответственно, 53,3% и 16,7%).

При сравнении показателей встречаемости фиброзных изменений в группе с применением санаторных реабилитационных мероприятий и в группе пациентов, не прошедших реабилитацию в условиях санатория, точный критерий Фишера составил 0.006510 ($p < 0.05$), что свидетельствует о статистически значимом различии в выявляемости фиброзных изменений у пациентов обеих групп. Также отмечались статистически значимые различия в выявлении нефиброзных изменений при сравнении описанных ранее групп пациентов, при которых точный критерий Фишера составил 0,021805 ($p < 0.05$).

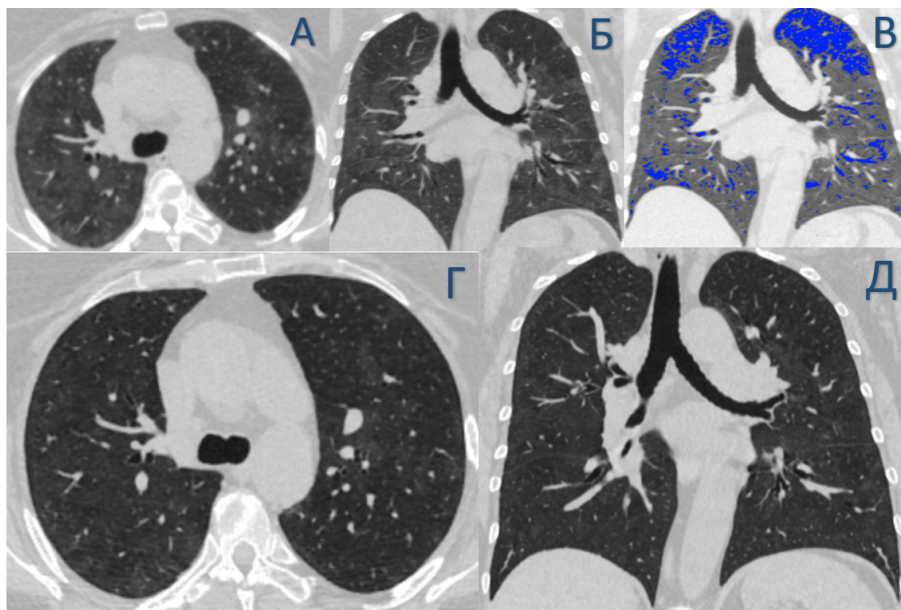


Рис. 2. КТ ОГК больной, перенесшей коронавирусную пневмонию, которой реабилитационные мероприятия в условиях санатория не проводились (возраст 62 года).

В качестве примера приводим данные КТ ОГК двух пациенток из основной и контрольной групп (рис.1 и рис.2). По возрасту, полу и степени тяжести перенесенной коронавирусной пневмонии больные были идентичны.

Срезы А, Б, В иллюстрируют данные КТ ОГК, выполненной на 6-й день после появления клинических симптомов коронавирусной пневмонии.

В аксиальной и коронарной зонах отмечается двустороннее полисегментарное снижение пневматизации легочной паренхимы за счет уплотнения по типу «матового стекла». Синим цветом картированы участки паренхимы с сохраненной пневматизацией. Объем поражения составил 71%.

Срезы Г, Д – данные КТ ОГК, произведенной через 178 дней после выписки из стационара инфекционной больницы.

Аксиальные и коронарные срезы КТ В паренхиме обоих легких отмечаются слабовыраженные участки уплотнения легочной ткани по типу «матового стекла», убедительных данных о фиброзных изменениях в паренхиме легких не выявлено.

Срезы А, Б, В иллюстрируют данные КТ ОГК, выполненной на 9-й день после появления клинических симптомов коронавирусной пневмонии.

В аксиальной и коронарной зонах отмечается двустороннее полисегментарное снижение пневматизации легочной паренхимы за счет уплотнения по типу «матового стекла» и ретикулярных изменений. Объем поражения составил 64%.

Срезы Г, Д – данные КТ ОГК, произведенной через 170 дней после выписки из стационара инфекционной больницы.

В паренхиме обоих легких отмечаются выраженные участки ретикулярных изменений, зоны линейной консолидации и единичные бронхоэктазы, соответствующие фиброзным изменениям.

Таким образом, по данным КТ ОГК, у наблюдаемой, прошедшей курс санаторно-курортного лечения, в отдаленном периоде отмечается только наличие остаточных изменений в паренхиме легкого в виде слабовыраженных участков уплотнения по типу «матового стекла». Фиброзных изменений выявлено не было. У пациентки, не прошедшей реабилитационный курс в условиях санатория, диагностированы трансформации рубцового характера, ведущие к патологической перестройке архитектуры легких.

Выводы

1. Компьютерная томография органов грудной клетки является эффективным методом диагностики и мониторинга остаточных морфологических изменений в ткани легкого у больных, перенесших пневмонию, вызванную новой коронавирусной инфекцией.

2. У пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, в отдаленном периоде чаще всего в ткани легкого отмечаются нефиброзные остаточ-

ные изменения, которые могут подвергнуться резорбции, а не трансформироваться в фиброзные структуры. Количество фиброзных изменений в легочной паренхиме в этом периоде диагностируется значительно меньше, чем нефиброзных.

3. Нефиброзные остаточные изменения чаще всего формируются в виде участков уплотнения легочной паренхимы по типу «матового стекла» и солидных узелков. Фиброзные изменения в основном представлены субкортикальными участками ретикулярных трансформаций.

4. Нефиброзные и фиброзные остаточные изменения чаще возникают у пациентов, не прошедших курс санаторно-курортного восстановительного лечения.

5. Реконвалисентам, перенесшим коронавирусную пневмонию, после выздоровления в течение 6 месяцев показано восстановительное лечение в условиях санатория. Это дает возможность значительно нивелировать процесс трансформации нефиброзных остаточных изменений в фиброзные, тем самым способствовать более качественной реабилитации пациентов.

Финансирование

Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323.

Литература

1. Чернотов В. А., Еременко С. Н., Костенич В. С., Безруков О. Ф. «Проявления COVID-19 индуцированной нефропатии у взрослых при компьютерной томографии без контрастного усиления» Таврический медико-биологический вестник, 2021; vol. 24, no. 3: pp. 35-40.
2. Druss BG. Addressing the COVID-19 Pandemic in Populations with Serious Mental Illness. *JAMA Psychiatry*. 2020 Sep 1; 77 (9): 891-892. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.0894. PMID: 32242888.
3. Ladani AP, Loganathan M, Kolikonda MK, Lippmann S. COVID-19 (Legacy). *South Med J*. 2021 Dec; 114 (12): 751-759. doi: 10.14423/SMJ.0000000000001337. PMID: 34853850; PMCID: PMC8607916.
4. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, Fan Y, Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases* 2020;20(4):425-434. doi: 10.1016/s1473-3099(20)30086-4
5. Wu Q., Zhong L., Li H., Guo J., Li Y., Hou X., Yang F., Xie Y., Li L., Xing Z. A Follow-Up Study of Lung Function and Chest Computed Tomography at 6 Months after Discharge in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Can. Respir. J*. 2021;2021:6692409. doi: 10.1155/2021/6692409.
6. Han X, Cao Y, Jiang N, Chen Y, Alwalid O, Zhang X, Gu J, Dai M, Liu J, Zhu W, Zheng C, Shi H. Novel Coronavirus Pneumonia (COVID-19) Progression Course in 17 Discharged Patients: Comparison of Clinical and Thin-Section CT Features During Recovery. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2020. doi: 10.1093/cid/ciaa271
7. Wang Y, Dong C, Hu Y, Li C, Ren Q, Zhang X, Shi H, Zhou M. Temporal Changes of CT Findings in 90 Patients with COVID-19 Pneumonia: A Longitudinal Study. *Radiology*. 2020 Aug;296(2):E55-E64. doi: 10.1148/radiol.20200843. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32191587; PMCID: PMC7233482.
8. Caruso D, Guido G., Zerunian M., Polidori T., Lucertini E., Pucciarelli F., Polici M., Rucci C., Bracci B., Nicolai M., et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month Chest CT Follow-up. *Radiology*. 2021;301:E396-E405. doi: 10.1148/radiol.2021210834.
9. Zapletal A, Houstěk J, Samánek M, Čopová M, Paul T. Lung function in children and adolescents with idiopathic interstitial pulmonary fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1985 May-Jun;1(3):154-66. doi: 10.1002/

прил.1950010307. PMID: 3877269.

10. Самсонова М.В., Которицков А.С., Черняев А.А., Михайличенко К.Ю., Михалева А.М., Мишин О.А., Зайратьянц О.В. Патогистологические изменения в легких в отдаленные сроки после COVID-19. Пульмонология. 2021;31(5):571-579. doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-571-579

11. Liu M., Lv F., Huang Y., Xiao K. Follow-Up Study of the Chest CT Characteristics of COVID-19 Survivors Seven Months After Recovery. Front. Med. 2021;8:636298. doi: 10.3389/fmed.2021.636298.

12. Ошкордина А. А. Перспективы развития санаторно-курортных организаций Свердловской области в условиях пандемии. Вестник физиотерапии и курортологии. 2021; 27(4): 161-166.

13. Беляева С. Н., Дудченко А. Ш., Масликова Г. Г., Кожемяченко Е. Н., Григорьев П. Е. Качество жизни пациентов, перенесших SARS-COV-2, на этапе санаторно-курортной реабилитации на южном берегу Крыма. Вестник физиотерапии и курортологии. 2021; 27(4): 9-14.

14. Килесса В.В., Жукова Н.В., Шкадова М.Г., Костюкова Е.А. Базисная медикаментозная реабилитация больных с COVID-поражением лёгких на амбулаторном этапе. Крымский терапевтический журнал. 2021; 1: 40.

15. Malina, W. (2001). Two-parameter Fisher criterion. IEEE transactions on systems, man, and cybernetics. Part B, Cybernetics: a publication of the IEEE Systems, Man, and Cybernetics Society, 31 4, 629-36.

Актуальные возможности терапии андрогенетической алопеции у мужчин и женщин

Р.Р. Муратова, С.О. Эмирсанова, Д.В. Прохоров, М.Ю. Кузнецова, М.Б. Испирьян

Actual possibilities of therapy of androgenetic alopecia in men and women

R.R. Muratova, S.O. Emirsanova, D.V. Prokhorov, M.Yu. Kuznetcova, M.B. Ispiryan

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь.

Ключевые слова: андрогенетическая алопеция, лечение, профилактика.

Резюме

Актуальные возможности терапии андрогенетической алопеции у мужчин и женщин.

Д.В. Прохоров, Р.Р. Муратова, С.О. Эмирсанова, М.Ю. Кузнецова, М.Б. Испирьян

В работе представлены современные взгляды на особенности лечения андрогенетической алопеции (АГА) у мужчин и женщин, описаны основные принципы терапии с учетом их эффективности.

Выпадение волос является одной из важных проблем в современной дерматологии. Это связано с большой распространенностью и мультифакториальностью заболевания, трудностью дифференциальной диагностики и малой эффективностью проводимых методов лечения. Андрогенетическая алопеция относится к наиболее частым формам алопеции у мужчин и женщин. Для нее характерно прогрессирующее выпадение волос, обычно с характерным распределением. Начало может быть в любом возрасте после полового созревания, и частота увеличивается с возрастом. Известно, что около 30-50% мужчин к 50 годам имеют признаки выпадения волос. Женщины реже болеют АГА, к 70 годам данное состояние отмечается у 40% женщин [1, 4].

У пациентов с АГА прогрессирующее истончение волос часто вызывает психологический дискомфорт. Пациенты ищут эффективные методы лечения, чтобы предотвратить дальнейшее выпадение и оптимально стимулировать отрастание. Современные методы терапии не всегда приводят к желаемым результатам и требуют дальнейшего изучения этиопатогенетических, клинических и диагностических аспектов для разработки более эффективных способов лечения данного дерматоза. Раннее выявление и коррекция могут помочь остановить прогрессирование АГА и сохранить как можно больше волос, однако ограниченная предполагаемая эффективность терапевтического режима, плохая переносимость, страх и отсутствие информации о продолжительности лечения и возможных нежелательных явлениях, могут привести к преждевременному прекращению или нарушению режима лечения [3].

Прохоров Дмитрий Валерьевич, д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии Института «Медицинской академии имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: d_prokhorov@ukr.net
Муратова Ремзие Рустемовна – студентка Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: remzie99@mail.ru
Эмирсанова Сайле Османовна – студентка Института «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: ms.sayle1999@mail.ru

Цель: изучить основные варианты лечения и профилактики андрогенетической алопеции у мужчин и женщин.

Ключевые слова: андрогенетическая алопеция, лечение, профилактика.

Abstract

Actual possibilities of therapy of androgenetic alopecia in men and women

D.V. Prokhorov, R.R. Muratova, S.O. Emirsanov, M.Yu. Kuznetcova, M.B. Ispiryay

The paper presents modern views on the features of the treatment of androgenetic alopecia (AGA) in men and women, describes the basic principles of therapy, taking into account their effectiveness.

Hair loss is one of the most important problems in modern dermatology. This is due to the high prevalence and multifactoriality of the disease, the difficulty of differential diagnosis and the low effectiveness of the treatment methods. Androgenetic alopecia is one of the most common forms of alopecia in men and women. It is characterized by progressive hair loss, usually with a characteristic distribution. The onset can be at any age after puberty, and the frequency increases with age. It is known that about 30-50% of men by the age of 50 have signs of hair loss. Women are less likely to get AGA, by the age of 70 this condition is observed in 40% of women [1, 4].

In patients with AGA, progressive hair thinning often causes psychological distress. Patients are looking for effective treatments to prevent further shedding and optimally stimulate regrowth. Modern methods of therapy do not always lead to the desired results and require further study of etiopathogenetic, clinical and diagnostic aspects in order to develop more effective methods for treating this dermatosis. Early detection and correction can help stop the progression of AGA and save as much hair as possible, however, the limited perceived efficacy of the therapeutic regimen, poor tolerability, fear, and lack of information about the duration of treatment and possible adverse events, may lead to premature discontinuation or violation of the treatment regimen [3].

Objective: to study the main options for the treatment and prevention of androgenetic alopecia in men and women.

Key words: androgenetic alopecia, treatment, prevention.

Андрогенетическая алопеция – это генетически обусловленный процесс нарушения метаболизма андрогенов, характеризующийся заменой длинных пигментированных волос на пушковые и приводящий к компенсаторному изменению строения кожи волосистой части головы.

Андрогенетическая алопеция – это многофакторное заболевание, вызванное взаимодействием между несколькими генами и факторами окружающей среды. Заболевание характеризуется постепенной миниатюризацией волосяного фолликула в результате изменения динамики цикла волос, что приводит к пушковой трансформации терминального волосяного фолликула [1, 4]. Многие исследования признали роль андрогенов и взаимодействие между дермальными сосочками и волосяным фолликулом как критические процессы, участвующие в миниатюризации волосяных фолликулов. Причины развития заболевания заключаются в повреждающем воздействии на волосяные фолликулы активной формы мужского полового гормона тестостерона – дигидротестостерона, образующегося под влиянием фермента 5- α -редуктазы, находящегося в волосяных фолликулах. Проникая в клетки фолликулов, дигидротестостерон вызывает их дистрофию. Продолжительность фазы анагена – активной фазы роста волос, постепенно уменьшается, а продолжительность фазы телогена – фазы покоя, увеличивается [13, 16]. Поскольку продолжитель-

ность фазы анагена определяет длину волос, максимальная длина новых волос анагена становится короче, чем у их предшественников, что приводит к миниатюризации и, в конечном итоге, к облысению. В дальнейшем устья фолликулов зарастают соединительной тканью и не могут производить даже пушковые волосы [7, 16]. Доказана роль стволовых клеток в развитии АГА. Известно, что белковые молекулы, обнаруженные в волосяной луковице экспрессируются маркерами, связанными с гипоксичной средой. Таким образом, активация и обновление стволовых клеток улучшается в состоянии гипоксии. При андрогенетической алопеции нарушение экспрессии определенных молекул приводит к изменению гипоксичной среды, что ведет к нарушению роста волос [14].

Типичная алопеция является полигенным заболеванием с переменной пенетрантностью, в котором участвуют как материнские, так и отцовские гены. Существует семейная предрасположенность к андрогенетической алопеции [1].

Клинически мужская андрогенетическая алопеция характеризуется постепенным истончением волос в височных областях, вызывающее изменение формы передней части линии роста волос. При типичных проявлениях у мужчин поражается лобно-височная область и макушка [9]. У женщин лобная линия роста волос обычно не затрагивается. Заболевание сопровождается диффузным выпа-

дением волос на темени, при этом выпадение часто отмечается по более широкой центральной части вдоль пробора. Полного облысения не наступает. Как у мужчин, так и у женщин с АГА переход от крупных, толстых, пигментированных терминальных волос к коротким, тонким, непигментированным пушковым волосам в пораженных участках происходит постепенно [4, 16].

Терапия АГА при условии правильного обследования, которое включает подробный сбор анамнеза, тщательный осмотр, анализ лабораторных данных, проведение дерматоскопии и фототрихограммы, исключение иной этиологии потери волос, способна предупредить прогрессирование клинических проявлений заболевания и улучшить состояние волос в целом. Таким образом, своевременно поставленный диагноз АГА является основой эффективного лечения, так как миниатюризация волосяного фолликула на ранних стадиях дерматоза носит обратимый характер [3, 10].

Лечение андрогенетической алопеции у мужчин и женщин имеет определенные различия.

Для лечения мужской андрогенетической алопеции используется лицензированный медикаментозный препарат – Миноксидил. Он способствует возобновлению роста волос, но не влияет на генетическую чувствительность волосяного фолликула к андрогенам, поэтому его целесообразнее использовать с профилактической целью. Миноксидил обладает высокой степенью безопасности и требует длительного применения, однако не гарантирует восстановления волос при поздних стадиях заболевания.

Изначально миноксидил был лицензирован как средство для лечения гипертонической болезни. Но вскоре у пациентов при пероральном приеме был обнаружен побочный эффект в виде гипертрихоза, в связи с чем он начал использоваться для лечения выпадения волос. На сегодняшний день миноксидил выпускается в формах для наружного применения: 2% и 5%. Суточная рекомендуемая доза составляет 1 мл каждые 12 часов.

Действие миноксидила основано на его сосудорасширяющих свойствах за счет открытия АТФ-чувствительных калиевых каналов гладкомышечных клеток стенок артериальных сосудов. Миноксидил связывается с рецептором сульфонилмочевины, что способствует выделению АТФ, которая затем превращается в аденозин с активацией аденозиновых сигнальных путей метаболизма.

При местном применении миноксидил накапливается в базальном слое эпидермиса и постепенно распределяется по всему организму. В большинстве исследований отмечается, что локальное применение раствора миноксидила с концентрацией 2% у пациентов с АГА стимулирует возобновление роста волос примерно у 35% мужчин моложе 50 лет и 63% женщин моложе 45 лет. Однако лучшие результаты в увеличении густоты волос наблюдаются при использовании миноксидила в концентрации 5%.

К побочным эффектам можно отнести зуд кожи, шелушение, усиление перхоти, раздражение обработанной области, глаз, матовый цвет волос. Наиболее выражены данные явления при использовании 5% раствора миноксидила. При развитии аллергической реакции необходимо немедленно прекратить лечение. В настоящее время данный препарат выпускается в форме пенки, что позволяет снизить риск развития побочных проявлений.

Видимый эффект наблюдается к концу 4-го месяца терапии, но на 3-6 неделе пациенты могут отмечать усиление выпадения волос. Данный симптом не требует прекращения лечения. Через пару месяцев количество терминальных волос становится меньшим, чем до начала терапии. Отмена использования препарата вызывает потерю новых волос. Из этого следует, что применение миноксидила необходимо продолжать все время, пока пациент с АГА заинтересован в сохранении волос [6, 10].

Терапия АГА у женщин имеет некоторые отличия. Основными препаратами, которые применяют для лечения женской АГА являются раствор миноксидила и антиандрогены. К сожалению, данные варианты лечения малоэффективны. Восстановление прежнего объема волос при проведении медикаментозной терапии невозможно. Единственным методом коррекции, особенно при поздней диагностике заболевания, является трансплантация волосяных фолликулов [3, 8].

К антиандрогенным препаратам для лечения АГА у женщин относятся ципротерона ацетат и синтетический стероид спиронолактон.

Суточная доза ципротерона ацетата составляет 50-100 мг. Механизм действия данного препарата связан со снижением секреции гонадотропных гормонов, ускорением метаболизма тестостерона в эстрогены за счет повышения стимуляции ферментов печени. Кроме того, препарат способствует торможению действия андрогенов на уровне органов мишеней. В результате терапии наблюдается заметное снижение прогрессирования алопеции и незначительная стимуляция роста волос.

Основными условиями для назначения спиронолактона являются адекватный подбор концентрации и использование надежных методов контрацепции, поскольку препарат обладает тератогенным действием в отношении плода мужского пола. Спиронолактон препятствует образованию активных андрогенов из стероидных предшественников, уменьшает концентрацию тестостерона и андростендиона в крови, а в андрогензависимых тканях-мишенях конкурирует с дигидротестостероном за внутриклеточные рецепторы, так как обладает более выраженным, чем он, сродством к рецепторам андрогенов с относительной связывающей активностью, равной 67%. Эффектом проводимой терапии является замедление выпадения волос, но восстановление роста при этом не происходит.

На сегодняшний день, помимо консервативных методов терапии АГА, активно применяются и хи-

рургические. К ним относится аутотрансплантация волосяных фолликулов, дающая постоянный результат. Принцип данной методики лечения заключается в пересадке терминальных волосяных фолликулов, не чувствительных к андрогенам из затылочной и височной областей на гормонально зависимые участки головы. Основным минусом радикальной терапии является вероятность плохой приживаемости волосяных фолликул после трансплантации. Для предотвращения данного нежелательного эффекта рекомендуется после хирургического лечения проведение плазмотерапии – обогащенной тромбоцитами собственной плазмы пациента [8, 15].

Актуальным является изучение психоэмоционального статуса пациентов, страдающих АГА. Психологические расстройства относят, главным образом, к вторичным проявлениям заболевания, между тем в патогенезе данного дерматоза может присутствовать тяжелый эмоциональный стресс. Так, известно, что в результате психотравмирующих воздействий развитие или обострение патологических проявлений на коже возникает у 88% больных андрогенетической алопецией [2]. Сосредоточение внимания на АГА, ожидание увеличения зоны патологического процесса, ведёт к еще большему усугублению эмоционального страдания, появлению тревожности, безысходности и безнадёжности. Это может быть обусловлено отсутствием эффективного лечения и повышенным вниманием со стороны окружающих к дефекту, следствием чего является социальная дезадаптация личности, хронический стресс и, в конечном итоге, снижение качества жизни. На сегодняшний день медицина требует акцентирования большего внимания межсистемным связям, что позволит трактовать соматические и психические расстройства как единый патологический процесс, затрагивающий интегративные системы организма. Таким образом, при эмоциональной лабильности, при повышенном уровне стресса и тревожности, при нежелании использовать средства медикаментозной коррекции, пациента следует направить на консультацию к психологу или психотерапевту. Использование стратегий по контролю уровня стресса и тревожности у пациентов не только улучшает их психоэмоциональное состояние, но и значительно повышает эффективность лечения АГА [12].

В настоящее время, широкое применение нашли косметологические методики коррекции андрогенетической алопеции. Более эффективно их использование в сочетании с медикаментозной терапией. Аппаратная и инъекционная косметология заметно уменьшают скорость прогрессирования алопеции и имеют выраженный эффект как у мужчин, так и у женщин [15].

PRP-терапия или плазмотерапия – это инъекционный метод лечения, который представляет собой аутологичный препарат плазмы с высокой концентрацией тромбоцитов. Он содержит различные фак-

торы роста и цитокины, которые улучшают приращу организму способность к восстановлению и регенерации. При трансплантации волосяных фолликулов, плазмотерапия может быть хорошим удерживающим средством для трансплантатов, не причиняющим вреда пациентам. Рекомендуется использовать PRP не в качестве монотерапии, а в качестве адъюванта к медикаментозному лечению. Длительность терапевтического действия составляет 8-12 месяцев. Для лечения андрогенетической алопеции применяется курс, состоящий из 5-10 процедур [3].

Микроиглолчатая терапия (микронидлинг) служит отличным дополнением к стандартной терапии андрогенетической алопеции. В основе лечения – ускорение процесса регенерации кожи за счет создания многочисленных микротравм, возникающих при глубоком проколе тонкими иглами. Вся процедура вызывает различные реакции, которые можно разделить на три основные фазы: воспаление, пролиферацию и ремоделирование. Данная методика способствует активации факторов роста тромбоцитов, которые отвечают за стимуляцию фибробластов к выработке коллагена и эластина. Кроме того, разрушение кожи усиливает проникновение активных ингредиентов. Лечение может проводиться с использованием различных аппаратов, оснащенных иглами различной длины [15].

Применение низкоинтенсивной лазерной терапии (НИЛТ) представляет собой новый подход к лечению отдельных заболеваний волос, в том числе и андрогенетической алопеции. Лазеры и приборы световой терапии используют монохроматические источники света с длиной волны от 600 до 1400 нм в красной/инфракрасной области спектра. Принцип терапии основан на стимуляции повторного перехода волосяных фолликулов из телогеновой фазы в анагенную, предотвращении преждевременного наступления фазы катагена, повышении продолжительности анафазы и активации эпидермальных стволовых клеток в области выпуклости волосяного фолликула. Существуют данные о том, что НИЛТ действует на митохондрии и может привести к изменению клеточного метаболизма за счет увеличения образования АТФ, модуляции активных форм кислорода и индукции транскрипционных факторов. НИЛТ индуцирует экспрессию 5-α редуктазы, которая превращает тестостерон в дигидротестостерон, и в зависимости от параметров лечения, изменяет экспрессию фактора роста эндотелия сосудов, что играет значительную роль в росте волосяного фолликула. Кроме того, было продемонстрировано, что НИЛТ модулирует воспалительные процессы и иммунологические ответы, которые также могут оказывать влияние на восстановление роста волос [3, 5].

С целью профилактики АГА рекомендуется проведение мезотерапии. Это метод внутрикожных микроинъекций, содержащих биоактивные вещества, витамины и микроэлементы. Продолжительность

курса и состав мезококтейля определяет врач-трихолог в индивидуальном порядке. В современной косметологии для профилактики андрогенетической алопеции используют газожидкостный пилинг – аппаратный метод, питающий и стимулирующий волосяные луковицы и карбокситерапию, обеспечивающую кислородное насыщение клеток кожи.

Дарсонвализация волосистой части головы – это аппаратный метод профилактики и лечения АГА с помощью импульсного тока высокой частоты, который обеспечивает усиление микроциркуляции и лимфатического оттока. При этом повышается тонус и всасывающая способность кожи головы, что приводит к более глубокому проникновению косметических средств и, как следствие, улучшению роста волос [3, 15].

Особую роль при лечении пациентов с АГА играет правильный подбор косметических средств по уходу за кожей волосистой части головы. Их использование служит хорошим вспомогательным методом к основной программе лечения. Очищающие средства, сыворотки, лосьоны и кондиционеры должны быть мягкими и бережными, без агрессивных компонентов. Рекомендовано использование специализированных косметических средств против выпадения волос, имеющих в составе витаминные комплексы, аминокислоты, натуральные экстракты растений, эфирные масла, пептиды и другие активные компоненты, обеспечивающие питание и укрепление волосяных луковиц.

Развитие АГА может наблюдаться при несбалансированном питании в результате соблюдения низкокалорийных и вегетарианских диет, а также при лечении голоданием и анорексией. Недостаточное питание ведёт к образованию дефицита не только белка, но и важных микроэлементов, таких как железо, медь, цинк, сера, селен, калий, магний, хром, кремний, что, в свою очередь, негативно сказывается на состоянии волос. Микроэлементы составляют интегральную часть структуры волос. От них зависят форма, цвет, толщина, эластичность и скорость роста волос. Соблюдение правильной сбалансированной диеты, позволяющей обогатить организм всеми необходимыми витаминами и минералами, предотвращает развитие авитаминоза, который также может быть причиной алопеции. Таким образом, назначение диеты с коррекцией дефицита микроэлементов при АГА является обязательным этапом терапии, однако предварительно следует провести обследование на уровень содержания основных микро- и макроэлементов. Диета при лечении АГА требует исключения всех продуктов с выраженным раздражающим действием. Также следует ограничить количество потребляемых сладких и мучных блюд и включить в рацион свежие овощи и фрукты.

Известно, что пищевые добавки могут служить дополнением к основной терапии. Аминокислоты, микроэлементы, витамины и полиненасыщен-

ные жирные кислоты обладают рядом полезных свойств и играют важную роль в здоровье и росте волос. В практике отмечается, что при регулярном и непрерывном приеме, пищевые добавки показывают видимый результат, стимулируют рост волос и значительно уменьшают их потерю [11].

Заключение

Современные методы лечения АГА требуют комплексного подхода, поскольку данное заболевание трудно поддается коррекции. Существующая терапия показывает результаты по возобновлению роста волос лишь у 10%, что свидетельствует о необходимости поиска новых методов лечения. Проблема выпадения волос на сегодняшний день является актуальной и требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Аравийская Е.Р. Руководство по дерматокосметологии / Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В. – СПб.: Фолиант, 2008. – С. – 656.
2. Барканова О.В. Методики диагностики эмоциональной сферы: психологический практикум / О.В. Барканова // Красноярск: Литера-принт, 2009. – С. – 237.
3. Батюк, А. Современные представления о препаратах и методах, применяемых для лечения и профилактики алопеции: часть 2. Иммунологические аспекты / А. Батюк // Косметика и медицина. – 2006. – № 1. – С. 54-63.
4. Божченко А.А. Поражение сально-волосяного аппарата при андрогенетической алопеции: клиническое исследование эффективности некоторых физических методов лечения // Рос. журнал кожн. и вен. болезней. – 2009. – № 1. – С. 51-56.
5. Верхогляд П.В. Влияние эксимерного лазера на микроциркуляцию кожи волосистой части головы / П.В. Верхогляд, П.Я. Пинсон, О.Ю. Олисова // Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2010. – № 2. – С. – 38-41.
6. Гаджигорова А.Г. Миноксидил в лечении алопеции / А.Г. Гаджигорова // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 5 – С. 87-93.
7. Гаджигорова А.Г. Топическая модификация метаболизма тестостерона при лечении андрогенетической алопеции / А.Г. Гаджигорова // Научно-практическое общество врачей косметологов Санкт-Петербурга – 2013 – сборник статей № 14 – С. 70-75.
8. Кардашова Д.З., Василенко П.А., Ли В.А., Карасев Е.А. Комплексный подход: основа эффективного лечения алопеции. Экспериментальная и клиническая дерматокосметология. – 2012. – № 1. – С. 58-63.
9. Костиленко Ю.П., Тихонова О.А. Особенности строения кожи волосистой части головы мужчин при андрогенетической алопеции // Морфология. – 2009. – Т. № 3. – С. 60-65.
10. Самцов А.В., Божченко А.А. Медикаментозная терапия андрогенетической алопеции: современное состояние проблемы. // Клиническая дерматология и венерология. – 2006. – № 1. – С. 11-17.
11. Скальная, М. Г. Макро- и микроэлементы в питании современного человека: эколого-физиологическое и социальные аспекты / М. Г. Скальная, С. В. Нотова. – М.: «РОСМЭМ», 2004. – С. – 310.
12. Тополянский, В. А. Психосоматические расстройства / В. А. Тополянский, М. В. Струковская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – С. – 776.
13. Alsantali A., Shapiro J. Androgens and hair loss // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. – 2009. – Vol. 16, No 3. – P. 246-253.
14. Cotsarelis G. Epithelial stem cells: a folliculocentric view. Journal of Investigative Dermatology. 2006; 126(7): P. 1459-1468.
15. Olsen E.A., Messenger A.G., Shapiro J., et al. Evaluation and treatment of male and female pattern hair loss. // J. Am. Acad. Dermatol. – 2005. – Vol. 52, №2. – P. 301-311.
16. Yip L., Rufant N., Sinclair R. Role of genetics and sex steroid hormones in male androgenetic alopecia and female pattern hair loss: an update of what we now know. Australas J Dermatol 2011; P. 81-88

Клинические и эндоскопические особенности современной язвенной болезни

О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, А.В. Бурлакова

Clinical Endoscopic Features Modern Peptic Ulcer

O.V. Shtygasheva, E.S. Ageeva, A.V. Burlakova

ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», Медико-психолого-социальный институт, г. Абакан; ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Ключевые слова: язвенная болезнь, эндоскопические и клинические признаки язвенной болезни, дифференциальная диагностика

Резюме

Клинические и эндоскопические особенности современной язвенной болезни

О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева, А.В. Бурлакова

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки выявляется у 7-10% взрослого населения. Для общей семиотики заболевания характерно полигенное наследственное предрасположение, нелимитированный возраст манифестации, преобладание пациентов мужского пола.

В статье обсуждается локализация язвенных дефектов. Показано, что дистальная встречается значительно чаще, чем проксимальная. Современная верификация язвенной болезни основана на эндоскопической визуализации. Однако при формировании заключительного диагноза одинаковой ценностью обладают не только результат оценки эндоскопических признаков, но также синергизм эндоскопических и клинических симптомов, включая дебют, динамику заболевания, контекст витального анамнеза и фоновая патология. При обнаружении язв в желудке особое значение приобретают аспекты дифференциального диагноза, когда важно различать язвенную болезнь и инфильтративно-язвенную форму злокачественных новообразований. Обсуждается, что паттерн этих заболеваний формируется под влиянием схожих эндогенных (мужской пол, увеличение возраста) и экзогенных повреждающих факторов (хроническое воспаление в слизистой оболочке желудка, обусловленное инфекцией *Helicobacter pylori*; курение табака, токсические дозы алкоголя). Детально анализируя каждый стигмат и патогенетическую связь симптомов между собой, можно достичь доказательной аргументации диагноза. В конечном итоге именно от этого зависит индивидуальный прогноз для пациента.

Выводы. Симультанное появление язвенных дефектов в желудке и двенадцатиперстной кишке (ДПК) увеличивается с возрастом пациентов 36-59 лет. Характерны высокая доля осложнений: рубцово-язвенная деформация выходного отдела желудка, ДПК, язвенные кровотечения, перфорация язвы. Более глубокого изучения требует феномен множественных язвенных дефектов, поскольку часто сопровождается склонностью к желудочно-кишечным кровотечениям, мани-

Штыгашева Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, проспект Ленина, 92, г. Абакан, Республика Хакасия, Россия olgashtygasheva@rambler.ru

Агеева Елизавета Сергеевна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой биологии медицинской, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «КФУ им. В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, д. 5/2, г. Симферополь, Республика Крым, Россия ageevaeliz@rambler.ru

Бурлакова Анна Валерьевна, студентка 6 курса по специальности Лечебное дело, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, проспект Ленина, 92, г. Абакан, Республика Хакасия, Россия, burlakova.09@list.ru

фестирующим без отчетливой предшествующей клинической симптоматики. К нетипичным проявлениям язвенной болезни относят случаи ЯБ с локализацией в проксимальных отделах желудка, с наличием больших или гигантских размеров язвенных дефектов – требуют эндоскопического мониторинга и дополнительных лабораторных исследований.

Ключевые слова: язвенная болезнь, эндоскопические и клинические признаки язвенной болезни, дифференциальная диагностика

Abstract

Clinical Endoscopic Features Modern Peptic Ulcer

O.V. Shtygasheva, E.S. Ageeva, A.V. Burlakova

Peptic ulcer () of the stomach and duodenum is detected in 7-10% of the adult population. The general semiotics of the disease is characterized by a polygenic hereditary predisposition, an unlimited age of manifestation, and a predominance of male patients.

The article discusses the localization of ulcerative defects. It is shown that the distal one occurs much more often than the proximal one. Modern verification of peptic ulcer disease is based on endoscopic imaging.

However, in the formation of the final diagnosis, not only the result of the assessment of endoscopic signs, but also the synergism of endoscopic and clinical symptoms, including the onset, the dynamics of the disease, the context of the vital history and background pathology, are of equal value. When ulcers are found in the stomach, aspects of the differential diagnosis are of particular importance, when it is important to distinguish between peptic ulcer and infiltrative-ulcerative form of malignant neoplasms.

It is discussed that the pattern of these diseases is formed under the influence of similar endogenous (male gender, increasing age) and exogenous damaging factors (chronic inflammation in the gastric mucosa caused by *Helicobacter pylori* infection; tobacco smoking, toxic doses of alcohol). By analyzing in detail each stigma and the pathogenetic relationship of symptoms to each other, one can achieve an evidence-based argumentation of the diagnosis. Ultimately, it is on this that the individual prognosis for the patient depends.

Conclusions. The simultaneous appearance of ulcerative defects in the stomach and duodenum increases with the age of patients 36-59 years. Peptic ulcer is characterized by a high proportion of complications: cicatricial and ulcerative deformity of the output section of the stomach, duodenum, ulcerative bleeding, and perforation of the ulcer. deeper study requires the phenomenon of multiple ulcerative defects, since it is often accompanied by a tendency to gastrointestinal bleeding, manifesting without a clear previous clinical symptomatology.

Atypical manifestations of peptic ulcer include cases of with localization in the proximal parts of the stomach, with the presence of large or giant ulcers – they require endoscopic monitoring and additional laboratory tests.

Key words: peptic ulcer, endoscopic and clinical signs of peptic ulcer, differential diagnosis

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки выявляется у 7-10% взрослого населения [1, 2]. Для общей семиотики язвенной болезни (ЯБ) характерно полигенное наследственное предрасположение, нелимитированный возраст манифестации, преобладание пациентов мужского пола [3]. Дистальная локализация язвенных дефектов встречается значительно чаще, чем проксимальная. Верификация ЯБ основана на данных эндоскопического исследования. Однако при формировании заключительного диагноза одинаковой ценностью обладают и результат оценки эндоскопических признаков, и синергизм эндоскопических и клинических симптомов, включая дебют, динамику заболевания, контекст витального анамнеза и фоновая патология [4, 5].

Вопросы дифференциального диагноза приобретают особое значение при обнаружении язв именно в желудке, когда важно различать ЯБ и инфильтративно-язвенную форму злокачественных новообра-

зований (ЗНО). Паттерн этих заболеваний формируется под влиянием схожих эндогенных (мужской пол, увеличение возраста) и экзогенных повреждающих факторов (хроническое воспаление в слизистой оболочке желудка, обусловленное инфекцией *Helicobacter pylori*; курение табака, токсические дозы алкоголя). В пользу злокачественного поражения принято относить следующие визуальные признаки (эндоскопические, рентгенологические): очень большие размеры и неправильную форму язвенного дефекта, неровные и бугристые края, инфильтрацию слизистой оболочки вокруг язвы, ригидность стенки желудка в месте изъязвления, локализацию на большой кривизне желудка. Тест на инфекцию *Helicobacter pylori* во всех перечисленных случаях, чаще бывает положительным, поскольку роль бактерии в этиологии или патогенезе ЗНО доказана. Резюмирующее заключение выносят после морфологического исследования слизистой оболочки желудка (СОЖ).

Несмотря на значимость данного метода для выявления ЗНО, он может порождать иллюзию благополучия у врача, даже в том случае, если биопсию проводят повторно, исследуя каждый раз не менее 3-4 кусочков ткани СОЖ, вплоть до полного заживления язвы. Отсутствие рака желудка (аденокарциномы) не всегда означает отсутствие ЗНО. Изъязвления опухолевого генеза, вызванные экстранодальной лимфомой или гастроинтестинальной стромальной опухолью, распространяются под слизистой оболочкой желудка. В таких случаях рутинная гистологическая детекция не даст нужного ответа, материал биопсии должен исследоваться методами иммуногистохимического анализа. В ряде случаев выделяют идиопатические язвы желудка. Изъязвления не носят какой-либо симптоматический характер, достоверно не связаны с приёмом НПВП, *Helicobacter pylori*-негативны. К возникновению таких язв предрасполагают определённые факторы: пожилой возраст, нарушения процессов образования слизи в желудке, нервно-психические стрессы, мезентериальная ишемия [1].

Достичь доказательной аргументации диагноза можно, если детально анализировать каждый стигмат и патогенетическую связь симптомов между собой. В конечном итоге именно от этого зависит индивидуальный прогноз для пациента.

Цель работы

Оценить клинические, эндоскопические и общие семиологические признаки язвенной болезни.

Материал и методы

В «Республиканской клинической больнице им. Г.Я. Ремишевской» (г. Абакан) проведено ретроспективное обсервационное «поперечное» (одномоментное) исследование пациентов госпитального контингента по картам стационарного наблюдения (Ф-003-у) с заключительным диагнозом язвенная болезнь (К.25 и К.26, МКБ 10-го пересмотра). Диагноз верифицирован эндоскопическим исследованием (100%). В 2018-2020 годы выписан 371 пациент с язвенной болезнью, включая хирургические (51,2%) и терапевтические (48,8%) профили отделений больницы. Случайным методом отобран каждый второй пациент (48,8%), соответствующий критериям включения. Когорту исследования составил 181 пациент, в том числе женщин 53,6% (n=97) и мужчин 46,4% (n=84); средний возраст 53 года (диапазон от 18 до 89 лет).

Стратификация эндоскопических характеристик язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК проведена на основании отечественных клинических рекомендаций и включала локализацию, размеры, число язвенных поражений, стадии течения и осложнения заболевания [6, 7].

Селекция возраста пациентов (лет): 18-44 (молодой); 45-59 (средний); 60-74 (пожилой возраст); 75-

89 (старческий), согласно классификации ВОЗ.

Для статистической обработки результатов использовали пакет прикладных программ Statistica 8.1. Так как распределение сравниваемых показателей отличалось от нормального, то применяли непараметрическую статистику. Количественные значения представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1 и Q3). Качественные переменные представлены абсолютными переменными (%). Для оценки связи признаков для независимых групп применяли сравнение по критерию Манна-Уитни для двух групп и сравнение по критерию χ^2 Пирсона. Коэффициент считался статистически значимым при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В когорте пациентов госпитального контингента с ЯБ зафиксирована следующая структура по локализации язвенных дефектов слизистой оболочки: в желудке – 46,9%, в ДПК – 40,9%, симультанное расположение язв в желудке и ДПК – 12,2% пациентов. Среди язв желудка доминировала дистальная локализация (28,7%), в два раза меньше доля язв с мезогастральным расположением (13,2%), проксимальные язвы составляли 5,0% случаев. Среди дуоденальных язв достоверно преобладали случаи с локализацией в луковице (35,9%). Постбульбарные язвы встречались редко – 4,9%.

Множественные язвенные дефекты слизистой оболочки (60,3%) встречались в 1,5 раза чаще, чем одиночные (39,7%). Стратификация язвенных дефектов в зависимости от их размеров, выявила абсолютное большинство совокупности язв (92,7%) малых (до 0,5 см диаметре) и средних размеров (0,6-1,9 см) в диаметре. Язвы таких размеров чаще всего встречались при любом их расположении в желудке и ДПК. Доля больших язв (2,0-3,0 см) составила 5,5%, а гигантских (более 3,0 см) – 1,6%.

В когорте пациентов с ЯБ установлена закономерность, связанная с локализацией язвы. Симультанное расположение язв в желудке и ДПК в 1,7 раза чаще фиксировалось у мужчин (15,5%), чем у женщин (9,3%).

У женщин в 1,5 раза чаще, чем у мужчин встречалась ЯБ с локализацией в желудке (55,7% и 36,9%, соответственно), при этом именно дистальное расположение язвенного дефекта обусловило статистически значимые различия в зависимости от пола пациентов – в 1,5 раза (у 48,4% мужчин и 70,4% женщин, $p < 0,05$). Язвы в средней части желудка, напротив, в 2 раза чаще были у мужчин (у 41,9% мужчин и 20,4% женщин, $p < 0,05$). Проксимальное расположение язв у мужчин (9,7%) и женщин (9,3%) находилось на одинаковом уровне.

Дуоденальные язвы у мужчин встречались чаще, чем у женщин (в 1,4 раза, 47,6% и 35,1%), преобладали в луковице ДПК (89,2%). Однако у женщин в 2 раза чаще фиксировалось ретробульбарное расположение язвенных дефектов, по сравнению с распо-

Табл. 1.

Локализация язвенных дефектов слизистой оболочки желудка и ДПК в зависимости от возраста пациентов

Локализация язвенных дефектов	Возраст в годах, % (n)				
	Всего	18-35 (1)	36-59 (2)	60-74 (3)	75-89 (4)
Желудок	46,9 (85)	9,4 (8)	41,2 (35) ¹	34,1 (29) ²	15,3 (13) ^{3,4}
проксимальная часть	9,3 (8)	1,2 (1)	1,2 (1)	2,3 (2)	4,6 (4)
мезогастральная часть	28,3 (24)	1,2 (1)	14,1 (12) ¹	11,8 (10) ²	1,2 (1) ^{3,4}
дистальная часть	62,4 (53)	7,0 (6)	25,9 (22) ¹	20,0 (17) ²	9,5 (8) ^{3,4}
Двенадцатиперстная кишка	40,9 (74)	9,5 (7)	47,3 (35) ¹	37,8 (28) ²	5,4 (4) ^{3,4}
луковица	89,2 (66)	9,5 (7)	43,2 (32) ¹	31,1 (23) ²	5,4 (4) ^{3,4}
постбульбарный отдел	10,8 (8)	0 (0)	4,1 (3)	6,7 (5)	0 (0)
Симультанные язвы желудка и ДПК	12,2 (22)	9,1 (2)	45,5 (10) ¹	31,8 (7) ²	13,6 (3) ^{3,4}
Все случаи	100,0 (181)	9,4 (17)	44,2 (80) ¹	35,4 (64) ²	11,0 (20) ^{3,4}

Примечание. статистическая значимость различий ($p < 0,05$) между сравниваемыми возрастными группами: ¹ – между (1) и (2), ² – между (1) и (3), ³ – между (2) и (4), ⁴ – между (3) и (4)

Табл. 2

Частота доминирующих субъективных симптомов у пациентов с язвенной болезнью

Субъективные симптомы	Всего	Группы пациентов, % (n)	
		Мужчины	Женщины
	100,0 (181)	(84)	(97)
Боль	63,5 (115)	57,1 (48)	69,1 (67) ¹
Изжога/кислая отрыжка	63,5 (115)	57,1 (48)	69,1 (67)
Тошнота/рвота, приносящая облегчение	16,0 (29)	10,7 (9)	20,6 (20)
Рвота «кофейной гущей», мелена	14,4 (26)	23,8 (20)	6,2 (6) ¹
Запоры	7,2 (13)	4,8 (4)	9,3 (9)

Примечание. ¹ – статистическая значимость различий между сравниваемыми группами ($p < 0,05$)

ложением у мужчин (14,7% и 7,5%, соответственно).

При анализе локализации язвенных дефектов СОЖ и ДПК в зависимости от возраста пациентов было показано, что чаще встречались пациенты среднего (44,2%) и пожилого возраста (35,4%). Данные когорты пациенты чаще всего имели симультанное поражение в желудке и ДПК (пациенты среднего возраста – 45,5%, пожилого возраста – 31,8%), язвы в желудке (41,2% и 34,1%, соответственно), дуоденальные язвы (45,5% и 35,4%, соответственно) (табл. 1).

Стадия течения заболевания и осложнения

Пациенты с текущим обострением ЯБ (100,0%); наряду с острыми язвами фиксировались язвы в стадии рубцевания («красного» и «белого» рубца), предшествующие текущему обострению (6,6%). Чаще всего у пациентов выявлялась рубцово-язвенная деформация выходного отдела желудка или

ДПК (40,3%), язвенные кровотечения (19,3%) и признаки перенесённой перфорации язвы (9,9%).

Чаще всего у пациентов с ЯБ встречались: боль (63,5%); изжога, кислая отрыжка (63,5%); тошнота и рвота, приносящая облегчение (16,0%). Признаки массивного желудочного кровотечения (рвота «кофейной гущей», мелена) регистрировались у 14,4% пациентов. Жалобы у мужчин и женщин различались по частоте проявлений. У женщин чаще, чем у мужчин встречался боль и изжога (в 1,4 раза), тошнота и рвота, приносящая облегчение (в 2 раза). У мужчин признаки кровотечения из желудка/ДПК встречались в 3,8 раз чаще, чем у женщин ($p < 0,05$, табл. 2).

При оценке этиологии и факторов риска ЯБ в когорте было показано, доля пациентов, кому был выполнен быстрый уреазный тест, составила 62,4% случаев ($n=113$). Из них положительный статус *Helicobacter pylori* установлен в 74,6% случаев (женщины – 70,8% ($n=46$), мужчины – 79,2% ($n=38$)). Систематически принимали НПВП – 14,9%

пациентов, женщины в 1,7 раза чаще, чем мужчины (17,5% и 11,9%, соответственно). Курили в 9,6 раз чаще мужчины, чем женщины (20,2% и 2,1%, соответственно). У каждого пятого пациента (20,4%) встречалось сочетание факторов риска, у женщин в 2,7 раз чаще по сравнению с мужчинами (22,7% и 8,3%).

Выводы

К современным особенностям ЯБ можно отнести клинические проявления, укладывающиеся в триаду Cruveilhier (боль, рвота, кровотечение) и эндоскопические признаки: множественные язвенные дефекты, малых и средних размеров, с преимущественной локализацией в дистальных отделах желудка или луковице ДПК. Симультанное появление язвенных дефектов в желудке и ДПК увеличивает с возрастом пациентов (36-59 лет). Характерны высокая доля осложнений: рубцово-язвенная деформация выходного отдела желудка, ДПК (40,3%), язвенные кровотечения (19,3%), перфорация язвы (9,9%). Этиологически язвенная болезнь ассоциирована с инфекцией *Helicobacter pylori* и приёмом НПВП.

Более глубокого изучения требует феномен множественных язвенных дефектов, поскольку признак является характерным для «стрессовых язв» и язв, связанных с приёмом НПВП. Эта группа симптоматических язв часто сопровождается склонностью к желудочно-кишечным кровотечениям (40-45%), манифестирующим без отчетливой предшествующей клинической симптоматики.

К нетипичным проявлениям язвенной болезни относят случаи ЯБ с локализацией в проксимальных отделах желудка (9,4%), с наличием больших (5,5%) или гигантских (1,6%) размеров язвенных дефектов – требуют эндоскопического мониторинга и дополнительных лабораторных исследований.

Литература

1. Chung, Chiang, Lee systemic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *Korean. Intern. Med.* 2015; 30: 559-570. doi: 10.3904/kjim.2015.30.5.559
2. Chan, Lau Peptic ulcer disease. In: *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 10th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. 2015; 14.
3. Holster, Kuipers Management of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding: current policies and future perspectives. *World Gastroenterol.* 2012; 18(11). 1202-1207. doi: 10.3748/wjg.v18.i11.1202
4. Brullet, Garcia-Iglesias, Calvet, Papo, Planella, Pardo, Junquera, Montoliu, Ballester, Martínez-Bauer, Suarez, Campo Endoscopist's judgment is as useful as risk scores for predicting outcome in peptic ulcer bleeding: a multicenter study. *Clin. Med.* 2020;9(2):408. doi: 10.3390/jcm9020408
5. Mullady, Wang, Waschke clinical practice update on endoscopic therapies for non-variceal upper gastrointestinal bleeding: expert review. *Gastroenterology*. 2020;159(3):1120-1128. doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.095
6. Ивашкин В. Т., Шептулин А. А., Маев И. В., Баранская Е. К., Трухманов А. С., Лапина Т. А., Бурков С. Г., Калинин А. В., Ткачев А. В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению язвенной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2016; 26(6):40-54. doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-6-40-54
7. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Царьков П. В., Коралев М. П., Андреев Д. Н., Баранская Е. К., Бурков С. Г., Деринев А. А., Ефетов С. К., Лапина Т. А., Павлов П. В., Пирогов С. С., Ткачев А. А., Трухманов А. С., Федоров Е. А., Шептулин А. А. Диагностика и лечение язвенной

болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества колоректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2020; 30(1):49-70. doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70

Оспа обезьян. Бояться ли России новой эпидемии?

Н.В. Жукова, Е.А. Ицкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай, И.Г. Ульченко

Smallpox monkeys. Should Russia be afraid of a new epidemic?

N.V. Zhukova, E.A. Itskova, O.N. Kryuchkova, E.A. Kostyukova, Yu.A. Lutai, I.G. Ulchenko

Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», г. Симферополь

Ключевые слова: оспа обезьян, вспышка заболевания, пути передачи вируса, клиническая картина, противовирусная терапия, вакцинопрофилактика

Резюме

Оспа обезьян. Бояться ли России новой эпидемии?

Н.В. Жукова, Е.А. Ицкова, О.Н. Крючкова, Е.А. Костюкова, Ю.А. Лутай, И.Г. Ульченко

Возбудителем оспы обезьян является вирус оспы обезьян, относящийся к роду *Orthopoxvirus* в семействе *Poxviridae*. Оспа обезьян – вирусное зоонозное заболевание, встречающееся в основном в заросших влажными тропическими лесами районах Центральной и Западной Африки и эпизодически завозимое в другие регионы. Клинические проявления оспы обезьян включают лихорадку, высыпания и увеличение лимфатических узлов и могут привести к ряду медицинских осложнений. Оспа обезьян обычно является самоизлечивающимся заболеванием, симптомы которого сохраняются от двух до четырех недель. Иногда болезнь протекает в более тяжелой форме. За последнее время летальным исходом заканчивалось примерно 3-6% случаев заражения. Вирус оспы обезьян передается человеку через тесный контакт с зараженным человеком или животным, а также через соприкосновение с загрязненными вирусными частицами предметами. От человека к человеку оспа обезьян передается через тесный контакт с очагами поражений кожи, биологическими жидкостями и загрязненными предметами (например, постельным бельем), а также воздушно-капельным путем. Вакцины, которые использовались в рамках программы по искоренению натуральной оспы, также защищают от оспы обезьян. Существуют и более новые вакцины, одна из которых одобрена для

Ключевые слова: оспа обезьян, вспышка заболевания, пути передачи вируса, клиническая картина, противовирусная терапия, вакцинопрофилактика, профилактики оспы обезьян.

Жукова Наталья Валериевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Coqulmo@yandex.ru

Ицкова Елена Анатольевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Coqulmo@yandex.ru

Крючкова Ольга Николаевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Профессор, доктор медицинских наук E-mail: kyuchkova62@yandex.ru, Coqulmo@yandex.ru

Костюкова Елена Андреевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7 Кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) ассистент, кандидат медицинских наук E-mail: Coqulmo@yandex.ru

Лутай Юлия Александровна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук E-mail: Coqulmo@yandex.ru

Ульченко Ирина Григорьевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». medfarmservice_simf@rambler.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Abstract

Smallpox monkeys. Should Russia be afraid of a new epidemic?

N.V. Zhukova, E.A. Itskova, O.N. Kryuchkova, E.A. Kostyukova, Yu.A. Lutai, I.G. Ulchenko

The causative agent of monkeypox is the monkeypox virus, belonging to the genus *Orthopoxvirus* in the family *Poxviridae*. Monkeypox is a viral zoonotic disease found mainly in tropical rainforest areas of Central and West Africa and occasionally imported to other regions. The clinical manifestations of monkeypox include fever, rash, and swollen lymph nodes and can lead to a number of medical complications. Monkeypox is usually a self-limiting disease, with symptoms lasting two to four weeks. Sometimes the disease is more severe. In recent years, approximately 3-6% of cases of infection have ended in death. Monkeypox virus is transmitted to humans through close contact with an infected person or animal or through contact with objects contaminated with viral particles. Monkeypox is transmitted from person to person through close contact with skin lesions, bodily fluids, and contaminated objects (such as bed linen), as well as through airborne droplets. The vaccines used in the smallpox eradication program also protect against monkeypox. There are also newer vaccines, one of which is approved to prevent monkeypox.

Key words: monkeypox, disease outbreak, ways of virus transmission, clinical picture, antiviral therapy, vaccine prophylaxis

Не успел мир оправиться от пандемии новой коронавирусной инфекции, как появились два новых потенциально опасных инфекционных заболевания — гепатит неизвестного происхождения и оспа обезьян. Последняя на самом деле не нова — случаи заражения регистрировали в Африке еще в 2018 году, но сейчас она добралась до Европы.

Что такое оспа обезьян и откуда она взялась

Оспа обезьян является редким заболеванием, которое вызывает вирус оспы обезьян, структурно связан с вирусом оспы и вызывает схожую, но обычно умеренную болезнь.

Оспу обезьян впервые обнаружили в Датской лаборатории 64 года назад — в 1958 году. Название дали по происхождению вируса. Тогда обнаружили две генетически родственные подгруппы вируса:

Западноафриканскую и Бассейна реки Конго, она же Центральнаяафриканская. Вторая более заразна и может вызвать более тяжелые формы заболевания [1].

Оспа обезьян, как и оспа, относится к группе *ортопоксвирусов* [2]. Несмотря на свое название, нечеловекообразные приматы не являются резервуарами вируса оспы обезьян. Хотя резервуар заболевания неизвестен, основными подозреваемыми являются мелкие грызуны (например, белки) дождевых лесов Африки, по большей части обитающие в Западной и Центральной Африке.

Заболевание среди людей регистрируется в Африке спорадически, реже в виде эпидемий. Большинство зарегистрированных случаев имели место в Демократической Республике Конго. С 2016 года подтвержденные случаи заболевания также зарегистрированы в Сьерра-Леоне, Либерии, Центральноафриканской Республике, Республике Конго и Нигерии, где за последнее время произошла самая крупная вспышка заболевания. Считается, что недавнее 20-кратное увеличение заболеваемости связано с прекращением вакцинации против оспы в 1980 году; лица, получившие противосспенную вакцину даже более чем за 25 лет до этого, входят в группу с уменьшенным риском развития обезьяньей оспы. Случаи оспы обезьян в Африке также увеличиваются, потому что люди все больше и больше вторгаются в места обитания животных, которые переносят этот вирус [3].

В США вспышка оспы обезьян произошла в 2003 г., когда зараженные грызуны были ввезены в качестве домашних животных из Африки, вирус передался луговым собачкам, которые тогда заразили людей на Среднем Западе. При вспышке инфекции было зафиксировано 35 подтвержденных, 13 вероятных и 22 подозреваемых случая в 6 штатах, однако смертельных исходов отмечено не было [4].

По данным на 30 мая 2022 года в мире зарегистрировано

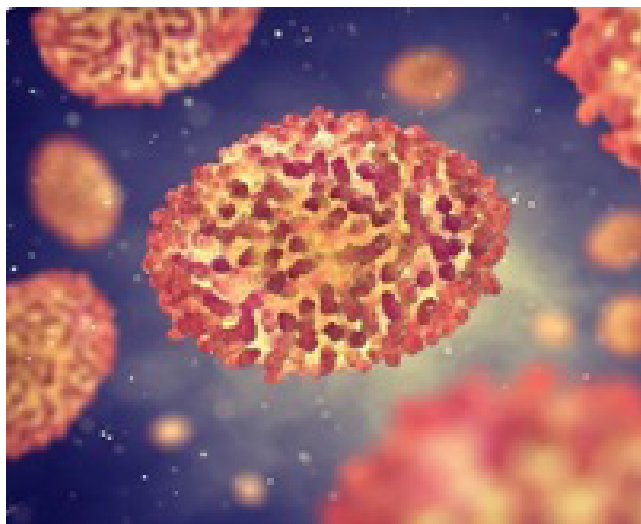


Рис. 1 Вирус оспы обезьян

стрировано 257 подтвержденных и 120 предполагаемых случаев заражения оспой обезьян. Это пациенты из 23 стран, говорится в докладе ВОЗ. Первый в этом году летальный случай зафиксировали в Нигерии. «Скончался 40-летний пациент с сопутствующими заболеваниями, который принимал иммуносупрессоры», — заявили в нигерийском Центре по контролю за заболеваниями. По словам представителей службы здравоохранения страны, нет никаких свидетельств о новом или необычном способе передачи вируса; симптомы и клинические проявления болезни тоже не изменились [5].

Вспышка зародилась в Западной Африке. Это подтверждают результаты исследования испанских ученых из Института здоровья Карлоса III, которые секвенировали геном вируса. Из Африки болезнь уже распространилась на Америку и Европу. Больше всего подтвержденных случаев — 106 — сейчас в Великобритании. На втором месте Португалия с 49 зараженными, затем Канада, где насчитывается 26 пациентов. Случаи заражения есть и в Нидерландах, Испании, Бельгии, Франции и Германии; один зарегистрировали в граничащей с Россией Финляндии. В нашей стране пока ни одного случая заражения, даже неподтвержденного лабораторно, нет. Летальность составляет 3-6%, но может достигать и 11%, особенно среди детей.

Первые случаи заболевания оспой обезьян, выявленные в нескольких странах в разных регионах ВОЗ, не имели эпидемиологической связи с районами, в которых случаи заболевания оспой обезьян регистрировались в предыдущие годы. Это позволяет предположить, что в этих странах в течение некоторого времени передача инфекции могла оставаться незамеченной. Большинство подтвержденных случаев заболевания оспой обезьян происходит среди мужчин, чаще всего среди гомосексуалистов, бисексуалов и других мужчин, вступающих в половые контакты с мужчинами, в городских районах, которые объединены в кластеры в рамках социальных и сексуальных сетей [5].

Человек может заразиться в ходе контакта с больным животным или его тканями, кровью, биологическими жидкостями, кожей или слизистой. Болезнь передается также воздушно-капельным и контактным путями. Известны случаи заражения при употреблении мяса инфицированных животных, не прошедшего достаточную термическую обработку; при контакте с биологическими жидкостями инфицированного или через предметы обихода. Есть вариант развития врожденной оспы обезьян — когда вирус передается через плаценту [8].

Общий показатель повторной вспышки инфекции после контакта с известным источником составляет 3%, и такой показатель до 50% был зарегистрирован у людей, живущих с лицом, инфицированным обезьяньей оспой. Была также задокументирована передача инфекции в больницах. Большинство пациентов — дети. В Африке частота летального исхода колеблется от 4 до 22% [9].



Рис. 2. Пустулы у пациента с оспой обезьян

Как диагностировать оспу обезьян

У оспы обезьян нет специфических симптомов, которые позволяют однозначно диагностировать ее по клинической картине. Сейчас основным методом подтверждения диагноза — ПЦР-тест [10].

Стандартный инкубационный период заболевания 6-16 дней, но может составлять от 5 до 21 дня. Симптомы, которые развиваются до пятого дня болезни — лихорадка, лимфаденопатия, сильная головная боль, миалгия, астения. На первый-третий день появляются высыпания на лице, на коже ладоней и ступней, слизистых оболочках полости рта, на гениталиях. Именно эти симптомы увидят врачи первичного звена, если к ним придет пациент с новой болезнью. Лимфаденопатия на продромальной стадии может стать клиническим признаком, позволяющим отличить оспу обезьян от натуральной оспы [6].

Постепенно высыпания принимают форму пустикул и покрываются корочкой, которые сохраняются на коже три недели. Осложнения — вторичные инфекции, бронхопневмония, сепсис, энцефалит и инфекция роговицы с последующей потерей зрения. Пациенты с тяжелой формой болезни проводят в стационаре от пяти дней до нескольких недель [7].

Дифференциальную диагностику нужно проводить с другими экзантемными заболеваниями — ветряной оспой, корью, сифилисом и медикаментозной аллергией. Чтобы подтвердить диагноз с помощью ПЦР-теста, нужно взять на анализ образцы кожных поражений. Их следует хранить в холоде в сухих стерильных пробирках без транспортной среды для вирусов [11].

Так как период виремии короткий, кровь на анализ брать бессмысленно. По данным Минздрава, проводить серологические тесты и анализы на антигены в этом случае тоже не нужно.

Как лечить оспу обезьян

Пока лечение оспы обезьян симптоматическое и направлено на поддержание организма в борьбе с болезнью. Специфических препаратов против этой инфекции нет. Всем заразившимся рекомендуют постельный режим, обильное питье; запрещают трогать руками слизистые, чтобы в других органах не раз-

Рекомендации для групп риска по вакцинации MVA-BN (торговое название Imvanex) и бустерным дозам в зависимости от предшествующей иммунизации. Рекомендации по до- и постконтактной вакцинации при оспе обезьян, Агентство по безопасности в области здравоохранения Великобритании.

Предшествующая вакцинация	Сразу после контакта	Нужна изоляция после контакта	В течение 28 дней	В течение двух лет
Нет предшествующей вакцинации	Первая доза	Да	Вторая доза	Бустерная доза
Живая вакцина (HE Imvanex)	Первая доза	Нет	-	-
Первая доза Imvanex	Вторая доза	Да	-	Бустерная доза
Полная вакцинация Imvanex менее двух лет назад	-	Нет	-	Бустерная доза
Полная вакцинация Imvanex более двух лет назад	Бустерная доза	Нет	-	-

вилась вторичная инфекция. Ухаживать за глазами и кожей нужно согласно рекомендациям, принятым в конкретной стране. Врачи обязаны наблюдать, нет ли у пациентов затрудненного дыхания; следить за размером лимфоузлов и абсцессов, чтобы они не вызвали обструкцию дыхательных путей.

Специфические противовирусные препараты, в том числе tecovirimat, одобренные для лечения оспы обезьян, назначают только пациентам с тяжелой симптоматикой или с высоким риском летального исхода. К последним относятся, например, пациенты, принимающие иммуносупрессивные препараты, и маленькие дети. Такие препараты уже назначали пациентам в Великобритании и США. В России лекарство не зарегистрировано.

В частности, эффективность tecovirimat и brincidofovir в лечении пациентов с оспой изучал врач из Ливерпуля Хью Адлер. В исследовании, результаты которого 24 мая опубликовал авторитетный научный журнал *The Lancet*, Адлер приводит данные о лечении семи пациентов, заразившихся этим вирусом в 2018-2021 годах. Три пациента, которые получали brincidofovir, не завершили курс лечения — у всех вырос уровень печеночного фермента аланинаминотрансферазы (АЛТ). Повышение АЛТ — маркер повреждения печени; его наблюдают и при других тяжелых состояниях, например, инфаркте миокарда. При этом корреляции между приемом препарата и течением болезни врачи не выявили. Tecovirimat, который изначально разрабатывали против натуральной оспы, лечили одного пациента, у которого не обнаружили побочных эффектов от препарата. Адлер и его коллеги сделали вывод, что лекарство способно предотвращать развитие тяжелой степени заболевания, но, чтобы подтвердить это, нужны дальнейшие исследования [24].

Отечественное Министерство здравоохранения тоже говорит, что в стране и в мире нет препаратов против этой болезни. «В России отсутствуют лекарственные препараты для специфического лечения оспы обезьян. Единственным лицензированным (ЕМА, 2022) препаратом для терапии оспы обезьян является препарат tecovirimat. Зарегистрированных препаратов моноклональных антител нет», — сооб-

щило в письме ведомство. ВОЗ обещает «в кратчайшие сроки» разработать гайдлайн по лечению оспы обезьян.

Что делать, чтобы не заразиться

Вакцинация. По данным исследований, вакцина против натуральной оспы защищает от заражения обезьяньим вирусом. Ее эффективность в этом случае достигает 85% — таковы данные обсервационных исследований. Поэтому Минздрав считает, что жители России, привитые от оспы — а это люди, родившиеся до 1979 года — «относительно защищены» от заражения.

В России зарегистрированы три вакцины для профилактики натуральной оспы, и все они отечественно производства: «Вакцина оспенная живая» и инактивированная «ОспаВир от НПО «Микроген», живая вакцина «ТЭОВак» от 48 ЦНИИ Минобороны России [13]. В Европе и США зарегистрирована одна вакцина MVA-BN компании Bavarian Nordic. Британские органы системы здравоохранения рекомендуют прививать ей медработников и представителей других профессий, находящихся в зоне риска заражения [14]. Правила иммунизации приведены в таблице 1.

Изоляция. Вирус оспы обезьян по российской классификации относится к первой, самой опасной группе патогенности (согласно СанПиН 3.3686-21) [15]. По правилам Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC), регулирующим документам Канады, Великобритании и Европейских стран, вирус оспы обезьян относится к третьей группе риска — аналог российской второй группы патогенности. И для первой, и для второй группы патогенности действуют правила по предотвращению особо опасных инфекций: пациента с подозрением на оспу нужно изолировать, медработнику — принять меры профилактики, вызвать эпидбригаду или специалистов инфекционного отделения. Все медработники, контактирующие с пациентом, должны носить защитный костюм. О происшествии сообщить в Роспотребнадзор [16, 17].

Литература

1. Маренникова С. С., Шелкунов С. Н. Патогенные для человека ортопоксвирусы. — М., KMK Scientific Press Ltd., 1998. — 386 с.
2. *Virus taxonomy: The classification and nomenclature of viruses. Ninth report of the International Committee on Taxonomy of viruses* / Eds A. M. Q. King, M. J. Adams, E. B. Carstens, E. J. Lejkowitz. — Elsevier/Academic Press, 2012. — P. 300-301.
3. Rimoin A. W., Mulembakani P. M., Johnston S. C. et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. — 2010. — Vol. 1. — P. 16262-16267.
4. Nolen L.D., Osadebe L., Katomba J. et al. Extended human-to-human transmission during a monkeypox outbreak in the Democratic Republic of the Congo. *Emerg Infect Dis* Критические инфекционные заболевания 22 (6):1014-1021, 2016.
5. Материалы Совещания Комитета Международных медико-санитарных правил (2005 г.) по чрезвычайной ситуации в связи со вспышкой оспы обезьян в нескольких странах. 25 июня 2022 г. ВОЗ. Интернет-ресурс-<https://www.who.int>
6. Reynolds M. G., Yorita K. L., Kuehnert M. J. et al. Clinical manifestations of human monkeypox influenced by route of infection // *J. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 194. — P. 773-780.
7. Huhn G. D., Bauer A. M., Yorita K. et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease // *Clin. Infect. Dis.* — 2005. — Vol. 41. — P. 1742-1751.
8. Guarner J., Johnson B. J., Paddock C. D. et al. Monkeypox transmission and pathogenesis in prairie dogs // *Emerg. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 10, N 3. — P. 426-431.
9. Jeżek Z., Grab B., Szczeniowski M. V. et al. Оспа обезьян у человека: частота вторичных случаев // *Бюл. ВОЗ*. — 1988. — Т. 66, № 4. — С. 43-49.
10. Damon I. K. Status of human monkeypox: clinical disease, epidemiology and research // *Vaccine*. — 2011. — Vol. 29, suppl. 4. — P. 54-59.
11. Reynolds M. G., Yorita K. L., Kuehnert M. J. et al. Clinical manifestations of human monkeypox influenced by route of infection // *J. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 194. — P. 773-780.
12. Хью Адлер. Клинические особенности и лечение оспы обезьян у человека: ретроспективное наблюдательное исследование в Великобритании/ *TheLancet.com/infection* 26 мая 2022 г.
13. Проведение вакцинопрофилактики натуральной оспы. Методические указания МУ 3.3.1.2044-06. — М., 2006.
14. Hatch G. J., Graham V. A., Benley K. R. et al. Assessment of the protective effect of imvamune and Acam2000 vaccines against aerosolized monkeypox virus in cynomolgus macaques // *J. Virol.* — 2013. — Vol. 87, N 14. — P. 7805-7815.
15. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 г. № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 „Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней“»
16. Санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I — II групп патогенности (опасности)» / Приложение 3 // М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. — 2014. — 195 с.
17. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение оспы обезьян» от 28.06.2022. М.2022.

Инфекция COVID-19 как вероятный триггер воспалительного заболевания кишечника. Клинический случай.

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапак, В.Е. Конопелько, И.А. Иськова, В.В. Кривой

COVID-19 infection as a likely trigger for inflammatory bowel disease. Clinical case

I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, V.E. Konopelko, I.A. Iskova, V.V. Krivy

COVID-19 infection as a likely trigger for inflammatory bowel disease. Clinical case

Ключевые слова: инфекция COVID-19, язвенный колит, гормональная резистентность, биологическая терапия.

Резюме

Инфекция COVID-19 как вероятный триггер воспалительного заболевания кишечника. Клинический случай.

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапак, В.Е. Конопелько, И.А. Иськова, В.В. Кривой

Коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19), вызванная новым SARS-CoV-2, представляет собой новый острый инфекционный респираторный синдром, выявленный в декабре 2019 года. Возникновение кишечных симптомов у пациентов с инфекцией COVID-19 может иметь разнообразные этиопатогенетические связи. Установлена связь коронавируса с рецепторами эпителия пищевода, желудка, энтероцитами. Тяжелая форма COVID-19 характеризуется цитокиновым штормом, в котором присутствует большое количество нейтрофилов, лимфоцитов, макрофагов и иммунных медиаторов, включая фактор некроза опухоли (ФНО). Для лечения инфекции SARS-CoV-2 были предложены биологические препараты против ФНО. Хорошо известно, что ФНО является основным медиатором воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) и почти всех острых воспалительных реакций. Необходимость проведения дифференциально-диагностического поиска продиктована не только собственно инфекцией, но и другими факторами, потенциально повреждающими желудочно-кишечный тракт: применением антибактериальных препаратов, глюкокортикостероидов, антикоагулянтов. В этой статье делается попытка предупредить о возможности развития ВЗК одновременно с инфекцией COVID-19 или после нее. Вместе с тем, в когорте пациентов с новой коронавирусной инфекцией не исключается вероятность манифестации воспалительных заболеваний кишечника, которые в дальнейшем будут определять не только лечебную тактику, но и прогноз для здоровья и жизни.

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». kltra3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Цапак Татьяна Анатольевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: tsapyak69@mail.ru

Иськова Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кривой Валерий Валентинович, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-kryuu@mail.ru

Abstract**COVID-19 infection as a likely trigger for inflammatory bowel disease. Clinical case***I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, V.E. Konopelko, I.A. Iskova, V.V. Krivy*

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the novel SARS-CoV-2, is a new acute infectious respiratory syndrome that was identified in December 2019. The occurrence of intestinal symptoms in patients with COVID-19 infection may have a variety of etiopathogenetic links. Coronavirus has been linked to receptors in the epithelium of the esophagus, stomach, and enterocytes. Severe COVID-19 is characterized by a cytokine storm that contains large numbers of neutrophils, lymphocytes, macrophages, and immune mediators, including tumor necrosis factor (TNF). Anti-TNF biologics have been proposed to treat SARS-CoV-2 infection. It is well known that TNF is the main mediator of inflammation in IBD and almost all acute inflammatory reactions. The need for a differential diagnostic search is dictated not only by the infection itself, but also by other factors that potentially damage the gastrointestinal tract: the use of antibacterial drugs, glucocorticosteroids, and anticoagulants. This article attempts to warn against the possibility of developing IBD at the same time as or after COVID-19 infection. At the same time, in a cohort of patients with a new coronavirus infection, the likelihood of manifestation of inflammatory bowel diseases is not ruled out, which in the future will determine not only treatment tactics, but also the prognosis for health and life.

Key words: COVID-19 infection, ulcerative colitis, hormone resistance, biological therapy.

Вирус COVID-19 может поражать желудочно-кишечный тракт несколькими путями. Во-первых, возможно рецептор-опосредованное проникновение в клетки организма. Во-вторых, он способен индуцировать воспаление и изменять проницаемость слизистых оболочек. Наконец, вирус, возможно, влияет на состав микробиоты кишечника, нарушает взаимодействие оси «кишка-легкие» и, таким образом, дополнительно способствует прогрессированию респираторных симптомов.

Установлено, что коронавирус связывается с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2, или angiotensin converting enzyme 2 – ACE2) и проникает в клетку. Наиболее высокая экспрессия рецепторов АПФ2 отмечается во II типе альвеолярных клеток в легких, а также в эпителии пищевода, в железистых эпителиальных клетках желудка, энтероцитах тонкой и толстой кишки, клетках поджелудочной железы, что может приводить к возникновению желудочно-кишечных симптомов [1, 2, 3, 4]. Появление гастроэнтерологической симптоматики, исходя из опубликованных исследований прошлых лет, специалисты объясняют также воздействием многочисленных провоспалительных цитокинов [1, 5].

Описанные случаи изменения кишечника при COVID-19 у пациентов без исходных хронических заболеваний кишечника могут быть следствием мезентериального тромбоза, т.е. являются ишемическими [6] или расцениваются как колит без детализации [7]. Принимая во внимание развивающийся в ряде случаев «цитокиновый шторм», имеются предположения о возникновении васкулита с поражением кишечника. Кроме того, учитывая мощное

антибактериальное лечение пневмонии антибиотиками, возможно развитие псевдомембранозного колита, что наблюдалось достаточно часто. В тяжелых случаях поражение захватывало тонкую кишку [1, 8].

В клиническую практику вошло определение «Постковидный синдром» — клиническое состояние, возникающее спустя несколько недель после эпизода острой инфекции COVID-19, закончившейся клиническим выздоровлением, характеризующееся неспецифической неврологической симптоматикой, кожными васкулитами, иногда – психическими отклонениями и нарушениями функций отдельных органов, продолжающееся более 12 недель и не объяснимое альтернативным диагнозом [1, 5].

В МКБ-10 появились новые определения поражения внутренних органов, связанных с перенесенной инфекции COVID-19, это:

- U08.9 Личный анамнез COVID-19 неуточненный (используется для записи о наличии более раннего эпизода COVID-19, подтвержденного или вероятного, который повлиял на состояние здоровья человека, но человек больше не болеет COVID-19).

- U09.9 Состояние после COVID-19 (позволяет установить связь с COVID-19. Его нельзя использовать в случаях, когда еще присутствуют признаки острой инфекции COVID-19). Постковидное состояние. Постковидный синдром.

- U10.9 Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19 неуточненный, имеющий связь по времени с COVID-19.

Таким образом, в литературе имеются доказательства поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19.

Клинический случай.

Пациент Р., 32 лет, заболел остро 01.10.2021, когда появились жалобы на повышение температуры тела до 38° С, сухой малопродуктивный кашель. На 10-й день лечения в амбулаторных условиях с применением моксифлоксацина, энноксапарина натрия, цефипима, метилпреднизолона самочувствие резко ухудшилось: на фоне гипертермии до 38,7° С появилась одышка при минимальной физической нагрузке, усилилась общая слабость. При обращении за медицинской помощью госпитализирован в инфекционное отделение, где находился в течение 22 дней с диагнозом:

Основное заболевание: Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус индентифицирован.

Осложнения: Двусторонняя полисегментарная пневмония, тяжелое течение, ДН 2 ст.

На фоне проводимой терапии купированы лихорадка, респираторные симптомы, однако, на 18-й день пребывания в стационаре развились диарея и абдоминально-болевой синдром, в связи с чем переведен в гастроэнтерологическое отделение. При поступлении предъявлял жалобы на боли вокруг пупка, внизу живота больше слева, частый до 15-20 раз в день жидкий стул с примесью слизи и крови, потерю массы тела (7 кг за последний месяц), повышение температуры тела до 37,3°С.

При дополнительном обследовании выявлены следующие клинически значимые результаты:

- Лейкоцитоз до 19,6х 10⁹/л с палочкоядерным сдвигом лейкоцитарной формулы влево
- Повышение уровня С-реактивного белка до 43,8 мг/л
- Общий белок в крови – 53 г/л
- АТ к ВИЧ – не выявлены
- В копрограмме лейкоциты 25-30 в п/зр.
- Токсины А и В *Cl. difficile* в кале не обнаружены

По данным ректосигмоидоскопии: на всем протяжении слизистая розового цвета, рыхлая, отечная, с очаговой гиперемией и геморрагиями, гаустры выражены, соответствуют отделам кишки; физиологические сфинктеры выражены плохо, перистальтика сохранена.

На основании имеющихся клинических данных, результатов проведенных исследований с учетом тяжести состояния, установлен клинический диагноз: Недифференцированный колит. Антибиотикоассоциированная диарея.

Через неделю после выписки отметил ухудшение состояния – учащение стула до 12 раз в сутки, гипертермию до 38° С, общую слабость. Госпитализирован в терапевтическое отделение (третья госпитализация), где находился с 04.12.2021г по 22.12.2021 г, с диагнозом:

Основное заболевание: Недифференцированный колит, затяжное течение; **Осложнение основного заболевания:** Интоксикационный синдром, реактивный асцит, двухсторонний гидроторакс;

Сопутствующие заболевания: Хронический

идиопатический панкреатит с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Дисметаболическая кардиомиопатия. Постпневмонический пневмофиброз.

ДН I. Анемия I ст.

В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии (преднизолон в/в, альбумин, СЗП, ципрофлоксацин, мельдоний, флуконазол, креон, месакол, салофальк ректально, юнидокс – солютаб, омепразол) принято решение о переводе на дальнейшее лечение в специализированное гастроэнтерологическое отделение.

22.12.2021 г. госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение (четвертая госпитализация) с жалобами на жидкий водянистый стул (до 20 раз в сутки, преимущественно в ночное время), с примесью крови, слизи; вздутие живота, увеличение объема живота, повышение t тела (максимально до 38,8° С – 19.12.2021г), потерю массы тела до 10 кг в течение месяца, выраженную слабость.

При объективном осмотре и получении результатов дополнительного обследования (Табл. 1) определялись клинические признаки асцита 2 ст., двухстороннего гидроторакса, гипопропротеинемических отеков, постгеморрагической железодефицитной анемии II ст.

Предварительный диагноз: Язвенный колит, острое течение, тяжелая атака.

При видеокколоноскопии выявлено эрозивно-язвенное поражение всех отделов толстого кишечника, эрозии местами сливные, контактная кровоточивость. Псевдополипоз прямой, сигмовидной кишки (рисунок 1, 2).

По результатам морфологического исследования биопсии толстой кишки в строме – очаговая умеренно выраженная лимфогистиоцитарная и нейтрофильная инфильтрация, преимущественно по краю биоптата в зоне эрозии. В этой же зоне – деструкция расширенных крипт с формированием крипт-абсцесса, неравномерным распределением и очаговой гиперплазией крипт с формированием псевдополипа.

На основании полученных данных был сформулирован клинический диагноз:

Основное заболевание: Язвенный колит, острое течение, тотальное поражение, тяжелая атака.

Проводилось лечение:

- ✓ преднизолоном 120 мг в/в – 7 дней, затем per os 60 мг/сутки с последующим снижением суточной дозы на 5 мг каждые 7 дней;
- ✓ салофальком 500 мг по 3 таб x 4р/;
- ✓ салофальк, ректальные суппозитории 500 мг по 2 суппозиториях 2 р/д;
- ✓ альбумином 20% – 100,0 в/в капельно;
- ✓ метронидазолом (500 мг) 100,0 x 3р/д, в/в;
- ✓ моксифлоксацин (400 мг) 150,0 в/в;
- ✓ феринжент в/в.

Лечение в стационаре проводилось до 30.12.2021 г (8 койко-дней), выписан по настоянию больного (при выписке состояние средней тяжести)

Результаты лабораторных исследований

Общий анализ крови		Биохимический анализ крови		Анализ кала	
Гемоглобин	89 г/л	Глюкоза	4,3 ммоль/л	Toxin A Cl.difficile	Отр.
Эритроциты	$3,25 \times 10^{12}/л$	Общ. белок	54 г/л	Toxin B Cl.difficile	Отр.
Лейкоциты	$9,0 \times 10^9/л$	К+	3,92 ммоль/л	Кальпротектин	1629,8 мкг/гр
Нейтрофилы	82%	Na+	133 ммоль/л	Лейкоциты	10-15 п/зр.
Тромбоциты	$436 \times 10^{12}/л$	Мочевина	1,3 ммоль/л	Эритроциты	3-5 п/зр
СОЭ	28 мм/ч	СРБ	22,4 мкг/мл	Эластаза	365 мкг/г

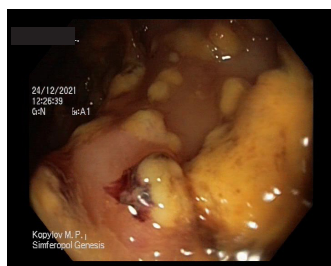


Рис. 1. Эндоскопическая картина прямой кишки

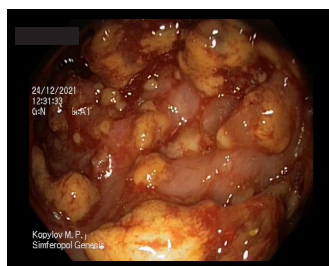


Рис. 2. Эндоскопическая картина сигмовидной кишки

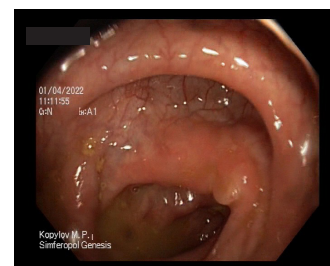


Рис. 3. Эндоскопическая картина прямой кишки после завершения приема индукционной дозы энтивиро

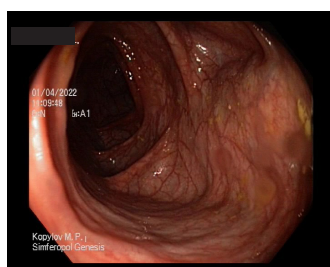


Рис. 4. Эндоскопическая картина восходящего отдела толстой кишки после завершения приема индукционной дозы энтивиро

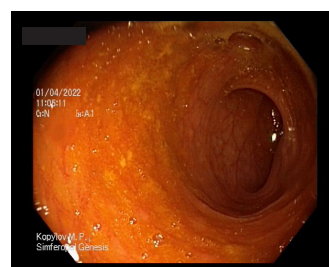


Рис. 5. Эндоскопическая картина терминального отдела подвздошной кишки после завершения приема индукционной дозы энтивиро

– стул до 2-х раз в сутки, без патологических примесей, асцит I ст, гидроторакс в динамике меньше, периферических отеков нет) для продолжения лечения в амбулаторных условиях по месту жительства.

После выписки рекомендованное лечение получал в полном объеме (согласно рекомендациям). При контроле лабораторных показателей амбулаторно: С-реактивный белок в норме, уровень фекального кальпротектина до 4 норм.

На фоне снижения дозы ГКС (per os 60 мг), 06.02.2022г отметил слабость, гипертермию до $38,5^{\circ}C$, снижение АД до 80/50 мм рт.ст., с возобновлением диарейного синдрома (водянистый стул, без примеси крови). Бригадой СМП доставлен в клинику 9.01.2022 г. (пятая госпитализация).

Начата интенсивная терапия с возвратом к индукционной дозе преднизолона 120 мг в/в, однако, в течение 2-х суток состояние прогрессивно ухудшалось – нарастала кратность стула, сохранялась постоянно высокая температура тела, лейкоцитоз, тромбоцитоз, ускоренное СОЭ.

Установлен клинический диагноз:

Основное заболевание: Язвенный колит, острое течение, тотальное поражение, тяжелая атака, гормональная резистентность.

Принято решение о назначении биологической (ведолизумаб) терапии в комбинации с азатиопри-

ном:

✓ энтивиио 300 мг в/в капельно (0-2-6 недель),

✓ азатиоприн 100 мг/сут.

После введение индукционной дозы энтивиио состояние пациента улучшилось: купировались диарея, проявления гипопроотеинемических отеков и синдрома эндотоксемии.

Выписан в удовлетворительном состоянии для приема поддерживающих доз биологической терапии, азатиоприна, месалазина.

После индукционного курса биологической терапии по данным контрольной колоноскопии слизистой на всем протяжении толстой кишки розовая, сосудистый рисунок выражен четко; терминальный отдел подвздошной кишки осмотрен на 20 см, в просвете – прозрачная слизь с желчью, слизистая на протяжении до 10 см от устья илеоцекального клапана – отёчна, с единичными очагами гипертрофии по 3-4мм (рисунок 3, 4, 5).

Заключение

Имеются убедительные доказательства того, что COVID-19 приводит к активации врожденного и адаптивного иммунного ответа инфицированного хозяина [9]. Кроме того, ангиотензинпревращающие ферменты (ACE2) в качестве рецепторов COVID-19 в высокой степени экспрессируются в эпителиальных клетках кишечника от терминального отдела подвздошной кишки до толстой кишки в меньшей степени; место, где часто обнаруживается воспаление слизистой оболочки у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника [10]. Один из возможных механизмов патогенеза ВЗК заключается в том, что клетки адаптивной иммунной системы реагируют на аутоантигены, вызывая хронические воспалительные состояния [11-16]. COVID-19 может увеличить риск развития новых аутоиммунных заболеваний, включая антифосфолипидный синдром, синдром Гийена-Барре, болезнь Кавасаки и другие [7, 17, 18-20, 21].

Несмотря на то, что SARS-CoV-2 поражает в основном дыхательную систему, во многих случаях отмечается наличие желудочно-кишечных проявлений, таких как тошнота, рвота, боль в животе и диарея [22, 23]. Кроме того, РНК SARS-CoV-2 была выделена из образцов фекалий некоторых инфицированных пациентов [24]. Ангиотензинпревращающий фермент II (ACE2), первичный сайт связывания SARS-CoV-2, экспрессируется в ЖКТ и многих других органах. SARS-CoV-2 индуцирует энтерит и диарею, активируя рецепторы ACE2 кишечника [25, 26]. Инфицирование SARS-CoV-2 органов желудочно-кишечного тракта вызывает дисбиоз микробиома, изменяя кишечную иммунную систему. В настоящее время известны единичные случаи, описанные как вероятность развития ВЗК после заражения COVID-19, необходимо больше клинических наблюдений для определенного утверждения такой при-

чинно-следственной связи.

Литература

1. Пиманов С.П., Дикарева Е.А. Гастроэнтерологические проявления COVID-19: первые обобщения. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1: 6-13
2. Wu Y, Guo C, Tang L et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (5): 434-5. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
3. Kopel J, Perisetti A, Gajendran M et al. Clinical Insights into the Gastrointestinal Manifestations of COVID-19. *Dig Dis Sci* 2020; 65 (7): 1932-9. DOI: 10.1007/s10620-020-06362-8
4. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S et al. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18 (8): 1663-72. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.001
5. В.Т. Пивакин, А.А. Шенгулин, О.Ю. Зольникова, А.В. Ожлобыстин, Е.А. Полуэктова, А.С. Тухманов, Е.Н. Шифорова, М.И. Гоник, Н.И. Трофимовская. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол* 2020; 30 (3)
6. English WJ, Banerjee S. Coagulopathy and mesenteric ischaemia in severe SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020]
7. Kim J, Thomsen T, Sell N et al. Abdominal and testicular pain: An atypical presentation of COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020 Jul; 38 (7): 1542.e1-1542.e3.
8. О.М. Драпкина, И.В. Маев, И.Г. Бакулин, Е.А. Никонов, В.П. Чуланов, Е.А. Белоусова, А.В. Веселов, С.А. Сайганов, В.П. Симаненков, Н.В. Бакулина, Е.Б. Авадзюва, И.А. Оганезова, М.И. Скалинская, Е.В. Сказываева, С.В. Кашиш, Р.О. Куваев. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Консенсус экспертов Межрегиональной общественной организации «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», Российского общества профилактики неинфекционных заболеваний и Профилактической комиссии по терапии и общей врачебной практике Минздрава России. *Профилактическая медицина*, 2020, т. 23, № 3. – С. 152.
9. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerging Microbes Infect* 2020; 9(1):727-32.
10. Garg M et al. Imbalance of the renin–angiotensin system may contribute to inflammation and fibrosis in IBD: a novel therapeutic target? *Gut*. 2020; 69 (5): 841-51.
11. Gu J, Han B, Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal–oral transmission. *Gastroenterology*. 2020 Mar 3. pii: S0016-5085(20)30281-X. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
12. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
13. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)30282-1. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.055.
14. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., Lofy K.H., Wiesman J., Bruce et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020 Mar 5;382(10):929-936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
15. Xiao F, Tang M, Zheng X, Liu Y, Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)30282-1. DOI:10.1053/j.gastro.2020.02.055.
16. De Mattos B et al. Inflammatory bowel disease: an overview of immune mechanisms and biological treatments. *Mediators Inflamm* 2015;493012 (115):2015.
17. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Dec 18. (NICE Guideline, No. 188.
18. Wu Y, Guo C, Tang L et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (5): 434-5. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2
19. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S et al. Diarrhea During COVID-19 Infection: Pathogenesis, Epidemiology, Prevention, and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18 (8): 1663-72. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.001
20. English WJ, Banerjee S. Coagulopathy and mesenteric ischaemia in severe SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020]
21. Shoenfeld Y et al. The mosaic of autoimmunity: prediction, autoantibodies, and therapy in autoimmune diseases—2008. *The Israel Medical Association Journal* 2008;10(1):13.
22. Wang D, Hu Bo, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *Jama* 2020;323(11):1061. <https://doi.org/>

10.1001/jama.2020.1585.

23. Xiao F, Tang M, Zheng X, Lin Ye, Li X, Shan H. evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology* 2020; 158(6):1831-1833.e3.

24. Chen L, Lou J, Bai Y, Wang M. COVID-19 disease with positive fecal and negative pharyngeal and sputum viral tests. *The American journal of gastroenterology* 2020; 115(5):790.

25. L.-J. Xiong M.-Y. Zhou X.-Q. He Y. Wu X.-L. XieThe Role of Human Coronavirus Infection in Pediatric Acute Gastroenteritis 39 7 2020 645 649

26. Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Translational research: the journal of laboratory and clinical medicine* 2020; 226:57-69.

Условия публикации в «Крымском терапевтическом журнале»

Уважаемые авторы!

Редакция «Крымского терапевтического журнала» предлагает Вам строго соблюдать требования к статьям, предоставляемых в наш журнал. Эти условия основаны на требованиях ВАК Российской Федерации. Статьи публикуются на русском и английском языках.

Правила рецензирования статей, поступающих в журнал, изложены на сайте нашего журнала - crimntj.ru

Текст набирается в форматах, совместимых с MS Office, без ручных переносов. Шрифт - 12 пунктов, межстрочный интервал - 2, Размер листа А4, поля не менее 2 см. Помимо электронной формы, желательно предоставлять печатный вариант статьи. Объем статей не должен превышать: оригинальные исследования – полторы тысячи слов, обзор или лекция - трех тысяч слов, краткая информация или случай из практики – 750 слов.

На первой странице указываются в следующем порядке: название статьи, фамилии и инициалы авторов, учреждение, где работают авторы, город, страна (для иностранцев), ключевые слова.

Оригинальные статьи должны иметь следующие разделы: «Цель работы», «Материал и методы» «Результаты и обсуждение» «Выводы».

Все рисунки представляются только в формате TIFF, JPEG или PNG с качеством 300-600 dpi или CorelDraw! или SVG.

Не следует размещать иллюстрации в исходном тексте рукописи. Рекомендуются вставить в текст статьи ссылки, указывающие на желаемые места привязки иллюстраций к тексту, а сами рисунки предоставлять в виде отдельных файлов.

Рисунки, которые являются скриншотами слайдов презентаций PowerPoint, не принимаются. Если вы хотите разместить их в нашем журнале, они должны быть заново созданы в графическом редакторе и соответствовать указанному выше формату.

Каждая иллюстрация должна иметь свой номер и название.

В тексте оригинальной статьи может быть не более 2 таблиц или иллюстраций. В лекционной или обзорной статье объем таблиц и иллюстраций суммарно не может превышать 10% объема текста. Каждая таблица должна иметь номер и название.

Математические формулы подаются только в виде рисунков в форматах, указанных выше.

Ссылки на литературу в тексте даются под номерами в квадратных скобках. Список литературы оригинальных статей не должен превышать 15 ис-

точников, а для лекций и обзоров – 40 источников. Если статья имеет четыре автора или больше, нужно указать трех первых авторов, а затем пишется «и др.». В оригинальных статьях должны преобладать ссылки на источники литературы не старше 5 лет.

Вам необходимо предоставить данные об авторах статьи: имя, фамилию, отчество (всё – полностью), место работы, должность, учёную степень, адрес учреждения, номер контактного телефона, e-mail.

В публикациях должна применяться система СИ и международные (непатентованные) названия фармакологических препаратов. Торговые названия препаратов подаются в разделе «Материалы и методы».

Каждая статья должна иметь резюме на русском и английском языках. Оно содержит полное название статьи, инициалы и фамилии авторов. Объем резюме составляет 150-250 слов. Аннотация должна полно отражать структуру, содержание статьи и выводы, иметь ключевые слова

Редакция оставляет за собой право по собственному усмотрению и без дополнительных согласований с авторами, сокращать и исправлять предоставленные статьи, а также публиковать статьи в виде коротких сообщений или аннотаций.

Направление в редакцию работ, напечатанных в других изданиях или посланных в другие редакции не допускается.

Авторы несут ответственность за научное и литературное содержание представленного материала, цитат, ссылок. Рукописи, CD, DVD, рисунки, фотографии и другие материалы, присланные в редакцию, не возвращаются.

Все статьи, направляемые для публикации в Крымском терапевтическом журнале, проходят проверку на плагиат

Направляемые в нашу редакцию статьи должны соответствовать требованиям «Положения об этике научных публикаций в журнале «Крымский терапевтический журнал»», которое доступно на сайте нашего журнала.

Факт предоставления Вами статьи для публикации в «Крымском терапевтическом журнале» свидетельствует о том, что Вы ознакомились с настоящими «Условиями публикации», полностью с ними согласны, и обязуетесь их соблюдать.

Редакция КТЖ