

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

Мультидисциплинарный взгляд
на COVID-19

Психическое здоровье
в условиях пандемии

Возможно ли инфицирование
SARS-CoV-2 через конъюнктиву?

Инфекции нижних дыхательных путей
у коморбидных пациентов

Гомозиготная семейная
гиперхолестеринемия: трудное лечение

Эректильная дисфункция у мужчин
с расстройствами мочеиспускания



НЕЙПИЛЕПТ® + НЕЙРОКС®

ДВОЙНАЯ КОРРЕКЦИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ,
СВЯЗАННЫХ СО СТАРЕНИЕМ И ИШЕМИЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА¹



Способствует восстановлению поврежденных клеточных мембран²



Противодействует угасанию привитых навыков и рефлексов³



Способствует улучшению самочувствия, уменьшению головной боли, головокружения и неустойчивости при ходьбе⁴

1. Э.Ю. Соловьева, Исследование мембранопротективного потенциала комбинации препаратов 2-этил-6-метил-3-оксипиридина сукцината и цитиколина, Лечение нервных и психиатрических заболеваний, Москва, №1 2018
2. М.В. Путилина, Н.В. Теплова, Рациональная фармакотерапия хронической ишемии головного мозга, Клинические рекомендации, Москва 2019, с. 399
3. О.С. Левин, Основные лекарственные средства, применяемые в неврологии, Справочник, 11-е издание, Москва 2016, с.301
4. Бадалян О.Л., Савенков А.А., Возможности применения Нейрокса в комплексном лечении хронической ишемии мозга, РМЖ, №8, 2010



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ
CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

2020 / Том 1 / №1

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Леонид Иванович Дворецкий,

д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО

«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky, D. Sci. (Med.), Prof. (Moscow, Russia)

Sechenov First Moscow State Medical University of the

Ministry of Health of the Russian Federation

ММА «МедиаМедика»

Адрес: 115054, Москва, Жуков проезд, 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина, А.С. Спирина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

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

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

Учредитель: ИП Скоробогат Т.Л.

Издатель: ООО «ММА «МедиаМедика»

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

E-mail: media@con-med.ru

Адрес типографии:

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

Периодичность: 6 номера в год.

Общий тираж: 10 тыс. экз.

Журнал распространяется бесплатно.

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

Информация на сайте con-med.ru

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов,
опубликованных в журнале, допускается только
с письменного разрешения редакции.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-
практического издания допускаются без размещения знака
информационной продукции.

Все права защищены. 2020 г.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ГЛАВНАЯ ТЕМА: COVID-19

MAIN TOPIC: COVID-19

Обзор и клинический случай

Гастроэнтерологические проявления
при COVID-19: первые обобщения
С.И. Пиманов, Е.А. Дикарева

6

Review and case reports

Gastroenterological manifestations
of COVID-19: first generalizations
S.I. Pimanov, E.A. Dikareva

6

Обзор

Проблемы пандемии COVID-19
для дерматологии
Е.В. Дворянкова

14

Review

COVID-19 pandemic challenges
for dermatology
E.V. Dvoryankova

14

Обзор

COVID-19 и офтальмология: возможно ли
инфицирование через конъюнктиву?
(литературный обзор)
А.В. Суров, Е.В. Люфт, И.А. Свинаярева

18

Review

COVID-19 and ophthalmology:
is conjunctival transmission
possible?
A.V. Surov, E.V. Lyuft, I.A. Svinareva

18

Обзор

Психическое здоровье в условиях пандемии
COVID-19: первые итоги
В.Э. Медведев, О.А. Доготарь

22

Review

Mental health in the context of COVID-19 pandemic:
initial assessment
V.E. Medvedev

22

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

PULMONOLOGY

Обзор

Инфекции нижних дыхательных путей
у коморбидных пациентов
Л.И. Дворецкий

29

Review

Lower respiratory tract infections in patients with
comorbidities
L.I. Dvoretzky

29

КАРДИОЛОГИЯ

CARDIOLOGY

Клинический случай

Пациент с гомозиготной семейной
гиперхолестеринемией: трудное лечение.
Клинический случай
А.В. Сусеков, Т.В. Балахоннова, В.М. Соловьев,
Ю.С. Исаева, И.М. Миклашевич,
И.В. Леонтьева

35

Clinical Case

Patient with homozygous familial
hypercholesterolemia: difficult to treat.
Case report
A.V. Susekov, T.V. Balakhonova, V.M. Soloviev,
Y.S. Isaeva, I.M. Miklashevich,
I.V. Leontieva

35

Клинический случай

Поражение сердца при саркоидозе
О.Ю. Карпова, Л.И. Дворецкий

42

Clinical Case

Cardiac sarcoidosis manifestations
O.Yu. Karpova, L.I. Dvoretzky

42

УРОЛОГИЯ

UROLOGY

Оригинальная статья

Вопросы этиологии эректильной дисфункции
у мужчин с расстройствами мочеиспускания
П.И. Раснер, Д.Ю. Пушкарь

50

Original article

Erectile dysfunction cause in men with urination
disorders
P.I. Rasner, D.Yu. Pushkar

50

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

Обзор и клинический случай

Кожные формы мастоцитоза в детской практике.
Клиническое наблюдение пятнисто-папулезной
формы мастоцитоза у грудного ребенка
О.Б. Тамразова, Е.А. Глухова

60

Review and case reports

Cutaneous types of mastocytosis in paediatry.
Case report of maculopapular cutaneous
mastocytosis in an infant
O.B. Tamrazova, E.A. Glukhova

60

ГЕМАТОЛОГИЯ

HEMATOLOGY

Клинический случай

Несоответствие между результатами
общепринятых и глобальных лабораторных
тестов у кардиохирургического пациента
(клинический случай)
Е.В. Ройтман

68

Clinical Case

The inconsistencies between conventional
and global lab tests in cardiosurgical patient
(a clinical case)
E.V. Roitman

68

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Дворецкий Леонид Иванович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

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

Самсонов Алексей Андреевич,
д-р мед. наук, проф. каф. пропедевтики внутренних
болезней и гастроэнтерологии
ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» (Москва, Россия)

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

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

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

Дворянкова Евгения Викторовна,
д-р мед. наук, ФГБУН «Центр теоретических проблем
физико-химической фармакологии» РАН (Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов» (Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Карпов Юрий Александрович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ НМИЦ кардиологии
(Москва, Россия)

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»,
ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

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

НЕВРОЛОГИЯ

Акарачкова Елена Сергеевна,
д-р мед. наук, АНО «МО "Стресс под контролем"»
(Москва, Россия)

Путилина Марина Викторовна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

Рязанцев Сергей Валентинович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «СПб НИИ уха, горла, носа и речи»
(Санкт-Петербург, Россия)

Свистушкин Валерий Михайлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО
«Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «Государственный научный центр
социальной и судебной психиатрии имени В.П. Сербского»
(Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАО УВО «Российский университет дружбы
народов» (Москва, Россия)

Морозов Петр Викторович,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»
(Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

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

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

Leonid I. Dvoretzky,

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

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Dmitry I. Trukhan,

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

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Sergei I. Pimanov,

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

Aleksei A. Samsonov,

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

HEMOSTASIOLOGY

Evgenii V. Roitman,

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

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

Evgeniya V. Dvoryankova,

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

Olga B. Tamrazova,

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

CARDIOLOGY

Yurii A. Karpov,

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

Olga D. Ostroumova,

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

CLINICAL PHARMACOLOGY

Aleksandr S. Duhanin,

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

NEUROLOGY

Elena S. Akarachkova,

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

Marina V. Putilina,

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

Natalia V. Fedorova,

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

OTORHINOLARYNGOLOGY

Sergei V. Ryazancev,

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

Valerii M. Svistushkin,

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

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Alla S. Avedisova,

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

Vladimir E. Medvedev,

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

Petr V. Morozov,

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

UROLOGY

Pavel I. Rasner,

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

ENDOCRINOLOGY

Tatiana Yu. Demidova,

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

Гастроэнтерологические проявления COVID-19: первые обобщения

С.И. Пиманов, Е.А. Дикарева

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Витебск, Республика Беларусь
pimanovs@tut.by

Аннотация

Цель работы – обзор современных данных о поражениях желудочно-кишечного тракта и печени при инфекции COVID-19, ее влиянии на ведение больных язвенным колитом, болезнью Крона и хроническими заболеваниями печени в период пандемии. Гастроэнтерологические проявления встречаются примерно у 1/4 пациентов с COVID-19 и ассоциированы с тяжелым течением заболевания. Поражение печени выявляется более чем у 1/3 (по многим данным – у 1/2) заболевших и является предиктором тяжелой инфекции и повышенного риска летального исхода. Основной задачей в международных рекомендациях считается предотвращение заболевания COVID-19 у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и хронической патологией печени. Лечение большими дозами системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессантами и использование биологической терапии повышает риск тяжелого течения COVID-19 в случае инфицирования. Больные циррозом печени при коронавирусной инфекции имеют высокий риск фатальной декомпенсации заболевания.

Ключевые слова: COVID-19, желудочно-кишечные симптомы, воспалительные заболевания кишечника, печень, цирроз печени.

Для цитирования: Пиманов С.И., Дикарева Е.А. Гастроэнтерологические проявления COVID-19: первые обобщения. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1: 6–13. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00001

Gastroenterological manifestations of COVID-19: first generalizations

Sergey I. Pimanov, Elena A. Dikareva

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus
pimanovs@tut.by

Abstract

The aim of the work was to review current data on the damage to the gastrointestinal tract and liver in case of COVID-19 infection, its effect on the management of patients with ulcerative colitis, Crohn's disease, and chronic liver diseases during a pandemic. Gastroenterological manifestations in patients with COVID-19 occur in about a quarter of cases and are associated with a severe course of the disease. Liver damage is detected in more than a third (according to many data – in half) of patients and is a predictor of severe infection and an increased risk of death. The main objective of international recommendations is the prevention of COVID-19 disease in patients with inflammatory bowel disease and chronic liver disease. Treatment with large doses of systemic corticosteroids, immunosuppressants and the use of biological therapy increases the risk of severe COVID-19 in case of infection. Patients with liver cirrhosis and coronavirus infection have a high risk of fatal decompensation of the liver disease.

Key words: COVID-19, gastrointestinal symptoms, inflammatory bowel disease, liver, liver cirrhosis.

For citation: Pimanov S.I., Dikareva E.A. Gastroenterological manifestations of COVID-19: first generalizations. Clinical review for general practice. 2020; 1: 6–13. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00001

Введение. Почему при COVID-19 может поражаться пищеварительная система?

Появление новой коронавирусной инфекции (COVID-19) поменяло экономические, социальные и политические стереотипы, а также внесло изменения в самые разные стороны медицины, в том числе в гастроэнтерологию. Хотя фатальное значение обычно имеет поражение легких, изменения желудочно-кишечного тракта и печени также могут играть существенную роль в клинической картине, а в ряде случаев ассоциироваться с неблагоприятным прогнозом [1–4].

Проблема COVID-19 изучается чрезвычайно интенсивно, по ней на 30.06.2020 представлено более 27 тыс. статей, ин-

дексируемых в системе PubMed, причем количество публикаций и новой информации лавинообразно растет. Ежедневно по патогенезу, эпидемиологии, диагностике, лечению и профилактике инфекции COVID-19 в мире выходит в свет около 300 работ. Отдельные издательства (например, Elsevier) открыли свободный доступ к статьям по тематике COVID-19. Большинство авторов нередко оперируют данными из работ, которые еще не вышли в печать, а находятся в редакционных портфелях. Наша статья также учитывает преимущественно результаты исследований, которые приняты к печати, но технически еще не опубликованы.

Установлено, что коронавирус связывается с рецепторами ангиотензинпревращающего 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, 5–9]. Появление гастроэнтерологической симптоматики, исходя из опубликованных исследований прошлых лет, специалисты объясняют воздействием многочисленных провоспалительных цитокинов [7].

Рецепторы АПФ2 имеются в большом количестве в клетках эндотелия и холангиоцитах желчных протоков печени. Поражение печени может возникать: 1) в результате прямого действия вируса на гепатоциты и холангиоциты; 2) из-за развития опосредованного поражения при «цитокиновом шторме»; 3) по причине лекарственного поражения печени вследствие фармакотерапии COVID-19. Также возможно поражение печени в результате как развития ишемических изменений из-за тромбоза, так и вследствие присоединения бактериальной инфекции и сепсиса с полиорганной недостаточностью. Вирус COVID-19 воздействует в большей степени на холангиоциты, а не на гепатоциты. Дисрегуляция цитокинового ответа во многом обусловлена индивидуальными особенностями.

Особое значение имеет влияние COVID-19 на лечение воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) и диффузной патологии печени, особенно аутоиммунной. Эта ситуация весьма противоречива: с одной стороны, глюкокортикостероиды (ГКС), иммуносупрессанты и биологическая моноклональная противочитокановая терапия нередко необходимы для базисного лечения язвенного колита и болезни Крона, с другой – при вирусной и бактериальной инфекции иммуносупрессия резко ухудшает прогноз. В то же время иногда при тяжелом течении COVID-19 имеет место провоспалительный «цитокиновый шторм», который, исходя из теоретических предпосылок, усугубит течение ВЗК и болезней печени [3, 4, 9].

Цель работы – обзор современных данных о поражении желудочно-кишечного тракта и печени при инфекции COVID-19, ее влиянии на ведение больных язвенным колитом, болезнью Крона и хроническими заболеваниями печени в период пандемии.

Частота желудочно-кишечных проявлений инфекции COVID-19

Российские «Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 7 от 03.06.2020» указывают на возможность гастроэнтерологических проявлений заболеваний, причем частота диареи отмечена равной 3% [2]. Такая низкая частота гастроэнтерологических симптомов первоначально считалась адекватной, однако в дальнейшем появились новые уточненные данные.

Результаты метаанализа китайских авторов свидетельствуют, что жалобы со стороны органов пищеварения встречаются у 15% больных COVID-19. Наиболее часто отмечались потеря аппетита (21%), диарея (9%), тошнота

или рвота (6%). Боль в животе выявлена в 3% случаев. Метаанализ основан на 29 исследованиях, учитывавших гастроэнтерологические симптомы у 6084 пациентов. При наличии таких симптомов диагноз COVID-19 ставился позже. Гастроэнтерологическая симптоматика статистически значимо с более высокой частотой (отношение шансов 3,97) наблюдалась при тяжелом течении инфекции, острый респираторный дистресс-синдром отмечен при этом почти в 3 раза чаще. Отличий в продолжительности стационарного лечения и смертности (анализ 1300 пациентов, из которых 107 умерли) между группами больных с гастроэнтерологической симптоматикой и без таковой не выявлено [10]. В то же время по данным других китайских авторов такие отличия существуют [11]. При анализе клинической картины пациентов в Ухани с конца декабря 2019 г. до начала февраля 2020 г. у 26% больных COVID-19 выявлены гастроэнтерологические жалобы, причем они чаще наблюдались у женщин [6].

Установлено, что по результатам полимеразной цепной реакции коронавирус обнаруживается в дыхательных путях в среднем в течение 16,7 дня от начала заболевания, а в кале – 27,9 дня, т.е. значительно дольше. Частота обнаружения РНК вируса в кале составляет около 50% у больных COVID-19 [10–12].

В другом метаанализе, выполненном гонконгскими учеными (60 исследований, 4234 пациента), установлено, что желудочно-кишечные симптомы наблюдались в 17,6% случаев, причем чаще при тяжелом течении COVID-19 [13].

По данным итальянских исследователей из Милана, среди 292 больных COVID-19 какие-либо из гастроэнтерологических жалоб наблюдались в 28,2% случаев, причем диарея отмечена у 27,1% от общего числа пациентов [14].

По результатам американского исследования (Бостон), включавшем 318 обследованных пациентов с COVID-19, хотя бы один симптом гастроэнтерологического характера наблюдался в 61,3% случаев. Чаще всего отмечались потеря аппетита (34,8%), диарея (33,7%) и тошнота (26,4%). В качестве основных признаков коронавирусного заболевания гастроинтестинальные симптомы манифестировали у 20,3% больных, а у 14,2% это были первые клинические проявления инфекции. Кроме перечисленных жалоб наблюдались рвота (в 15,4% всех случаев), боль в животе (14,5%), снижение массы тела (9,4%), запоры (0,9%) и мелена (0,6%). При наличии желудочно-кишечных проявлений инфекции чаще, чем при их отсутствии, регистрировались слабость, миалгия, боль в горле, потеря обоняния (аносмия) или вкусовой чувствительности (агевзия) [15]. Примечательно, что, по данным последнего обзора, агевзия/дисгевзия встречалась примерно у 1/2 больных коронавирусной инфекцией [16].

Другой командой врачей в Бостоне описан случай инфекции COVID-19, начавшейся запором и проявлявшейся мигрирующей болью сначала в паху, а затем в животе, спине и груди в течение 8 дней. При компьютерной томографии (КТ) в легких были выявлены «матовые стекла» и признаки пневмонии, а в нисходящей и сигмовидной кишке – утолщение ее стенки, что было расценено как колит. Хотя за 2 дня до появления этой симптоматики имело

Рис. 1. Эхограмма восходящей ободочной кишки в норме: стрелками указана стенка кишки, ее толщина равна 1 мм.
Fig. 1. Normal ultrasound image of ascending colon: colonic wall is indicated with arrows, the wall thickness is 1 mm.

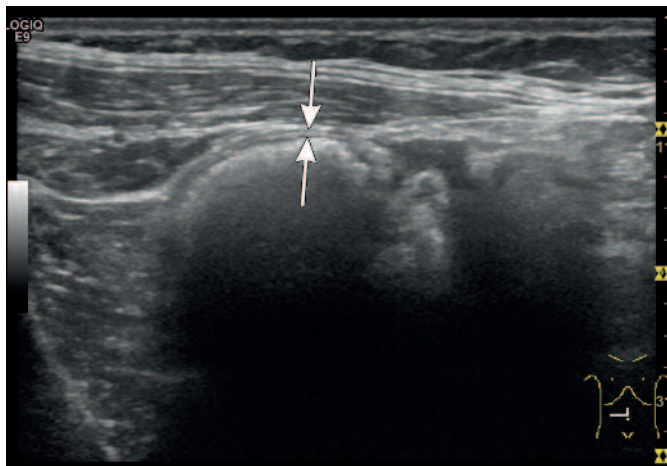
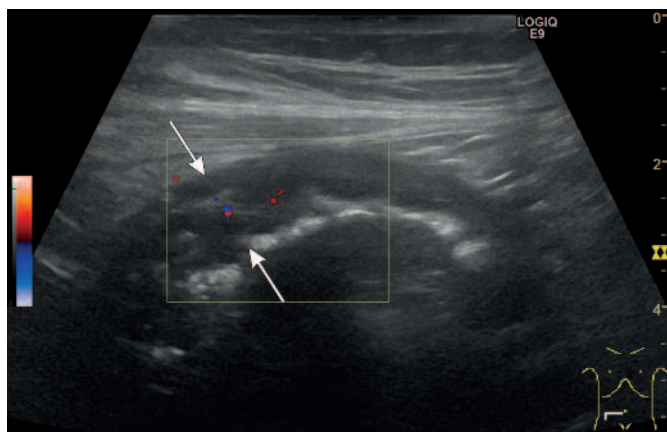


Рис. 2. Эхограмма восходящей ободочной кишки пациентки с рецидивирующим псевдомембранозным колитом, появившимся 3 мес назад после лечения антибиотиками пневмонии, осложнившей инфекцию COVID-19. Наблюдается выраженное утолщение стенки кишки (стрелки) до 12 мм, в ней регистрируется слабый кровоток (Limberg 2).
Fig. 2. Ultrasound image of ascending colon in female patient with recurring pseudomembranous colitis, which has emerged 3 months before as a result of antibiotic treatment of pneumonia being a complication of COVID-19. Pronounced colonic wall thickening (indicated by arrows) up to 12 mm is observed, poor blood circulation is registered (Limberg 2).



место субъективное ощущение повышения температуры тела, никаких других признаков, характерных для гриппа, не наблюдалось [17]. Аналогичные случаи COVID-19 с абдоминальной болью или гастроинтестинальными симптомами при клиническом отсутствии респираторной симптоматики, но наличием объективного характерного поражения легких на КТ описаны также другими авторами. Возможна гастроэнтерологическая манифестация COVID-19 без дыхательной симптоматики [18].

Еще одно американское исследование из Нью-Йорка (район Флашинг) основано на ретроспективном анализе наблюдений 892 больных COVID-19, проходивших во 2-й половине марта 2020 г. стационарное лечение, причем только 18,7% человек были белой расы. Какой-либо из гастроэнтерологических симптомов обнаружен у 24,6% пациентов.

Диарея выявлена в 19,8% случаев, тошнота – 16,6%, рвота – 10,2%, потеря аппетита – 11,8%, абдоминальная боль – 7,8%, потеря вкуса – 2,4%. Средний возраст всех пациентов – 59 лет, умерли 215 человек (24,1%). Статистически значимых отличий в частоте летальных исходов, госпитализации в реанимационное отделение и проведением интубаций между группами с наличием и отсутствием гастроэнтерологических симптомов не выявлено [19].

В исследовании из Нью-Йоркского городского госпиталя проанализированы наблюдения 1059 больных COVID-19 (март–апрель 2020 г.). И установлено, что 22% пациентов имели диарею, 7% – боль в животе, 16% – тошноту, 9% – рвоту, а хотя бы один симптом из перечисленных выявлялся в 33% случаев. В то же время при наличии гастроэнтерологических симптомов смертельные исходы регистрировались реже [20], что противоречит другим исследованиям.

В обзоре Американской гастроэнтерологической ассоциации (American Gastroenterological Association – AGA) указывается, что диарея без респираторной симптоматики анализировалась в двух исследованиях и достигала частоты 16% [4]. Эксперты сделали важное клиническое заключение: в период пандемии амбулаторные пациенты с появившимися желудочно-кишечными жалобами должны пройти тестирование на COVID-19. Возникновение тошноты, рвоты, диареи и боли в животе возможно при лечении хлорохином или гидроксихлорохином, но частота этих симптомов не определена. В случае использования лопинавира/ритонавира описанные жалобы регистрировались в 1–30% случаев.

Изменение кишечной стенки у пациентов без исходных хронических заболеваний кишечника

Описанные случаи изменения кишечника при COVID-19 у пациентов без исходных хронических заболеваний кишечника могут быть следствием мезентериального тромбоза, т.е. являются ишемическими [21] или расцениваются как колит без детализации [17]. 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 нами достаточно часто (рис. 1, 2). В тяжелых случаях поражение захватывало тонкую кишку.

В нашей практике имел место случай тяжелого течения верифицированной инфекции COVID-19 у женщины 56 лет, которая жаловалась на боль в животе, диарею и одышку. При КТ была диагностирована пневмония с «матовыми стеклами», в последующем развился респираторный дистресс-синдром. Пациентка 10 дней находилась в реанимационном отделении, ей была осуществлена интубация и искусственная вентиляция легких. В последующем состояние пациентки улучшилось, однако при ультразвуковом исследовании печени выявлены изменения, характерные для поражения интерстициальной ткани легких (рис. 3), а также утолщение стенки ободочной кишки

Рис. 3. Эхограмма печени пациентки с тяжелым течением инфекции COVID-19. Регистрируется реверберационный артефакт Авроры (стрелки), свидетельствующий об интерстициальном поражении правого легкого.

Fig. 3. Ultrasound image of liver in female patient with severe COVID-19. The aurora sign (indicated by arrows) is observed indicative of interstitial right lung lesion.

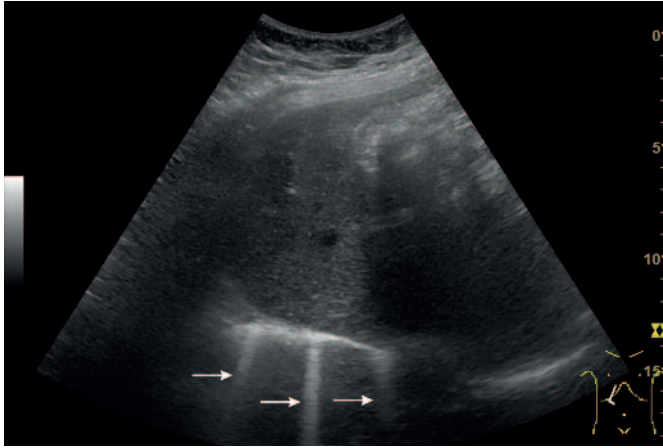
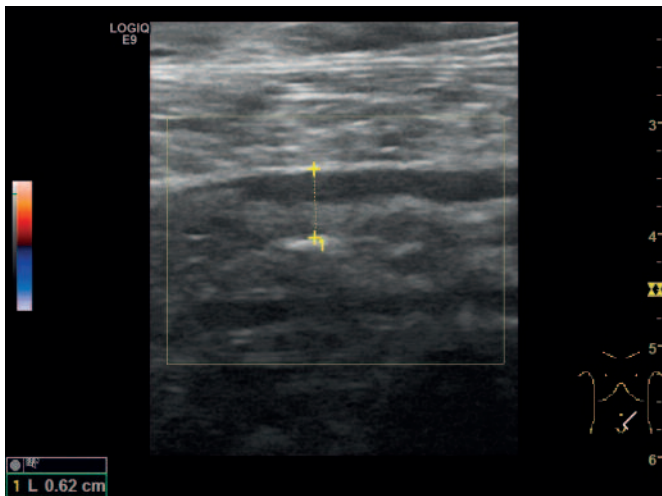


Рис. 4. Эхограмма сигмовидной кишки пациентки с тяжелым течением инфекции COVID-19. Наблюдается выраженное утолщение стенки кишки (метки +) до 6,2 мм, кровоток не регистрируется (Limberg 1).

Fig. 4. Ultrasound image of sigmoid colon in female patient with severe COVID-19. Pronounced colonic wall thickening (indicated by +) up to 6.2 mm is observed, no blood circulation is registered (Limberg 1).



(рис. 4). Подобные изменения неспецифичны, возможны при ВЗК, мезотромбозе и другой патологии кишки [22].

Особенности течения и лечения язвенного колита и болезни Крона в период пандемии COVID-19

Риск тяжелого течения коронавирусной инфекции у больных ВЗК такой же, как и в общей популяции: пожилой возраст (старше 66 лет), ожирение, гипертензия и применение ингибиторов АПФ2 [23].

Особенности ведения больных ВЗК в условиях пандемии COVID-19 были недавно обобщены AGA [24] и Британским обществом гастроэнтерологов (British Society of Gastroenterology – BSG) [25]. В рекомендациях AGA указывается, что

риск инфицирования больных ВЗК не выше популяционного [24]. Нет доказательств повышения риска заражения коронавирусом даже в случае приема иммуносупрессантов и биологической терапии [25], хотя теоретическая основа такого явления имеется. В отношении ведолизумаба нет доказательств и существенных теоретических предпосылок для повышения риска инфицирования COVID-19.

BSG стратифицировало риск тяжелого течения COVID-19 в зависимости от клинической ситуации и получаемого при ВЗК лечения. Высокий риск устанавливается в следующих случаях: 1) пациент имеет коморбидную патологию (со стороны дыхательной или сердечно-сосудистой системы, гипертонию, сахарный диабет) и/или возраст 70 лет и старше, причем активность ВЗК умеренная/высокая или применяется лечение, перечисленное ниже для среднего риска; 2) пациент начинает получать внутривенные или пероральные стероиды в высокой дозе (20 мг/сут и более преднизолона); 3) начато применение системного ГКС или биологической терапии в сочетании с иммуносупрессантом в течение последних 6 нед; 4) умеренная или более высокая активность ВЗК при отсутствии ответа на лечение, указанного ниже для среднего риска; 5) синдром короткой кишки, требующий нутриционной поддержки; 6) потребность в парентеральном питании. Таким пациентам с высоким риском тяжелого течения возможной коронавирусной инфекции в период пандемии необходима изоляция. Средний риск тяжелого течения COVID-19 в случае инфицирования определен в следующих случаях: 1) пациент получает лечение (любое из следующего: биологическая терапия моноклональными антителами к фактору некроза опухоли, т.е. инфликсимаб, адалимумаб, голimumаб или цертолизумаб, как монотерапия; биологическая терапия плюс иммуномодулятор у стабильных пациентов; устекинумаб; ведолизумаб; азатиоприн, меркаптопурин, метотрексат; такролимус или циклоспорин; тофацитиниб; иммуносупрессант в рамках клинического исследования; микофенолата мофетил; талидомид; преднизолон менее 20 мг/сут или другие системные ГКС в эквивалентной дозировке); 2) пациенты с высокой или умеренной активностью ВЗК, не получающие никакой из препаратов, перечисленные в предыдущем пункте. Таким пациентам со средним риском в период пандемии показано строгое социальное дистанцирование. Низкий риск определен пациентам с ВЗК, получающим препараты 5-аминосалициловой кислоты (5-ASA), ректально свечи или клизмы, будесонид или беклометазон внутрь, антибиотики для лечения синдрома избыточного бактериального роста и противодиарейные лекарственные средства (ЛС). Рекомендуется социальное дистанцирование.

Ключевым вопросом является определение особенностей лечения ВЗК. Что касается препаратов 5-ASA, будесонида внутрь, местного лечения и использования антибиотиков, то умозрительных или фактических данных о неблагоприятных эффектах на течение COVID-19 или опасности взаимодействия с ЛС, применяемыми для лечения этой инфекции, нет. Сложнее ситуация с системными ГКС, иммуносупрессантами и биологической терапией.

Самое главное правило – пациентам с язвенным коли-

том и болезнью Крона при отсутствии инфекции COVID-19 лечение проводится обычно, нельзя прекращать введение ГКС, иммуносупрессантов или применение биологической терапии, но, если есть возможность, лучше избегать назначения тиопуринов, метотрексата и тофацитиниба. В то же время этим больным следует строго соблюдать профилактические мероприятия. Это положение поддерживается AGA [26]. Примечательно, что при использовании ГКС в лечении больных COVID-19 длительность выделения РНК вируса в кале составляет 20 дней, а при отсутствии такого лечения – 11 дней ($p < 0,001$) [27]. Это подтверждает известное положение о возможности усиления репликации вируса на фоне приема ГКС.

В рекомендациях AGA указывается, что при инфицировании COVID-19 больных ВЗК алгоритм лечения определяется тяжестью инфекции. Если имеется инфицирование без клинической симптоматики, доза преднизолона должна быть снижена (менее 20 мг/сут) или, при возможности, следует перейти на будесонид. Необходимо временно воздержаться от применения тиопуринов, метотрексата и тофацитиниба. Биологическую терапию необходимо отложить на 2 нед, до выздоровления от инфекции. В идеале возобновление биологической терапии следует осуществлять при исчезновении в сыворотке крови антител IgM и появлении антител IgG к коронавирусу.

В случае средней или выраженной степени тяжести инфекции COVID-19 следует уменьшить дозу ГКС или перейти на будесонид или бекламетазон. Доза системных ГКС в пересчете на преднизолон должна быть не более 20 мг/сут. Быстрое снижение дозы ГКС предполагает темп в 10 мг за неделю. Будесонид назначают внутрь в дозе 9 мг/сут на 8 нед, особенно он показан при тонкокишечном или илеоцекальном поражении [25]. Следует временно воздержаться от применения тиопуринов, метотрексата и тофацитиниба и отложить на 2 нед биологическую терапию до выздоровления от инфекции и исчезновения в сыворотке крови антител IgM к коронавирусу. Упор в лечении должен быть на подавление инфекции COVID-19 и ее осложнений. Обсуждается возможность применения тоцилизумаба и ингибитора янус-киназы барацицитиниба (но не тофацитиниба), которые снижают провоспалительный цитокиновый выброс и потенциально приемлемы для лечения активных форм ВЗК.

Частота поражений печени при инфекции COVID-19

В настоящее время имеется несколько десятков публикаций, посвященных изменениям исходно здоровой печени при COVID-19. Вместе с тем наличие хронического заболевания печени влияет на течение коронавирусной инфекции и ее прогноз. Установлено, что исходная неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) увеличивает риск тяжелого течения коронавирусной инфекции в 6 раз [28, 29].

Метаанализ китайских специалистов на основании 12 исследований (1267 пациентов) показал, что лабораторные признаки поражения печени наблюдались в 19% случаев, причем уровень сывороточной аспаратаминотран-

сферазы (АСТ) был повышен в 21%, аланинаминотрансферазы (АЛТ) – в 19%, общего билирубина – в 6% случаев. Повышение АСТ и, в меньшей степени, АЛТ ассоциировано с тяжелым течением инфекции [10].

В миланском исследовании среди больных COVID-19 обнаружено повышение АСТ в 26,7%, АЛТ – 18,5%, γ -глутамилтранспептидазы (γ -ГТП) – 36,2%, щелочной фосфатазы – 9,6%, общего билирубина – 10,6%, прямого билирубина – 24,7% случаев. Примечательно, что у 14,9% пациентов повышался уровень амилазы, а у 11,2% – липазы, что свидетельствует о возможном поражении поджелудочной железы [14].

В упомянутом американском ретроспективном исследовании, включавшем 892 больных COVID-19, при поступлении 43,0% пациентов имели нормальный уровень сывороточной АСТ, 40,0% – незначительное (1–2 верхних границ нормы – ВГН), 13,8% – умеренное (2–5 ВГН), 2,8% – значительное повышение активности фермента (более 5 ВГН). Что касается АЛТ, при поступлении 60% пациентов имели нормальный уровень, повышенный – 26,5%, 11,5% и 1,9% соответственно. Общий билирубин превышал референтные значения при поступлении у 4,3%, щелочная фосфатаза – у 11,9% пациентов. Повышенное значение международного нормализованного отношения отмечено в 24,0% случаев. Ключевое значение имеет следующий факт: патологический уровень общего билирубина ассоциирован с повышением смертности. Подъем уровня АСТ при поступлении чаще наблюдался у пациентов с более тяжелым течением инфекции, которые нуждались в госпитализации в реанимационное отделение и интубации. Смертность в этой группе пациентов была выше. При повышении АЛТ таких закономерностей не выявлено. Полученные результаты вполне объяснимы, так как АСТ локализуется в цитозоле и митохондриях, и вирусное повреждение митохондриальных компонентов постулируется как механизм высвобождения АСТ. Кроме того, высокие значения АСТ могут отражать повреждение зоны 3 гепатоцита, которая наиболее подвержена гипоксии и является самым большим печеночным резервуаром АСТ. Таким образом, превалирование повышения уровня АСТ над АЛТ отражает более глубокое повреждение гепатоцита [19]. В то же время следует учитывать возможность внепеченочных причин подъема сывороточного уровня АСТ, например при миозите [30].

В исследовании из городского госпиталя в Нью-Йорке установлено, что 62% пациентов имели хотя бы один патологический биохимический печеночный показатель. Наличие лабораторных признаков поражения печени ассоциировано с более высокой смертностью, и значимость этого предиктора определена как вторая после гипоксии [20].

Патологические изменения биохимических показателей могут быть результатом лекарственного поражения печени, учитывая повсеместное применение ацетаминофена как жаропонижающего, антибиотиков, безрецептурных противовирусных препаратов и гидроксихлорохина. Особенно часто отмечены биохимические сдвиги после введения лопинавира и ритонавира. В одном из исследований в Китае определено, что при поступлении в стационар у больных COVID-19 изменения лабораторных пече-

Взаимодействие иммуносупрессантов и ЛС для лечения COVID-19 (по S.A. Alqahtani, G.M. Schattenberg, Interaction between immunosuppressants and medications for treatment of COVID-19 (according to S.A. Alqahtani, G.M. Schattenberg, 2020))

Комбинация		Потенциальный риск взаимодействия	Рекомендации
Иммуносупрессант	Лечение COVID-19		
Такролимус или циклоспорин	Атазанавир или лопинавир/ритонавир или хлорохин или гидроксихлорохин	Возможно повышение эффекта иммуносупрессанта	Уменьшение дозы или тщательный мониторинг
Сиролимус	Атазанавир или лопинавир/ритонавир	Возможно повышение эффекта иммуносупрессанта	Избегать совместного применения
Сиролимус	Хлорохин или гидроксихлорохин	Возможно повышение эффекта иммуносупрессанта	Уменьшение дозы или тщательный мониторинг
Такролимус или циклоспорин или сиролимус	Тоцилизумаб	Возможно снижение эффекта иммуносупрессанта	Взаимодействие слабое, учет взаимодействия или мониторинг необязательны
Микофенолат	Лопинавир/ритонавир	Возможно повышение или снижение эффекта микофенолата	Уменьшение дозы или тщательный мониторинг
Базиликсимаб	Тоцилизумаб	Усиление иммуносупрессивного эффекта	Избегать совместного применения
Азатиоприн	Рибавирин	Миелотоксический эффект	Уменьшение дозы или тщательный мониторинг
Азатиоприн	Тоцилизумаб или интерферон-β	Аддитивная гематологическая токсичность	Требуется осторожность, тщательный мониторинг гематологических параметров

ночных показателей наблюдались в 37,2% случаев, однако установить влияние амбулаторного приема различных ЛС (левофлоксацин, азитромицин, цефалоспорины, ибупрофен, умифеновир, осельтамивир, ацикловир) на печеночные показатели не удалось. Среди пациентов с нормальными печеночными показателями их изменения в процессе лечения в стационаре наблюдались чаще в случае использования лопинавира и ритонавира [31].

Метаанализ на основании 20 ретроспективных исследований (3428 пациентов) подтвердил, что нарушение печеночных показателей, прежде всего повышение АСТ, ассоциировано с более тяжелым течением COVID-19 и может рассматриваться как ранний индикатор такой ситуации [32]. Поэтому важна оценка наличия изменения печеночных показателей при поступлении пациента в стационар до проведения интенсивной терапии. Выявлена корреляция между степенью лимфопении и биохимическими показателями поражения печени [3].

Особенности ведения пациентов с хроническими заболеваниями печени

Новые требования к лечению заболеваний печени в условиях пандемии COVID-19 оговорены рекомендациями таких организаций, как Европейская ассоциация по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению печени (The Asian Pacific Association for the Study of the Liver – APASL), Американская ассоциация изучения болезней печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) [4, 25, 33]. Прежде всего все эксперты рекомендуют принять известные и широко обсуждаемые на

сегодняшний день меры по снижению риска передачи инфекции. Пациенты с циррозом печени (ЦП), хроническими заболеваниями печени на фоне приема иммуносупрессантов, вновь появившейся энцефалопатией или другими проявлениями печеночной декомпенсации должны иметь приоритет при обследовании на COVID-19. Далее рассматриваются вопросы лечения хронических заболеваний печени при отсутствии инфицирования коронавирусом и при наличии такового.

Что касается пациентов с хроническими заболеваниями печени, неинфицированных COVID-19, им следует продолжать лечение в полном объеме, исходя из его обычной клинической обоснованности. Это касается также больных хроническим вирусным гепатитом В и С. В то же время начинать лечение вирусного гепатита В и С, если предполагается вспышка COVID-19, не рекомендуется. Скрининговые обследования в отношении гепатоцеллюлярного рака у больных ЦП могут быть отложены при высоком риске инфицирования на срок до 2 мес [33].

Весьма актуальна оценка взаимодействия противовирусных ЛС и иммуносупрессантов у пациентов с аутоиммунным гепатитом или после проведения трансплантации печени. Такие рекомендации сделаны специалистами Liverpool Drug Interactions Group (5 апреля 2020 г.) и в последующем дополнены (см. таблицу) [3].

Пациентам после трансплантации печени эксперты AASLD, APASL и EASL единодушно рекомендуют не уменьшать дозу иммуносупрессантов при легком течении COVID-19. При средней тяжести вирусной инфекции возможно некоторое снижение дозы иммуносупрессантов.

В случае инфицирования COVID-19 пациента с хроническими заболеваниями печени рекомендуется монитори-

вать показатели функции печени, а также учитывать гепатотоксичность ЛС, используемых для лечения вирусной инфекции. AASLD рекомендует отдавать при лечении предпочтение ацетаминофену в дозе до 2 г/сут, EASL – до 2–3 г/сут, причем нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) допускаются при необходимости американскими экспертами, но ограничиваются европейскими коллегами [33]. Наш опыт свидетельствует, что прием НПВП больными ЦП нередко приводит к декомпенсации заболевания, а на фоне инфекции COVID-19 можно ожидать весьма драматическое прогрессирование заболевания у части пациентов [34].

Важным аспектом лечения инфекции COVID-19 является возможность активации вирусного гепатита В при использовании ГКС или тоцилизумаба, уменьшающих цитокиновое воздействие [28]. Поэтому эксперты APASL рекомендуют дополнительное скринирование на HBs-антиген.

Предположить влияние инфекции COVID-19 на течение ЦП можно исходя из сформулированных несколько лет назад экспертами EASL положений, касающихся нового синдрома – «острая печеночная недостаточность, возникающая на фоне имевшейся хронической» (ОПНХ). Согласно этой концепции, у больных ЦП инфекция, как и любой повреждающий фактор, приводит к развитию ОПНХ, которая сопровождается высокой смертностью [34]. В находящемся в печати итальянском исследовании проанализировано течение заболевания у 50 пациентов с ЦП и инфекцией COVID-19. Установлено, что 30-дневная смертность при ЦП в сочетании с COVID-19 составила 34%, в то время как у аналогичных больных COVID-19 без ЦП – 18% ($p=0,035$). В случае ЦП с бактериальной инфекцией 30-дневная смертность равнялась 17% ($p=0,030$) [35].

В соответствии с рекомендациями APASL декомпенсация заболеваний печени и повышение уровня сывороточной АСТ более 5 ВГН является противопоказанием для назначения ремдесивира [33].

Заключение

Особенности поражения органов пищеварения при инфекции COVID-19 в настоящее время интенсивно изучаются. Имеющиеся на сегодняшний день фактические исследования носят преимущественно ретроспективный характер, что снижает их научную и доказательную ценность при отсутствии стандартизированных подходов. Гастроэнтерологические проявления у больных COVID-19 встречаются примерно у 1/4 пациентов и ассоциированы с тяжелым течением заболевания. Поражение печени выявляется более чем у 1/3 (по многим данным, у 1/2) заболевших и является предиктором тяжелой инфекции и повышенного риска летального исхода. Основной задачей в международных рекомендациях считается предотвращение заболевания COVID-19 у пациентов с ВЗК и хронической патологией печени. Лечение большими дозами системных ГКС, иммуносупрессантами и использование биологической терапии повышает риск тяжелого течения COVID-19 в случае инфицирования. Больные ЦП при коронавирусной инфекции имеют высокий риск фатальной декомпенсации заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Ивашкин В.Т., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2020; 30 (3). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zolnikova O.Y. et al. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2020; 30 (3). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-3-7 (in Russian).]
- Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7 (03.06.2020). [Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)» Version 7 (06/03/2020). *rosminzdrav.ru/ministry/med_covid19* (in Russian).]
- Alqahtani SA, Schattenberg JM. Liver injury in COVID-19: The current evidence. *United European Gastroenterol J* 2020; 8 (5): 509–19. DOI: 10.1177/2050640620924157
- Sultan S, Altayar O, Siddique SM et al. AGA Institute Rapid Review of the Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19, Meta-Analysis of International Data, and Recommendations for the Consultative Management of Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 May 11]. *Gastroenterology* 2020; S0016-5085 (20): 30593-X. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.001
- 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
- Zhou Z, Zhao N, Shu Y et al. Effect of Gastrointestinal Symptoms in Patients With COVID-19. *Gastroenterology* 2020; 158 (8): 2294–7. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.020
- 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
- Mönkemüller K, Fry L, Riekes S. COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2 and the small bowel. *Rev Esp Enferm Dig* 2020; 112 (5): 383–8. DOI: 10.17235/reed.2020.7137/2020
- 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
- Mao R, Qiu Y, He J-S et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (7): 667–78. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30126-6
- Yang L, Tu L. Implications of gastrointestinal manifestations of COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (7): 629–30. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30132-1
- Yunle Wan, Jie Li, Lihan Shen et al. Enteric Involvement in Hospitalised Patients With COVID-19 Outside Wuhan. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5 (6): 534–5. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30118-7
- Cheung KS, Hung IFN, Chan PPY et al. Gastrointestinal Manifestations of SARS-CoV-2 Infection and Virus Load in Faecal Samples From

- a Hong Kong Cohort: Systematic Review and Meta-analysis [published online ahead of print, 2020 Apr 3]. *Gastroenterology* 2020; S0016-5085 (20): 30448-0. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.065
14. Aghemo A, Piovani D, Parigi TL et al. Covid-19 digestive system involvement and clinical outcomes in a large academic hospital in Milan, Italy [published online ahead of print, 2020 May 10]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; S1542-3565 (20): 30646-7. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.011
 15. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients with SARS-CoV-2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Gastroenterology* 2020; S0016-5085 (20): 30564-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.045
 16. Aziz M, Perisetti A, Lee-Smith WM et al. Taste Changes (Dysgeusia) in COVID-19: A systematic review and metaanalysis [published online ahead of print, 2020 May 5]. *Gastroenterology* 2020; S0016-5085 (20): 30595-3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.003
 17. Kim J, Thomsen T, Sell N et al. Abdominal and testicular pain: An atypical presentation of COVID-19. *Am J Emerg Med* 2020 (in press). DOI: 10.1016/j.ajem.2020.03.052
 18. Cha MH, Regueiro M, Sandhu DS. Gastrointestinal and hepatic manifestations of COVID-19: A comprehensive review. *World J Gastroenterol* 2020; 26 (19): 2323-32. DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2323
 19. Ferm S, Fisher C, Pakala T et al. Analysis of Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of SARS-CoV-2 Infection in 892 patients in Queens, NY [published online ahead of print, 2020 Jun 1]. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; S1542-3565 (20): 30756-4. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.05.049
 20. Hajifathalian K, Krisko T, Mehta A et al. Gastrointestinal and Hepatic Manifestations of 2019 Novel Coronavirus Disease in a Large Cohort of Infected Patients From New York: Clinical Implications [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Gastroenterology* 2020; S0016-5085 (20): 30602-8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.010
 21. English WJ, Banerjee S. Coagulopathy and mesenteric ischaemia in severe SARS CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Jul 4]. *ANZ J Surg* 2020; 10.1111/ans.16151. DOI: 10.1111/ans.16151
 22. Пиманов С.И. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии. М.: Практическая медицина, 2016. [Pimanov S.I. Ultrasonic diagnostics in gastroenterology. Moscow: Practical medicine, 2016 (in Russian)].
 23. Gubatan J, Levitte S, Balabanis T et al. SARS-CoV-2 Testing, Prevalence, and Predictors of COVID-19 in Patients with Inflammatory Bowel Disease in Northern California [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Gastroenterology* 2020; S0016-5085 (20): 30601-6. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.009
 24. Rubin DT, Feuerstein JD, Wang AY, Cohen RD. AGA Clinical Practice Update on Management of Inflammatory Bowel Disease During the COVID-19 Pandemic: Expert Commentary [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Gastroenterology* 2020; S0016-5085 (20): 30482-0. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.012
 25. Kennedy NA, Jones GR, Lamb CA et al. British Society of Gastroenterology guidance for management of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Gut* 2020; 69 (6): 984-90. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-321244
 26. Al-Ani AH, Prentice RE, Rentsch CA et al. Review article: prevention, diagnosis and management of COVID-19 in the IBD patient. *Aliment Pharmacol Ther* 2020; 52 (1): 54-72. DOI: 10.1111/apt.15779
 27. Ling Y, Xu SB, Lin YX et al. Persistence and clearance of viral RNA in 2019 novel coronavirus disease rehabilitation patients. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133 (9): 1039-43. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000774
 28. Reddy KR. SARS-CoV-2 and the Liver: Considerations in Hepatitis B and Hepatitis C Infections. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020; 15 (5): 191-4. DOI: 10.1002/cld.970
 29. Kushner T, Cafardi J. Chronic Liver Disease and COVID-19: Alcohol Use Disorder/Alcohol-Associated Liver Disease, Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis, Autoimmune Liver Disease, and Compensated Cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020; 15 (5): 195-9. DOI: 10.1002/cld.974
 30. Su TH, Kao JH. The clinical manifestations and management of COVID-19-related liver injury. *J Formos Med Assoc* 2020; 119 (6): 1016-8. DOI: 10.1016/j.jfma.2020.04.020
 31. Fan Z, Chen L, Li J et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Functional Abnormality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18 (7): 1561-6. DOI: 10.1016/j.cgh.2020.04.002
 32. Youssef M, Hussein M, Attia AS et al. COVID-19 and Liver Dysfunction: a systematic review and meta-analysis of retrospective studies [published online ahead of print, 2020 May 23]. *J Med Virol* 2020; 10.1002/jmv.26055. DOI: 10.1002/jmv.26055
 33. Lau G, Ward JW. Synthesis of Liver Associations Recommendations for Hepatology and Liver Transplant Care During the COVID-19 Pandemic. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 2020; 15 (5): 204-9. DOI: 10.1002/cld.972
 34. Пиманов С.И. Декомпенсированный цирроз печени: лечение с учетом международных рекомендаций. М.: Практическая медицина, 2016. [Pimanov S.I. Dekompensirovannyj cirroz pecheni: lechenie s uchetom mezhdunarodnyh rekomendacij. Moscow: Prakticheskaya medicina, 2016 (in Russian).]
 35. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 8]. *J Hepatol* 2020; S0168-8278 (20): 30365-2. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.06.001

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пиманов Сергей Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии №2 фак-та повышения квалификации и переподготовки кадров УО ВГМУ. E-mail: pimanovs@tut.by; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6067-3600>

Sergey I. Pimanov – D. Sci. (Med.), Full Prof., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. E-mail: pimanovs@tut.by; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6067-3600>

Дикарева Елена Александровна – канд. мед. наук, доцент кафедры терапии №2 фак-та повышения квалификации и переподготовки кадров УО ВГМУ. E-mail: ruselikelena@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4928-8864>

Elena A. Dikareva – Ph. D. (Med.), Prof. Assist., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University. E-mail: ruselikelena@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4928-8864>

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.07.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020

Проблемы пандемии COVID-19 в дерматологии

Е.В. Дворянкова

ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, Москва, Россия
dvoriankova@mail.ru

Аннотация

Возникновение пандемии COVID-19 поставило целый ряд новых, трудно разрешимых задач перед медицинским сообществом. В дерматологической практике приходится не только выявлять, описывать и купировать кожные проявления новой коронавирусной инфекции, но и оказывать медицинскую помощь коллегам, подверженным профессиональному дерматиту в связи с использованием средств индивидуальной защиты. Кроме этого, необходимо обеспечивать качественное оказание медицинской помощи больным с острыми и хроническими дерматозами с учетом налагаемых настоящей эпидемией ограничений.

Ключевые слова: дерматология, COVID-19, пандемия.

Для цитирования: Дворянкова Е.В. Проблемы пандемии COVID-19 в дерматологии. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1: 14–17.
DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00002

COVID-19 pandemic challenges for dermatology

Evgenia V. Dvoryankova

Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia
dvoriankova@mail.ru

Abstract

COVID-19 pandemic posed a number of new formidable challenges to medical community. Dermatologists have not only to detect, define and reverse the new coronavirus infection cutaneous manifestations, but also to provide medical assistance to colleagues with occupational dermatitis due to personal protective equipment use. Moreover, it is necessary to provide quality medical care to patients with acute and chronic dermatosis given the limitations of present pandemic situation.

Key words: dermatology, COVID-19, pandemic.

For citation: Dvoryankova E.V. COVID-19 pandemic challenges for dermatology. Clinical review for general practice. 2020; 1: 14–17.
DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00002

Вспышка недавно признанного коронавируса в Центральном Китае, провинция Хубэй, в декабре 2019 г. ознаменовала начало новой пандемии под названием коронавирусная болезнь 2019 г. (COVID-19). COVID-19 вызывается вирусами семейства *Coronaviridae*, относящегося к порядку *Nidovirales*, и сопровождается тяжелым острым респираторным синдромом.

Вирионы коронавирусов представляют собой частицы сферической формы диаметром 80–220 нм и являются сложными вирусами. Они окружены внешней липидной оболочкой – суперкапсидом, на поверхности которой имеются белковые шипы. Геном коронавирусов представлен линейной несегментированной однонитевой положительной РНК. На сегодняшний день известно 6 видов коронавирусов, патогенных для человека, которые имеют воздушно-капельный и фекально-оральный тип передачи [1].

Слизистые оболочки являются основными точками проникновения для COVID-19. Однако специфические кожные проявления коронавирусной инфекции до настоящего времени описаны не были. Тем не менее перед дерматологами возник ряд вопросов, связанных с эпидемией COVID-19. Во-первых, необходимо выявить и описать возможные кожные проявления новой коронавирусной ин-

фекции, а также определить критерии дифференциальной диагностики этих симптомов от других заболеваний, сопровождающихся высыпаниями на коже и повышением температуры. Это является непростой задачей в виду отсутствия специфических дерматологических проявлений COVID-19.

Кроме того, возникли некоторые ограничения в получении больными специализированной медицинской помощи дерматологического профиля, что связано с изменениями в системах здравоохранения и перепрофилировании клиник во всем мире в связи с пандемией. Также следует отметить, что в условиях нынешней пандемии на фоне высокой контагиозности COVID-19 врачи-дерматологи находятся в группе повышенного риска, связанного с необходимостью тесного контакта с кожей и слизистыми оболочками больного при осмотре, что определяет ряд ограничений при работе таких специалистов. В группе высокого риска заражения COVID-19 оказались и больные с хроническими дерматозами, получающие иммуносупрессивные препараты.

Еще одной проблемой на сегодняшний день стало увеличение числа заболевших аллергическими контактными дерматитами, а также с дебютами и обострениями иных

заболеваний кожи, связанных с необходимостью применения населением антисептических средств, частого мытья рук, ношения масок и перчаток. Причем рост заболеваемости аллергическим дерматитом наблюдается не только среди медицинских работников, но и среди населения в целом, поскольку носить средства индивидуальной защиты, а также проводить дезинфекционные мероприятия в сложившейся ситуации приходится и в быту.

Таким образом, пандемия COVID-19 способствовала постановке перед медицинским сообществом целого ряда вопросов не только об обеспечении оказания помощи больным, но и об организации самой работы медицинского персонала. Разберем некоторые из них, касающиеся дерматологии.

Кожные симптомы COVID-19

На сегодняшний день не было обнаружено специфических симптомов COVID-19 на коже и видимых слизистых. Согласно литературным данным, новая вирусная инфекция может сопровождаться эритематозными высыпаниями, точечными кровоизлияниями, крапивницей и появлением на коже везикул в 20% случаев. Кроме этого, описывают развитие эритродермии, узловатой эритемы, многоформной экссудативной эритемы, а также кожного зуда, но в более редких случаях [2].

Так, в итальянском клиническом наблюдении сообщалось об обнаружении кожных симптомов у 18 из 88 больных, находящихся в отделении интенсивной терапии с COVID-19, таких как эритематозные высыпания (n=14), распространенная крапивница (n=3) и пузырьки, похожие на ветряную оспу (n=1) [2]. Однако в ходе этого клинического наблюдения не было возможности провести гистологическое исследование, и диагнозы были поставлены только на основе клинических проявлений.

Среди больных COVID-19, находящихся в отделениях интенсивной терапии, достаточно часто наблюдался синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС), что приводило к развитию акральной ишемии и сухой гангрены. Лечение низкомолекулярным гепарином в ряде случаев не давало желаемого эффекта. В настоящее время ДВС рассматривается в качестве фактора риска летального исхода у больных COVID-19, так как 5 из 7 таких больных умирают в течение 12 сут с момента развития синдрома [3]. Соответственно, местные проявления ишемии на коже, а также возникновение обширных кровоизлияний могут рассматриваться в качестве неблагоприятных прогностических признаков.

Еще одной причиной возникновения высыпаний на коже у больных COVID-19 могут быть лекарственные препараты – противовирусные и антибактериальные. В этом случае кожные проявления будут являться уже проявлениями лекарственной аллергии. Однако провести дифференциальную диагностику дерматозов, вызванных непосредственно COVID-19 и лекарственной аллергической реакцией, в сложившихся условиях не только очень трудно, но и практически невозможно.

Y. Zhang и соавт. описали клинические проявления COVID-19 у своих 140 больных. У 75,4% из них наблюдалась лимфопения, у 52,9% – эозинопения. При этом у 11,4% этих больных выявлена гиперчувствительность к конкретным лекарственным препаратам и только у 1,4% – крапивница, которая была наиболее частым кожным симптомом заболевания [4].

По мере разработки и внедрения в медицинскую практику вакцинации против COVID-19 в будущем мы также можем столкнуться с кожными высыпаниями, вызванными лекарственными аллергическими реакциями на вводимую вакцину, такими как крапивница, склеродермия и макулопапулезные высыпания [2].

У некоторых больных COVID-19 зафиксированы обострения ранее существовавших кожных заболеваний, таких как атопический дерматит, псориаз, розацеа. Причиной этому мог стать психоэмоциональный стресс, вызванный инфекционной болезнью, а также проводимое лечение [5]. Следует предположить, что психоэмоциональное напряжение, возникшее на фоне пандемии COVID-19, могло послужить причиной обострения ряда хронических заболеваний кожи даже у тех больных, которые не подверглись заражению вирусом, но излишне эмоционально пережили сложившуюся в мире ситуацию.

Кроме высыпаний на коже, непосредственно связанных с COVID-19, мы можем наблюдать кожные проблемы, сопряженные с использованием средств индивидуальной защиты у медицинских работников и лиц, вынужденных находиться вне изоляции и, соответственно, использовать такие средства защиты. Длительное ношение медицинских масок может приводить к развитию вульгарных угрей, розацеа, аллергического, раздражительного дерматита и даже эрозий. Медицинские перчатки могут вызвать мацерацию кожи кистей, гипергидроз и контактный дерматит. Частое мытье рук с мылом, а также использование антисептиков способствуют возникновению аллергического, раздражительного и контактного дерматита.

Особенности наружной профилактики

На сегодняшний день известно, что коронавирусы могут персистировать на гладких поверхностях, таких как металл или стекло, около 9 сут. Дезинфекция поверхностей с использованием 62–71% этанола, 0,1% гипохлорита натрия или 0,5% перекиси водорода может инактивировать вирусные частицы в течение 1 мин [6]. Учитывая, что на сегодняшний день нет доступных методов лечения коронавирусной инфекции с доказанной эффективностью, то единственным относительно надежным способом предотвратить распространение эпидемии является регулярная и тщательная обработка рук антисептиками на спиртовой основе, либо мытье рук водой с мылом в течение минимум 20 с, а также соблюдение мер дистанцирования. При этом единого мнения относительно эффективности тех или иных антисептических средств для профилактики коронавирусной инфекции выработано не было. Так, одни исследователи считают, что этанол эффективнее действует против COVID-19, чем пропанол при условии продол-

жительности обработки не менее 30 с. Добавление других противомикробных веществ к спиртовым дезинфекторам не увеличивает эффективность последних, но может повышать риск развития раздражительного контактного дерматита. Также считается, что алкогольсодержащие дезинфекционные средства в большей степени сохраняют эпидермальный барьер, чем мытье рук с мылом [6].

В то же время другие исследователи полагают, что именно мытье рук с мылом наиболее эффективно предотвращает распространение коронавирусной инфекции. Это объясняют тем, что мыло растворяет жировую оболочку капсида, что приводит к инактивации вируса [7].

Врачи, медицинские сестры и младший медицинский персонал, непосредственно контактирующие с зараженными COVID-19 пациентами, особенно нуждаются в надежной защите. Применение дезинфекционных средств, дистанцирование, использование защитных масок, очков и перчаток способствует снижению риска заражения COVID-19. Однако в дерматологической практике редко удается провести диагностику заболевания, не приближаясь к пациенту на расстояние 20–30 см. При проведении дерматоскопии это расстояние сокращается еще больше и, соответственно, резко повышается риск заражения. В противном случае при соблюдении правил дистанцирования создаются условия, препятствующие качественной диагностике дерматологических заболеваний. Это является еще одной проблемой, с которой столкнулись дерматологи в условиях нынешней пандемии.

Профессиональные заболевания кожи у медицинского персонала

Что касается возникновения указанных выше дерматологических заболеваний у медицинского персонала, работающего с больными COVID-19 и вынужденного носить средства индивидуальной защиты, то такая патология кожи выявлена у 2/3 китайских медиков [8].

Результаты исследования, проведенного с участием 542 врачей и медсестер, оказывающих помощь больным COVID-19 в Хубэе, Китай, продемонстрировали масштабы профессиональных заболеваний кожи. Такая патология обнаружена у 97% медицинских работников. Наиболее часто высыпания обнаруживались на коже в области переносицы (83,1%). Однако кожа щек, лба, верхних конечностей также страдала. При этом замечено, что риск развития профессиональных дерматозов повышался при ношении средств индивидуальной защиты в течение 6 ч и более. Сочетание частой (>10 раз в сутки) обработки рук и длительного ношения перчаток приводило к повышению коэффициента шансов развития профессионального аллергического дерматита до 2,17 [9].

В ходе другого исследования, проведенного в провинции Ухань, Китай, в котором участвовали 376 медицинских работников, проблемы с кожей выявлены у 74,5% из них. При этом в 84,5% случаев высыпания обнаруживались на коже рук, также часто поражалась кожа в области щек и переносицы. Клинически профессиональный дерматит проявлялся преимущественно ксерозом кожи, экзе-

матозными высыпаниями и мацерацией. Но, несмотря на это, только 22,1% из участвующих в опросе медицинских работников регулярно использовали увлажняющие средства [10].

Системная медикаментозная терапия воспалительных заболеваний кожи

Еще одним проблемным вопросом, стоящим в настоящее время перед дерматологами, является обеспечение проведения системной медикаментозной терапии для больных, страдающих хроническими воспалительными дерматозами.

Например, для лечения псориаза средней и тяжелой степени применяются системные лекарственные средства с иммуносупрессивным действием, такие как метотрексат, циклоспорин А, эфиры фумаровой кислоты, а также биологические препараты. Больным, страдающим псориатическим артритом, гнойным гидраденитом средней и тяжелой степени или атопическим дерматитом, также бывают показаны системные кортикостероиды и иммуносупрессоры. В условиях пандемии COVID-19 такие пациенты оказываются в группе высокого риска заражения. Следует ли им прерывать свое лечение, ведь системная терапия в дерматологической практике назначается хоть и при тяжелом течении заболевания, но все же не несущим прямой угрозы жизни больного?

Данные по этому вопросу скудны, но, по-видимому, сформировалось мнение, что больные, нуждающиеся в системной лекарственной терапии и не имеющие клинических симптомов COVID-19, должны продолжать назначенную терапию и не рисковать серьезными последствиями для течения своего основного заболевания. Так, в консенсусе, выпущенном в Австралии/Новой Зеландии, говорится: «в настоящее время недостаточно данных для определения того, подвергаются ли дерматологические больные, получающие системные иммуномодуляторы, повышенному риску развития инфекции COVID-19 или более тяжелому течению заболевания кожи...» [11].

Тем не менее при остром течении COVID-19 не рекомендуется применение системных кортикостероидов, особенно в дозе, превышающей 20 мг/сут, так как иммуносупрессивная активность таких лекарственных средств будет способствовать более тяжелому и длительному течению коронавирусной инфекции [12].

Что касается биологических препаратов, то теоретически риск развития COVID-19 повышается в большей степени на фоне введения ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α , чем при терапии ингибиторами интерлейкинов. При этом среди ингибиторов ФНО- α наибольшая вероятность инфицирования COVID-19 возникает при лечении инфликсимабом [13]. Данные, накопленные об особенностях применения других биологических препаратов, таких как устекинумаб, рисанкизумаб, иксекизумаб и бродалумаб, свидетельствуют, что эти лекарственные средства не повышают риска развития инфекций верхних дыхательных путей. Однако информация о риске заражения COVID-19 на фоне их применения отсутствует. В то же вре-

мя описаны случаи развития интерстициальной болезни легких на фоне лечения инфликсимабом, адалимумабом, устекинумабом [14]. В связи с этим начало терапии хронических дерматозов биологическими препаратами по возможности лучше отложить на более поздний период. Продолжение уже инициированного лечения этими лекарственными средствами в период настоящей эпидемии должно проводиться чрезвычайно осторожно, а применения ингибиторов ФНО- α лучше избежать вовсе.

Заключение

Таким образом, в период эпидемии COVID-19 необходимо продолжение оказания специализированной дерматологической помощи в новых условиях и в присутствии целого ряда новых, ранее неизвестных факторов. Помимо

оказания помощи дерматологическим больным в сложившейся ситуации дерматологические консультации оказываются необходимы и медицинскому персоналу (не только для купирования нежелательных последствий мероприятий, направленных на защиту от заражения COVID-19, но и их профилактики). В условиях пандемии дерматологи должны быть готовы, поскольку они играют важную роль в профилактическом консультировании медицинского персонала, а также в дифференциальной диагностике генерализованной сыпи, сопровождающейся лихорадкой. Одним из путей решения проблемы оказания дерматологической помощи в условиях пандемии COVID-19 может стать применение телемедицинских технологий.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Lu R, Zhao X, Li J et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 2020; 395 (10224): 565–74.
2. Recalcati S. Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020. DOI: 10.1111/jdv.16387
3. Zhang Y, Cao W, Xiao M et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acrois-chemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2020; 41: E006.
4. Zhang JJ, Dong X, Cao YY et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy* 2020. DOI: 10.1111/all.14238
5. Zheng Y, Lai W. Dermatology staff participate in fight against Covid-19 in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020. DOI: 10.1111/jdv.16390
6. Kampf G, Todt D, Pfaender S, Steinmann E. Persistence of coronaviruses on inanimate surfaces and their inactivation with biocidal agents. *J Hosp Infect* 2020; 104 (3): 246–51.
7. Jin Y-H, Lin C, Cheng Z-S et al. A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). *Mil Med Res* 2020; 7: 4.
8. Yan Y, Chen H, Chen L et al. Consensus of Chinese experts on protection of skin and mucous membrane barrier for healthcare workers fighting against coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther* 2020; e13310. DOI: 10.1111/dth.13310
9. Lan J, Song Z, Miao X et al. Skin damage among healthcare workers managing coronavirus disease-2019. *J Am Acad Dermatol* 2020; pii: S0190-9622 (20): 30392–3. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.03.014
10. Lin P, Zhu S, Huang Y et al. Adverse skin reactions among healthcare workers during the coronavirus disease 2019 outbreak: a survey in Wuhan and its surrounding regions. *Br J Dermatol* 2020. DOI: 10.1111/bjd.19089
11. Wang C, Rademaker M, Baker C, Foley P. COVID-19 and the use of immunomodulatory and biologic agents for severe cutaneous disease: An Australia/New Zealand consensus statement. *Australas J Dermatol* 2020. DOI: 10.1111/ajd.13313
12. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet* 2020; 395 (10223): 473–5.
13. Baysham AM, Feldman SR. Should patients stop their biologic treatment during the COVID-19 pandemic. *J Dermatol Treat* 2020; 1–2. DOI: 10.1080/09546634.2020.1742438
14. Camus P. The drug-induced respiratory disease website, *Pneumotox Online V2.2*. <http://www.pneumotox.com>. Assessed April 7, 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Дворянкова Евгения Викторовна – д-р мед. наук, ведущий науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: dvoriankova@mail.ru
Evgenia V. Dvoryankova – D. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology of the Russian Academy of Sciences. E-mail: dvoriankova@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.05.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.06.2020

COVID-19 и офтальмология: возможно ли инфицирование через конъюнктиву?

А.В. Суров¹, Е.В. Люфт², И.А. Свиная¹

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия;

²ЗАО «МЦСМ “Евромед”», Омск, Россия

abc.55.79@mail.ru

Аннотация

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в г. Ухань (провинция Хубэй). Всемирная организация здравоохранения 11 февраля 2020 г. присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). По состоянию на май 2020 г. COVID-19 подтвержден почти у 3,5 млн человек и привел к гибели чуть более 230 тыс. человек. В январе 2020 г. был зафиксирован первый случай смерти офтальмолога из центральной больницы г. Ухань, заразившегося от пациента, что привлекло внимание медицинского сообщества по всему миру, особенно в странах, находящихся в центре пандемии. Появились научные работы, свидетельствующие о возможности инфицирования вирусом COVID-19 через слизистую глаза, что является актуальным для врачей, работающих в условиях пандемии, особенно практикующих офтальмологов и врачей общей практики.

Ключевые слова: COVID-19, конъюнктивит, способы передачи, диагностика, офтальмология.

Для цитирования: Суров А.В., Люфт Е.В., Свиная И.А. COVID-19 и офтальмология: возможно ли инфицирование через конъюнктиву? Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1: 18–21. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00003

COVID-19 and ophthalmology: is conjunctival transmission possible?

Alexander V. Surov¹, Ekaterina V. Lyuft², Irina A. Svinareva¹

¹Omsk State Medical University, Omsk, Russia;

²ICSM “Euromed”, Omsk, Russia

abc.55.79@mail.ru

Abstract

At the end of 2019, an outbreak of a new coronavirus infection occurred in the people's Republic of China with an epicenter in the city of Wuhan (Hubei province). On February 11, 2020, the World Health Organization assigned the official name of the infection caused by the new coronavirus – COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). As of May 2020, COVID-19 has been confirmed in nearly three and a half million people and has resulted in just over 230,000 deaths. In January 2020, the first case of death of an ophthalmologist from Wuhan Central hospital who was infected from a patient was recorded, which attracted the attention of the medical community around the world, especially in countries at the center of the pandemic. There are scientific papers showing the possibility of infection with the COVID-19 virus through the mucous membrane of the eye, which is relevant for doctors working in a pandemic, especially practicing ophthalmologists and General practitioners.

Key words: COVID-19, conjunctivitis, transmission methods, diagnosis, ophthalmology.

For citation: Surov A.V., Lyuft E.V., Svinareva I.A. COVID-19 and ophthalmology: is conjunctival transmission possible? Clinical review for general practice. 2020; 1: 18–21. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00003

Коронавирусы (*Coronaviridae*) – это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать как животных (их естественных хозяев), так и человека [1]. До 2002 г. коронавирусы рассматривались в качестве агентов, вызывающих нетяжелые заболевания верхних дыхательных путей (с крайне редкими летальными исходами). В период с 2002 по 2004 г. коронавирус SARS-CoV из рода *Betacoronavirus* (резервуар – летучие мыши, промежуточные хозяева – верблюды) впервые стал причиной развития эпидемии так называемой атипичной пневмонии – тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) и подтвержденной причиной смерти 774 человек в 37 стра-

нах мира. С 2004 г. новые случаи атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, не зарегистрированы. Очередная эпидемия, вызванная коронавирусом MERS-CoV (резервуар – одногорбые верблюды), также из рода *Betacoronavirus* – ближневосточный коронавирусный синдром, началась в 2012 г. на Аравийском полуострове (82% случаев в Саудовской Аравии). До 2020 г. зарегистрированы 866 летальных исходов от MERS-CoV, 415 случаев выявлены у медицинских работников [2].

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в г. Ухань (провинция Хубэй). 11 февраля 2020 г.

Таблица 1. Сравнительная характеристика воздействия SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV на рецепторы поверхности глаза и легких [11]
Table 1. Comparative analysis of SARS-CoV-2, SARS-CoV and MERS-CoV impact on the ocular surface and lung receptors [11]

Коронавирусы	Рецептор	Роль в репликации коронавируса	Оболочка глаза (типы клеток)	Легкие
SARS-CoV SARS-CoV-2	ACE2 (АПФ2)	Рецептор клетки-хозяина, необходимый вирусу для проникновения в клетку	+ (эпителий конъюнктивы и фибробласты; эпителий роговицы)	+ (эпителий дыхательных путей)
	TMPRSS2	Мембрано-связанная сериновая протеаза, необходимая вирусу для проникновения в клетку-хозяина	–	+ (эпителий дыхательных путей)
	CD209	Передача вируса от клетки к клетке	+ (дендритные клетки роговицы)	+ (альвеолярные макрофаги)
MERS-CoV	CD26	Рецептор клетки-хозяина, необходимый вирусу для проникновения в клетку	± (эндотелий сосудов конъюнктивы)	+ (легочный эпителий и эндотелий)
	CD66e	Ко-рецептор	± (конъюнктивальная век)	+ (бронхиальный и альвеолярный эпителий)

Примечание. «+» – рецептор был найден; «–» – нет никаких сообщений о рецепторе на оболочке глаза; «±» – обнаруживается в тканях, но только на невирусно-опосредованной воспаленной ткани.

Всемирная организация здравоохранения присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 (Coronavirus Disease 2019). По состоянию на май 2020 г. COVID-19 был подтвержден почти у 3,5 млн человек и привел к гибели чуть более 230 тыс. человек [3].

SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный РНК, содержащий вирус, относящийся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus*. Учитывая высокую патогенность вирусов, SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV отнесены ко II группе патогенности.

Входные ворота возбудителя – эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника. Начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2). В соответствии с современными представлениями этот рецептор экспрессируется на поверхности различных клеток органов дыхания, пищевода, кишечника, сердца, надпочечников, мочевого пузыря, головного мозга (гипоталамуса) и гипофиза, а также эндотелия и макрофагов [4]. Нуклеокапсидный белок вируса обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки, мочевыводящих путей, а также в слезной жидкости. В табл. 1 представлена сравнительная характеристика воздействия SARS-CoV-2, SARS-CoV и MERS-CoV на рецепторы поверхности глаза и легких.

Также известно, что роговица и конъюнктивa глаза экспрессируют АПФ2, с которым может связываться SARS-CoV-2 [7]. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным, воздушно-пылевым и контактным путями. Ведущим путем передачи SARS-CoV-2 является воздушно-капельный, который реализуется при кашле, чиханье и разговоре на близком (менее 2 м) расстоянии. Контактный путь передачи реализуется во время рукопожатий и других

видах непосредственного контакта с инфицированным человеком, а также через пищевые продукты, поверхности и предметы, контаминированные вирусом. Известно, что при комнатной температуре SARS-CoV-2 способен сохранять жизнеспособность на различных объектах окружающей среды в течение 3 сут. По имеющимся научным данным возможен фекально-оральный механизм передачи вируса: РНК SARS-CoV можно обнаружить в кале инфицированных пациентов и даже в сточных водах, не подвергшихся адекватной дезинфекции [1].

Еще во время эпидемии SARS-CoV исследование слезы у пациентов с тяжелым острым респираторным синдромом показало наличие РНК SARS-CoV [5]. Исследование хромосом SARS-CoV и SARS-CoV-2 показало совпадение на 82%. Рядом авторов высказано предположение, что SARS-CoV-2 передается через слизистые оболочки, в том числе и конъюнктиву [9]. Это подтвердил случай заражения Guangfa Wang, члена Национальной группы экспертов по SARS-CoV-2, он был заражен в январе 2020 г. во время проведения инспекции в Ухане. Несмотря на наличие средств индивидуальной защиты, не были защищены глаза. Ранее до развития пневмонии Guangfa Wang жаловался на покраснение глаз. Было высказано предположение, что заражение произошло через незащищенные глаза. Известны случаи заражения SARS-CoV-2 офтальмологов во время проведения рутинных осмотров пациентов [5, 9, 13]. Широко распространено мнение, что коронавирусы у человека вызывают инфекции дыхательных путей, которые сопровождаются такими симптомами, как насморк, боль в горле, лихорадка и кашель. Что M. Willcox и соавт. подтвердили в своей работе: при обследовании пациентов с указанными жалобами впоследствии был выявлен РНК SARS-CoV-2 в слезной жидкости [12]. Наиболее часто выявляемые жалобы у пациентов с COVID-19, в тесте которых выявлен РНК SARS-CoV-2, представлены в табл. 2 [6].

Таблица 2. Часто выявляемые жалобы у пациентов с COVID-19, в тесте которых выявлен РНК SARS-CoV-2 [6]
Table 2. Most common complaints of patients with COVID-19 (positive SARS-CoV-2 RNA test) [6]

Клиническая картина	Без гиперемии конъюнктивы (n=508)	С гиперемией конъюнктивы (n=27)	P
Симптомы			
Лихорадка	309 (60,8%)	18 (66,7%)	0,544
Повышенная температура			0,582
<37,3°C	199 (39,2%)	9 (33,3%)	
37,3–38,0°C	93 (18,3%)	7 (25,9%)	
38,1–39,0°C	170 (33,5%)	10 (37,0%)	
>39,0°C	46 (9,1%)	1 (3,7%)	
Кашель	329 (64,8%)	20 (74,1%)	0,322
Боль в горле	103 (20,3%)	6 (22,2%)	0,807
Утомляемость	196 (38,6%)	14 (51,9%)	0,169
Пониженный аппетит	139 (27,4%)	7 (25,9%)	0,870
Стеснение в груди	169 (33,3%)	9 (33,3%)	0,994
Затруднение дыхания	84 (16,5%)	4 (14,8%)	1,000
Одышка	113 (22,2%)	7 (25,9%)	0,655
Ринорея	22 (4,3%)	3 (11,1%)	0,125
Заложенность носа	24 (4,7%)	3 (11,1%)	0,149
Головная боль	115 (%)	6 (22,2%)	0,960
Миалгия или артралгия	147 (28,9%)	8 (29,6%)	0,938
Боль в животе	50 (9,8%)	3 (11,1%)	0,742
Рентгенологическая картина			
КТ грудной клетки			0,059
Поражение одного легкого	90/463 (19,4%)	4/26 (15,4%)	
Поражение обоих легких	354/463 (76,5%)	18/26 (69,2%)	
Норма	19/463 (4,1%)	4/26 (15,4%)	
Лабораторные исследования			
Определение SARS-CoV-2 в образцах мазков из горла методом РТ-ПЦР			0,807
Положительный	325 (64,0%)	18 (66,7%)	
Вероятно положительный	27 (5,3%)	2 (7,4%)	
Отрицательный	156 (30,7%)	7 (25,9%)	

Примечание: РТ-ПЦР – полимеразная цепная реакция в реальном времени.

В своей работе J. Xia и соавт. протестировали в общей сложности 60 образцов слезной жидкости и отделяемое из конъюнктивальной полости 30 пациентов, два образца от каждого пациента собирали с интервалом 2–3 дня. По результатам исследования в 29 образцах не обнаружена РНК SARS-CoV-2. Однако у одного пациента с конъюнктивитом обнаружена РНК вируса в двух образцах слезной жидкости и отделяемого конъюнктивы. В другом исследовании доктор J. Xia с коллегой предположили, что наличие конъюнктивита у пациентов зависит от степени тяжести течения COVID-19. В своей работе они оценивали наличие COVID-19 в отделяемом конъюнктивы с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), только у 3 (4%) из 68 пациентов ПЦР выявила РНК COVID-19. Общее число обследованных пациентов с конъюнктивитом составило 1,1%; в 3% случаев были пациенты с тяжелым течением и в 0,7% – пациенты со средней степенью тяжести течения COVID-19. Этот метаанализ показал, что у пациентов с тяжелой инфекцией COVID-19

высокая частота возникновения конъюнктивитов [10]. Подобное исследование провели офтальмологи, работающие на базе многопрофильной Центральной народной больницы города Ичана (Китай, провинция Хубэй, первичный очаг эпидемии SARS-CoV-2), которые сообщили об обследовании 37 пациентов с SARS-CoV-2-пневмонией на предмет обнаружения вируса в конъюнктивальной полости. В этой группе 12 пациентов имели тяжелое течение заболевания, остальные – среднюю степень тяжести пневмонии. У 3 пациентов наблюдались симптомы конъюнктивита, один из которых имел тяжелое течение пневмонии и у него обнаружили РНК COVID-19 в конъюнктивальной полости. Таким образом, можно предполагать, что конъюнктивит связан с более тяжелой формой COVID-19 [11].

Одно из крупных исследований на базе офтальмологической больницы в г. Ухань позволило авторам сделать вывод о гиперемии конъюнктивы и проявлениях конъюнктивита у пациентов с COVID-19 как об одном из при-

знаков заболевания. Были обследованы 535 пациентов, из которых 27 имели гиперемии конъюнктивы, а у 4 пациентов гиперемия конъюнктивы возникла как начальный симптом заболевания. Также у этих пациентов отмечались и другие признаки поражения глаз: отделяемое из конъюнктивальной полости, светобоязнь, сухость глаз и слезотечение. Кроме того, отмечались общие признаки заболевания – слабость, повышение температуры тела, кашель. У 343 пациентов обнаружен РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки [8, 10].

Таким образом, на основании приведенных данных, можно предположить, что, кроме основного воздушно-капельного пути заражения, существуют и другие, альтернативные пути. Одним из таких путей является возмож-

ность заражения через слизистую оболочку глаз. Подтверждением этому служат исследования, наглядно демонстрирующие случаи обнаружения вируса в конъюнктивальном секрете у больных различной степени тяжести. Также не исключено, что конъюнктивит может быть как входными воротами для инфекции, так и источником заражения. Все обобщенные сведения подчеркивают важность использования медицинскими работниками средств индивидуальной защиты, включая средства защиты глаз, особенно офтальмологов и врачей общей практики, вынужденно близко контактирующих с пациентами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Ахметшин Р.Ф., Ривзанов А.А., Булгар С.Н. и др. Коронавирусная инфекция и офтальмология. Казанский медицинский журнал. 2020; 101 (3): 371–80. [Akhmetshin R.F., Rivzanov A.A., Bulgar S.N. et al. Coronavirus infection and ophthalmology. Kazanskii meditsinskii zhurnal. 2020; 101 (3): 371–80 (in Russian).]
2. Elkholy AA, Grant R, Assiri A et al. MERS-CoV infection among health-care workers and risk factors for death: retrospective analysis of all laboratory-confirmed cases reported to WHO from 2012 to 2 June 2018. *J Infect Public Health* 2020; 13 (3): 418–22. DOI: 10.1016/j.jiph.2019.04.011
3. Авдеев С.И., Адамян Л.В., Алексеева Е.И. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), версия 7 (03.06.2020). <https://www.rosminzdrav.ru> [Avdeev S.I., Adamian L.V., Alekseeva E.I. Vremennyye metodicheskie rekomendatsii. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19), versiya 7 (03.06.2020). <https://www.rosminzdrav.ru> (in Russian).]
4. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol* 2020; 92: 639–44.
5. Chan JF-W, Kok K-H, Zhu Z et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect* 2020; 9 (1): 221–36. DOI: 10.1080/22221751.2020.1719902.8
6. Chen L, Deng C, Chen X et al. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol* 2020. DOI: 10.1111/aos.14472
7. Liang L, Wu P. There may be virus in conjunctival secretion of patients with COVID-19. *Acta Ophthalmol* 2020; 98: 223.
8. Loffredo L, Pacella F, Pacella E et al. Conjunctivitis and COVID-19: A meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 1–2. DOI: 10.1002/jmv.25938
9. Lu CW, Liu XF, Jia ZF. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored. *Lancet* 2020; 395: e39. DOI: 10.1136/bjo.2003.035931
10. Peng Y, Zhou YH. Is novel coronavirus disease (COVID-19) transmitted through conjunctiva? *J Med Virol* 2020; 1–2.
11. Singh G, Sharma PK, Malviya R et al. Novel corona virus disease (COVID-19) and ophthalmic manifestations: Clinical evidences. *Dermatologic Therapy* 2020; e13814.
12. Willcox M, Walsh K, Nichols JJ. The ocular surface, coronaviruses and COVID-19. *Clin Exp Optom* 2020; 103: 418–24.
13. Xia J, Tong J, Liu M et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol* 2020; 92: 589–94.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Суоров Александр Владимирович – канд. мед. наук, доц. каф. офтальмологии ФГБОУ ВО «ОмГМУ». E-mail: abc.55.79@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-1529>, Scopus Author ID: 57000114700

Alexander V. Suorov – Cand. Sci. (Med.), Omsk State Medical University. E-mail: abc.55.79@mail.ru. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9185-1529>, Scopus Author ID: 57000114700

Люфт Екатерина Валерьевна – врач-офтальмолог ЗАО «МЦСМ “Евромед”». E-mail: katochek-l@mail.ru

Ekaterina V. Lyuft – ophthalmologist-doctor of ICSM “Euromed”. E-mail: katochek-l@mail.ru

Свинарёва Ирина Андреевна – врач-ординатор каф. офтальмологии ФГБОУ ВО «ОмГМУ». E-mail: isvinareva@mail.ru

Irina A. Svinareva – Medical Resident Omsk State Medical University. E-mail: isvinareva@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020

Психическое здоровье в условиях пандемии COVID-19: первые итоги

В.Э. Медведев

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия
medvedev_ve@rudn.university

Аннотация

Пандемия COVID-19 создала серьезные угрозы для психического здоровья, проявились специфические стрессоры, оказывающие негативное влияние на психическое здоровье, выделились группы населения более уязвимые к психологическому стрессу, развитию патологических психологических защитных реакций. Резко возросло число случаев гетерогенных психических расстройств (депрессивных, тревожных, посттравматических стрессовых расстройств и др.) почти у 1/3 населения и 2/5–1/2 медицинских работников в очагах заражения. Практической проблемой является подбор эффективных психофармакологических средств для купирования и лечения психических расстройств с учетом необходимости их сочетания с противовирусными препаратами у соматически ослабленных COVID-19 больных.

Ключевые слова: психические расстройства, психическое здоровье, COVID-19, пандемия.

Для цитирования: Медведев В.Э. Психическое здоровье в условиях пандемии COVID-19: первые итоги. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1: 22–28. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00004

Mental health in the context of COVID-19 pandemic: initial assessment

Vladimir E. Medvedev

People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

COVID-19 pandemic posed a significant risk to mental health. Specific stress factors having a negative impact on the mental health emerged, population groups more vulnerable to psychological stress and pathological psychological responses were formed, the number of heterogeneous mental disorders (depressive disorders, anxiety disorders, PTSD, etc.) rapidly increased almost in one third of the population and in 2/5–1/2 of medical specialists at the sources of outbreak. Selection of effective psychopharmacological drugs for management and treatment of mental disorders, taking into account the need for their combination with antiviral drugs in the weakened patients with COVID-19, is the main practical problem.

Key words: mental disorders, mental health, COVID-19, pandemic.

For citation: Medvedev V.E. Mental health in the context of COVID-19 pandemic: initial assessment. Clinical review for general practice. 2020; 1: 22–28. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00004

Пандемия COVID-19 создала серьезные угрозы для психического здоровья. В ходе развития пандемии и ответных мер по ее преодолению возникли специфические стрессоры, оказывающие негативное влияние на психическое здоровье населения. К таким **стрессорам** относятся [1–3]:

- 1) беспрецедентная потенциально угрожающая жизни ситуация с неопределенной продолжительностью;
- 2) высокий риск заболеть самому и ухаживающим лицам/членам семьи; ограниченный доступ к медицинским услугам и уходу в связи с соматическим или психическим заболеванием;
- 3) неспецифические симптомы инфекции (например, повышение температуры), неопределенный инкубационный период и возможная бессимптомная передача; недостаточное понимание путей передачи SARS-CoV-2;

4) широкомасштабные карантинные меры, основным компонентом которых является вынужденная самоизоляция;

5) неустойчивый информационный фон с переизбытком противоречивой информации;

6) множественные сообщения о нехватке медицинских средств защиты;

7) неопределенность, связанная с влиянием коронавирусной инфекции на экономическую ситуацию в целом и семейный/личный бюджет в частности.

При этом некоторые группы населения оказываются более уязвимыми к психологическому стрессу, ассоциированному с данным вирусным заболеванием. Первые результаты международных исследований позволили выделить **группы риска** развития или обострения психических расстройств, обусловленных различными факторами влияния пандемии [4, 5]:

а) пациенты (особенно пожилые) с ранее диагностированными психическими заболеваниями, не болеющие COVID-19;

б) ранее психически здоровые люди, заболевшие COVID-19;

в) родственники, коллеги, соседи или вынужденно ухаживающие за больными COVID-19 лица;

г) врачи, медицинские сестры, работающие с больными COVID-19.

В России, по данным М.Ю. Сорокина и соавт. (2020 г.), проведших анкетирование 688 обследуемых, помимо традиционных групп населения, считающихся уязвимыми в отношении тревожных реакций, – страдающих аффективными и соматическими заболеваниями, – гораздо более широкие слои населения демонстрируют различные преобладающие типы опасений о COVID-19. Так, женщины чаще мужчин обеспокоены отсутствием в продаже индивидуальных средств защиты, а также опасаются за собственную жизнь. Более склонны опасаться изоляции холостые и незамужние участники исследования, безработные и трудоустроенные в государственных учреждениях. Существенно реже сюжет тревожных опасений по поводу риска изоляции встречается среди респондентов, имеющих высшее образование или ученую степень, а также лиц старше 31 года. Категорию участников опроса старше 60 лет определяет большая склонность опасаться материальных трудностей, возможных на фоне развития пандемии [6].

В США, по данным Американской психиатрической ассоциацией (APA), почти 1/2 опрошенных испытывают серьезный уровень тревоги, при этом 40% опасаются, что они сами или их близкие могут заболеть COVID-19 в тяжелой форме и умереть [7, 8].

Начальными психопатологическими проявлениями дистресса, вызванного COVID-19, описанными в недавно опубликованных работах [9–11] являются:

- повышенная возбудимость или нервозность с предчувствием надвигающейся опасности;
- раздражительность и гневливость;
- бессонница и ночные кошмары;
- переедание;
- гетеротематические страхи: заболеть и умереть, вынужденного карантина (отсутствия связи с субъективно значимыми контактными лицами), потерять близких людей из-за эпидемии и невозможности их защитить, пользоваться медицинскими услугами из-за возможности заразиться, утратить средства к существованию;
- плаксивость, снижение настроения;
- чувство беспомощности, скуки, одиночества и подавленности из-за изоляции, изменения своих привычек и образа жизни;
- чувство вины и стыда (из-за того, что «выжили», «защитили других» или «не смогли помочь» другим);
- растерянность, эмоциональное оцепенение или деморализация из-за потери некоторых предпочитаемых видов деятельности как на работе, так и в свободное время (включая спортивные мероприятия/физическую активность);

- социальная или коммуникативная замкнутость;
- неспособность понять причины ограничений, связанных с правилами гигиены и способов их осуществления (в том числе положения, ограничивающие поездки и мероприятия на свежем воздухе);
- дезориентация (в месте, времени, собственной личности);
- ступор или психомоторное возбуждение;
- самоповреждающее и/или агрессивное поведение по отношению к объектам или другим людям.

Среди **патологических психологических защитных реакций**, развивающихся в России у уже заболевших коронавирусом, И.Н. Агамамедова и соавт. (2020 г.) выделяют в качестве альтернативы «отрицание» факта заболевания; «агрессию» с гневливым аффектом, чувством внутреннего напряжения, конфликтностью и неприятием вынужденной изоляции с поиском виноватых; «избегание» с уменьшением контактов с окружающими, быстрым истощением психических процессов, безразличием к своей судьбе, отказом от медицинской помощи, а также «подозрительность» в отношении окружающих с убежденностью в том, что заболевание возникло вследствие умышленного заражения в больнице другими пациентами или медицинскими работниками при оказании помощи, что результаты анализов искажены, неточны, правда скрывается, а требования по соблюдению изоляции не основаны [12].

Согласно результатам пилотных популяционных исследований пандемия коронавирусной инфекции COVID-19 спровоцировала увеличение числа **психических расстройств** [13, 14], которые, в свою очередь, могут **являться предикторами снижения** иммунитета и повышения вероятности неблагоприятного течения вирусной инфекции в случае заражения [15, 16]. Этому способствует и то, что у пациентов с психическими заболеваниями и расстройствами соматические недуги (метаболический синдром, диабет, сердечно-сосудистая и легочная патология [17, 18]), являющиеся факторами риска развития тяжелых форм COVID-19, встречаются в 2,5 раза чаще, чем у населения в целом [19–23]. Все это делает таких больных более склонными к развитию осложнений, ухудшает прогноз любого соматического заболевания и увеличивает вероятность госпитализации. Возможными причинами этого у пациентов с психическими расстройствами являются когнитивные нарушения, стигматизация, снижение инстинкта самосохранения, недостаточная критичность, плохая комплаентность, сопровождающаяся нарушениями режим самоизоляции и не соблюдением санитарных правил [14].

Наиболее часто, по данным литературы, среди населения стран с высоким уровнем распространения вирусной инфекции отмечается увеличение случаев диагностики **острых реакций на стресс** (в том числе психотических), **депрессивных (ДР), тревожно-фобических (ТФР, нозофобии), панических (ПР), тревожно-депрессивных (ТДР), соматоформных, обсессивно-компульсивных** (навязчивые размышления и представления, отражающие текущие противоэпидемические

мероприятия) и **посттравматических стрессовых (ПТСР) расстройств** [24]. У пациентов с диагностированным COVID-19, помимо прочего, отмечается повышение риска суицида. Повышению риска самоубийства в условиях пандемии способствуют утрата работы, финансовые трудности, вынужденная самоизоляция, ограничение социальной активности, обострение внутрисемейных проблем, злоупотребление алкоголем, бессонница, нагнетаемая тревожная информация [13, 25–27].

Онлайн-скрининг по валидизированным шкалам и опросникам среди более 18 тыс. человек, находящихся на карантине в течение 3–4 нед в Италии в период эпидемического пика COVID-19 (26 марта – 5 апреля 2020 г.), свидетельствует, что клинически значимые симптомы расстройства адаптации наблюдались у 21,8% опрошенных, тревоги – у 20,8%, депрессии – у 17,3% и бессонницы – у 7,3% [20].

На этом фоне число выписанных рецептов на анксиолитические препараты в США только за один месяц (с 15 февраля по 15 марта 2020 г.) выросло в стране на 34,1%, а назначение антидепрессантов и снотворных средств увеличилось на 18,6 и 14,8% соответственно [28].

Симптомы ПТСР (чувство одиночества, социальной отгороженности и отчуждения, разочарования и бесперспективности, ожидание угрозы, оживление негативных переживаний из прошлой жизни – флешбеки, яркие образные представления о собственном заражении коронавирусной инфекцией, ночные кошмары, бессонница, раздражительность и вспышки гнева, домашнее насилие, поведение избегания, иррациональные поступки, включая покупку оружия и военной амуниции, и импульсивные решения бегства из находящихся на карантине населенных пунктов) отмечает каждый 10-й человек, находящийся в очаге эпидемии в США [29, 30]. В Италии 37% респондентов сообщают о симптомах ПТСР [31]. Все симптомы чаще встречаются у женщин и отрицательно коррелируют с возрастом.

Близкие результаты фиксируются в Китае: симптомы выраженной тревоги отмечены у 30%, депрессии – у 17% населения [32], а травматические стрессовые симптомы – у 35%, и также эту симптоматику чаще наблюдали у женщин и у лиц молодого возраста [33].

Еще более высокие показатели выявляемости симптомов психопатологических расстройств обнаруживаются в популяции медицинских работников в очагах заражения. Например, опрос 1257 сотрудников больниц Уханя обнаруживает наличие серьезного дистресса у 71,5%, ДР – у 50,4%, ТФР – у 44,6% опрошенных [10], а опрос 1379 врачей и медсестер в Италии с применением специальных скрининговых шкал подтверждает, что симптомы ПТСР присутствуют у 49,4% опрошенных, ДР – у 24,7%, ТФР – у 19,8% [34]. При этом наиболее тяжелая симптоматика и проявления ПТСР наблюдаются у медиков, непосредственно работающих с зараженными COVID-19, и/или коллеги которых заразились инфекцией.

Таким образом, с учетом поправок на среднюю распространенность психических расстройств, приведенные цифры свидетельствуют о значительном негативном воз-

действии пандемии на психическое здоровье, которое затрагивает почти 1/3 населения и 2/5–1/2 медицинских работников в очагах заражения.

В этой связи в сложившейся ситуации все категории психически больных как в амбулаторной практике, так и в стационаре нуждаются в более пристальном внимании со стороны лечащих врачей, включая проведение санитарно-просветительской и психообразовательной работы с разъяснением необходимости соблюдать режим самоизоляции и профилактические санитарно-гигиенические меры, а также с противодействием негативному психологическому давлению средств массовой информации, включая панические настроения и дезинформационные материалы по актуальной ситуации с коронавирусной инфекцией и непроверенным методам ее лечения. Все пациенты должны получать объективную информацию в доступной для понимания форме с учетом возраста и тяжести их состояния.

Одной из причин резкого роста числа клинических случаев психических расстройств стало вынужденное ограничение доступа к квалифицированной психиатрической помощи. В этих условиях единственным выходом авторам [35, 36] видится срочное налаживание в психиатрических службах телемедицины (телепсихиатрии) и дистанционного видеообщения с пациентом. Уже накоплен первый положительный опыт ее применения и даже проведения когнитивно-поведенческой психотерапии для лечения депрессии и тревожных расстройств во время эпидемии COVID-19 в Китае, Южной Корее и США [37–42].

Особенно важной и эффективной такая поддержка оказывается у медицинского персонала, непосредственно работающего в эпидемическом очаге с зараженными больными [43].

Еще одной практической проблемой, требующей скорейшего решения, становится подбор эффективных психофармакологических средств для купирования и лечения психических расстройств с учетом необходимости их сочетания с противовирусными препаратами у соматически ослабленных COVID-19 больных.

При необходимости проведения терапии вирусного заболевания следует оценивать психическое состояние больного и риск вероятного обострения симптоматики в случае отмены терапии или снижения дозировок.

При низкой вероятности быстрого обострения, учитывая высокую дополнительную лекарственную нагрузку, психофармакотерапию лучше временно отменить или уменьшить дозы принимаемых препаратов.

В случае высокого риска обострения необходимо учитывать выраженность соматических симптомов COVID-19 и возможные лекарственные взаимодействия.

Возобновление психофармакотерапии в полном объеме рекомендуется после устранения острых симптомов COVID-19 с нормализацией температуры тела, функции дыхания и лабораторных показателей.

Выбор психофармакологического препарата должен определяться спектром его соматотропной активности и вызываемыми побочными явлениями и учитывать соматическое состояние пациента. Все психотропные средства

Вероятные взаимодействия лекарственных препаратов у психически больных с COVID-19 [55–60]
Possible drug interactions in mentally ill patients with COVID-19 [55–60]

Препараты для лечения COVID-19 и осложнений	Влияние на психофармакотерапию
Противовирусные	
Делавирдин	Увеличивает плазменную концентрацию флуоксетина
Ритонавир	Повышает плазменную концентрацию арипипразола, рисперидона, кветиапина, дезипрамина, карбамазепина, буспирона
Антибиотики	
Макролиды, эритромицин, кларитромицин, азитромицин	Замедляют метаболизм кветиапина, карбамазепина, вальпроевой кислоты, буспирона, алпразола, мидазолама, зопиклона и залеплона
Противомалярийные	
Хинидин	Угнетает метаболизм арипипразола, диазепам
Хлорохин	С антидепрессантами – ингибиторами моноаминоксидазы (пирлиндол, моклобемид и др.) повышает риск развития нейротоксичности
Мефлохин	Снижает сывороточную концентрацию вальпроевой кислоты; повышает плазменную концентрацию карбамазепина; провоцирует неврологические симптомы, депрессию, тревогу и психотическую симптоматику (бред, галлюцинации и спутанность)
Нестероидные противовоспалительные препараты	
Парацетамол	Угнетает метаболизм фенотиазиновых антипсихотиков (хлорпромазин, алимемазин и др.) и трициклических антидепрессантов
Ацетилсалициловая кислота	Снижает метаболизм трициклических антидепрессантов и вальпроевой кислоты; в сочетании с антидепрессантами – селективными ингибиторами обратного захвата серотонина снижает агрегацию тромбоцитов и свертываемость крови
Бутадион, ибупрофен, индометацин, диклофенак	Угнетают почечную экскрецию солей лития и повышают его концентрацию в плазме крови

должны назначаться в строгом соответствии с имеющимися к ним показаниями и противопоказаниями, соблюдением предписанного режима доз, а также с учетом возрастных особенностей.

В отсутствие репрезентативных данных в настоящее время авторы тематических публикаций обращают внимание на уже известные особенности действия и лекарственных взаимодействий психотропных средств [44–48].

В научных публикациях указывается, что некоторые психофармакологические препараты потенциально способны увеличивать риск осложнений COVID-19 [49]. Например, карбамазепин и вальпроаты могут подавлять активность миелоцитов, усиливать гиповолемию и электролитные нарушения. Габапентин и прегабалин повышают риск развития пневмонии и тяжелой дыхательной недостаточности, особенно при сочетании с анальгетиками, снотворными и антигистаминными средствами [50].

Антипсихотики и центральные антихолинергические «препараты-корректоры» (тригексифенидил, бипериден и др.), которые часто вызывают седацию, артериальную гипотензию, холинолитические побочные эффекты, включая задержку мочеиспускания, ксеростомию или повышенную саливацию, удлиняют интервал QT на электрокардиограмме (тиоридазин, зипрасидон, сертиндол и амисульприд), могут снижать иммунобиологическую реактивность. Наряду с адренолитическими и кардиотоксическими эффектами клозапин и хлорпромазин в большей степени, чем другие антипсихотики, способны нарушать функцию дыхания [51], поэтому следует избегать сочета-

ния их с бензодиазепинами, особенно у лиц старшего возраста [52, 53].

Бензодиазепины снижают мышечный тонус и могут угнетать дыхательную функцию, повышая риск развития пневмонии, а у пожилых пациентов приводить к атаксии и падениям с получением травм и переломов, а также нарушению вентиляции легких с повышением в 1,6–2,5 раза риска развития гипостатической пневмонии. При необходимости следует назначать небольшие дозы бензодиазепинов с коротким или средним периодом полувыведения (лоразепам, алпразолам) и отказаться от применения препаратов длительного действия (диазепам, клоназепам) [54].

Если состояние больных с COVID-19 уже осложнилось пневмонией и явлениями дыхательной недостаточности, дозу психотропных препаратов рекомендуется по возможности уменьшить или временно отменить, так как существует риск развития таких нежелательных явлений, как тахикардия, гипертермия, нарушения сердечного ритма и дыхания.

В свою очередь, следует учитывать и тот факт, что воспалительные процессы в легких могут замедлять метаболизм ряда психотропных препаратов, что требует коррекции их дозировки.

При лечении психически больных с COVID-19 важно учитывать лекарственные взаимодействия психофармакотерапии с различными другими средствами, применяемыми для лечения вирусной инфекции и ее осложнений (см. таблицу).

Таким образом, очевидно, что в условиях пандемии COVID-19 и быстрого ухудшения эпидемиологической обстановки, введения карантинных мер создаются условия для резкого ухудшения психического здоровья широкого круга лиц из группы риска.

Манифестация или обострение психических заболеваний (ТФР, ДР, ТДР, ПР, ОКР, ПТСР и др.), в свою очередь, способствуют распространению вирусной инфекции и сопряжены с более частым развитием соматических осложнений и неблагоприятным прогнозом.

При проведении психофармакотерапии пациентам с COVID-19 нужно внимательно оценивать потенциальную пользу и риски ее применения в аспекте использования препаратов с минимально выраженным побочным действием, особенно на дыхательную функцию, и возможные неблагоприятные лекарственные взаимодействия при тщательном контроле соматического состояния больных.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is no conflict of interests.

Литература / References

- Bertelli MO, Scuticchio D, Bianco A et al. Предложение по реагированию на вспышку COVID-19 и сопутствующие факторы психического дистресса у людей с умственной отсталостью и расстройствами аутистического спектра с высокими и очень высокими потребностями в уходе. 2020. https://con-med.ru/partner_article/all/predlozheniya-po-reagirovaniyu-na-vspyshku-covid-19-i-soputstvuyushchie-faktory-psikhicheskogo-distr/ [Bertelli MO, Scuticchio D, Bianco A et al. Predlozhenie po reagirovaniyu na vspyshku COVID-19 i soputstvuyushchie faktory psikhicheskogo distressa u liudei s umstvennoi otstalost'iu i rasstroistvami autisticheskogo spektra s vysokimi i ochen' vysokimi potrebnostrami v ukhode. 2020. https://con-med.ru/partner_article/all/predlozheniya-po-reagirovaniyu-na-vspyshku-covid-19-i-soputstvuyushchie-faktory-psikhicheskogo-distr/ (in Russian).]
- Qiu J, Shen B, Zhao M et al. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *General Psychiatry* 2020; 33: e100213. DOI: 10.1136/gpsych-2020-100213corr1
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE et al. The Psychological Impact of Quarantine and How To Reduce It: Rapid Review of the Evidence. *Lancet* 2020; 395 (10227): 912–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8
- World Health Organization. Mental Health and Psychosocial Considerations During COVID-19 Outbreak. 2020. <https://who.sprinklr.com/>
- Mental Health UK. Managing your mental health during the coronavirus outbreak. Accessed March 31, 2020. <https://mentalhealth-uk.org/help-and-information/covid-19-and-your-mental-health/>
- Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Руквишиников Г.В. и др. Структура тревожных переживаний, ассоциированных с распространением COVID-19: данные онлайн-опроса. *Вестник РГМУ*. 2020; 3. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.030 [Sorokin M.Yu., Kas'yanov E.D., Rukavishnikov G.V. et al. Struktura trevozhnykh perezhivaniy, assotsirovannykh s rasprostraneniem COVID-19: dannye onlain-oprosa. *Vestnik RGMU*. 2020; 3. DOI: 10.24075/vrgmu.2020.030 (in Russian).]
- Schwartz BJ. New APA survey on public anxiety over COVID-19. *High Anxiety in America Over COVID-19 – Medscape*. Mar 28, 2020.
- Statement on the second meeting of the International Health Regulations Emergency Committee regarding the outbreak of novel coronavirus (2019-nCoV). World Health Organization (WHO), 2020. Available from (assessed Feb 15, 2020): [https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))
- Brooks SK, Webster RK, Smith LE et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: Rapid review of the evidence. *Lancet* 2020; 395 (10227): 912–20. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8
- Lai J, Ma S, Wang Y et al. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open* 2020; 3 (3): e203976. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976
- London RT. Is COVID-19 leading to a mental illness pandemic? Presented by ID Practitioner in MDedge Infectious disease [published online March 25, 2020]. Available at: <https://www.mdedge.com/infectiousdisease/article/219612/coronavirusupdates/covid19EleadingEmentalEillnessEpanemic?fbclid> (accessed April 4, 2020).
- Агамамедова И.Н., Банников Г.С., Кесян К.Л. и др. Психические реакции и нарушения поведения у лиц с COVID-19. Информационное письмо. М., 2020. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42724333> [Agamedova I.N., Bannikov G.S., Keshchian K.L. et al. Psikhicheskie reaktsii i narusheniia povedeniia u lits s COVID-19. *Informatsionnoe pis'mo*. M., 2020. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42724333> (in Russian).]
- Goldberg JF. Psychiatry's niche role in the COVID-19 pandemic. *J Clin Psychiatry* 2020; 81 (3): 20com13363. DOI: 10.4088/JCP.20com13363
- Yao H, Chen JH, Xu YF. Patients with mental health disorders in the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7 (4): e21. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30090-0
- Li YC, Bai WZ, Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020; 92 (6): 552–5. DOI: 10.1002/jmv.25728
- Mehta P, McAuley DF, Brown M et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* 2020; 395 (10229): 1033–4. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
- Медведев В.Э., Коровякова Э.А., Фролова В.И., Гушанская Е.В. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2019; 11 (1): 131–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140 [Medvedev V.E., Koroviakova E.A., Frolova V.I., Gushanskaia E.V. Antidepressivnaia terapiia u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniiami. *Neurologiia, neiropsikhiatriia i psikhosomatika*. 2019; 11 (1): 131–40. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140 (in Russian).]
- Steptoe A, Shankar A, Demakakos P et al. Social isolation, loneliness, and all cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 (15): 5797–801. DOI: 10.1073/pnas.1219686110
- China Newsweek. Collective infections of coronavirus among 50 patients and 30 health workers in one psychiatric hospital in Wuhan. *Shanghai Obs*. 2020. Accessed Feb 17, 2020. <https://www.jfdaily.com/news/detail?id=208584>
- Fagiolini A, Cuomo A, Frank E. COVID-19 diary from a psychiatry department in Italy. *J Clin Psychiatry* 2020; 81 (3): 20com13357. DOI: 10.4088/JCP.20com13357
- Garriga M, Agasi I, Fedida E et al. The role of Mental Health Home Hospitalization Care during the COVID-19 pandemic. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2020. DOI: 10.1111/acps.13173
- Kim MJ. "It was a medical disaster": The psychiatric ward that saw 100 patients diagnosed with new coronavirus. *Independent* [published online March 1, 2020]. <https://www.independent.co.uk/news/world/asia/coronavirus-south-korea-outbreak-hospital-patients-lockdown-a9367486.html>
- Dong L, Bouey J. Public Mental Health Crisis during COVID-19 Pandemic, China. *Emerg Infect Dis* 2020; 26. DOI: 10.3201/eid2607.202407

24. Yang Y, Li W, Zhang Q et al. Mental health services for older adults in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry* 2020; 7 (4): e19. DOI: 10.1016/s2215-0366(20)30079-1
25. Courtet P, Olié E, Debien C, Vaiva G. Keep socially (but not physically) connected and carry on: preventing suicide in the age of COVID-19. *J Clin Psychiatry* 2020; 81 (3): 20com13370. DOI: 10.4088/JCP.20com13370
26. Goyal K, Chauhan P, Chhikara K et al. Fear of COVID 2019: first suicidal case in India! *Asian J Psychiatr* 2020; 49: 101989. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.101989
27. Tubbs AS, Perlis ML, Basner M et al. Relationship of nocturnal wakefulness to suicide risk across months and methods of suicide. *J Clin Psychiatry* 2020; 81 (2): 19m12964. DOI: 10.4088/jcp.19m12964
28. Luhby T. CNN. Published online April 16, 2020. <https://edition.cnn.com/2020/04/16/health/anti-anxiety-medication-us-demand-coronavirus/index.html>
29. Schwartz BJ. New Poll: COVID-19 Impacting Mental Well-Being: Americans Feeling Anxious, Especially for Loved Ones. APA News releases. March 25, 2020. <https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/new-poll-covid-19-impacting-mental-well-being-americans-feeling-anxious-especially-for-loved-ones-older-adults-are-less-anxious>
30. Galea S, Merchant RM, Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention. *JAMA Intern Med* (Published online April 10, 2020). <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1562>
31. Rossi R, Socci V, Talevi D et al. COVID-19 pandemic and lockdown measures impact on mental health among the general population in Italy. An N=18147 web-based survey. 2020. medRxiv preprint. <https://doi.org/10.1101/2020.04.09.20057802>
32. Novel coronavirus (2019-nCoV): strategic preparedness and response plan Feb 3, 2020. World Health Organization, 2019 [cited 2020 Feb 7]. <https://www.who.int/docs/default-source/coronavirus/srp-04022020.pdf>
33. Li W, Yang Y, Liu ZH et al. Progression of Mental Health Services during the COVID-19 Outbreak in China. *Int J Biol Sci* 2020; 16 (10): 1732–8. DOI: 10.7150/ijbs.45120
34. Rossi R, Socci V, Pacitti F et al. Mental health outcomes among front and second line health workers associated with the COVID-19 pandemic in Italy. medRxiv preprint. DOI: 10.1101/2020.04.16.20067801
35. Мосолов С.Н. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемией COVID-19. Современная терапия психических расстройств. 2020; 2. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536 [Mosolov S.N. Aktual'nye zadachi psikhiatricheskoi sluzhby v svyazi s pandemiei COVID-19. Sovremennaja terapiia psikhicheskikh rasstroistv. 2020; 2. DOI: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536 (in Russian).]
36. Doarn CR. Telemedicine and psychiatry: a natural match. *Health* 2018; 4: 60. DOI: 10.21037/mhealth.2018.12.04
37. Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7 (4): 300–2. DOI: 10.1016/s2215-0366(20)30073-0
38. Liu S, Yang L, Zhang C et al. Online mental health services in China during the COVID-19 outbreak. *Lancet Psychiatry* 2020; 7 (4): 17–8. DOI: 10.1016/s2215-0366(20)30077-8
39. American Psychiatric Association (APA). Telepsychiatry Practice Guidelines. Available online April, 23, 2020. <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/telepsychiatry/blog/apa-resources-on-telepsychiatry-and-covid-19>
40. Zhou X. Psychological crisis interventions in Sichuan Province during the 2019 novel coronavirus outbreak. *Psychiatry Res* 2020; 286: 112895. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112895
41. The State Council of China. A notification to setup nationwide psychological assistance hotlines against the 2019-nCoV outbreak. Published February 2, 2020. Accessed March 3, 2020. http://www.gov.cn/xinwen/2020-02/02/content_5473937.htm
42. Liu N, Zhang F, Wei C et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China Hardest-hit Areas: Gender differences matter. *Psychiatry Res* 2020; 112921. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112921
43. Sohn E. COVID-19: National Psychiatrist-Run Hotline Offers Docs Emotional PPE. *Medscape Medical News*. Published online April 24, 2020. https://www.medscape.com/viewarticle/929325?nlid=135204_2052&src=WNL_mdplsnews_200424_mscpedit_psy&uac=228377PK&spn=12&impID=2358532&faf=1
44. Медведев В.Э., Кардашян Р.А., Фролова В.И. и др. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии. *Неврология, нейропсихиатрия и психосоматика*. 2020; 2: 48–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-48-56 [Medvedev V.E., Kardashian R.A., Frolova V.I. et al. Issledovanie effektivnosti razlichnykh skhem zameny antidepressanta pri razvitiu sindroma SIOZS-inducirovannoi apatii. *Nevrologiia, neiropsikhia-triia i psikhosomatika*. 2020; 2: 48–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-48-56 (in Russian).]
45. Медведев В.Э., Тер-Исраелян А.Ю., Фролова В.И. и др. Оптимизация терапии психических расстройств с мультисиндромальной клинической картиной. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2020; 1; 23–7. [Medvedev V.E., Ter-Israelian A.Yu., Frolova V.I. et al. Optimizatsiia terapii psikhicheskikh rasstroistv s mul'tisindromal'noi klinicheskoi kartinoi. *Psikhia-triia i psikhofarmakoterapiia im. P.B. Gannushkina*. 2020; 1; 23–7 (in Russian).]
46. Медведев В.Э. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 118 (11): 109–17. DOI: 10.17116/jnevro2018118111109 [Medvedev V.E. Effektivnost' i perenosimost' sovremennykh antidepressantov: rezul'taty setevykh metaanalizov i rossiiskii opyt. *Zhurnal nevrologii i psikhia-trii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118 (11): 109–17. DOI: 10.17116/jnevro2018118111109 (in Russian).]
47. Медведев В.Э. Депрессивные расстройства. Глава в руководстве. Путьеводитель врачей назначений. Современное руководство для практикующих врачей. Том 6. Под ред. А.И. Мартынова. М.: Бионика Медиа, 2018. С. 57–69. [Medvedev V.E. Depressivnye rasstroistva. Glava v rukovodstve. Putevoditel' vrachebnykh naznachenii. *Sovremennoe rukovodstvo dlia praktikuiushchikh vrachei*. Том 6. Pod red. A.I. Martynova. Moscow: Bionika Media, 2018. P. 57–69 (in Russian).]
48. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120 (5): 7–15. DOI: 10.17116/jnevro20201200517 [Mosolov S.N. Problemy psikhicheskogo zdorov'ia v usloviakh pandemii COVID-19. *Zhurnal nevrologii i psikhia-trii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120 (5): 7–15. DOI: 10.17116/jnevro20201200517 (in Russian).]
49. Костюкова Е.Г., Малин Д.И., Мосолов С.Н., Цукарзи Э.Э. Лекарственная терапия лиц с психическими расстройствами, заболевших коронавирусной инфекцией (COVID-19). Информационное письмо. М., 2020. <https://psychiatr.ru/news/1116> [Kostiukova E.G., Malin D.I., Mosolov S.N., Tsukarzi E.E. Lekarstvennaia terapiia lits s psikhicheskimi rasstroistvami, zabolevshikh koronavirusnoi infektsiei (COVID-19). *Informatsionnoe pis'mo*. Moscow, 2020. <https://psychiatr.ru/news/1116> (in Russian).]
50. FDA/U.S. Food and Drug Administration. 19.12.2019. <https://www.fda.gov/news-events/fda-brief/fda-brief-fda-requires-new-warnings-gabapentinoids-about-risk-respiratory-depression>
51. Chan HY, Lai CL, Lin YC, Hsu CC. Is Antipsychotic Treatment Associated With Risk of Pneumonia in People With Serious Mental Illness? The Roles of Severity of Psychiatric Symptoms and Global Functioning. *J Clin Psychopharmacol* 2019; 39 (5): 434–40. DOI: 10.1097/jcp.0000000000001090
52. Knol W, van Marum RJ, Jansen PA et al. Antipsychotic drug use and risk of pneumonia in elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56 (4): 661–6. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01625.x
53. Steptoe A, Shankar A, Demakakos P et al. Social isolation, loneliness, and all cause mortality in older men and women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110 (15): 5797–801. DOI: 10.1073/pnas.1219686110
54. Stein DJ. Pharmacotherapy of adjustment disorder: a review. *World J Biol Psychiatry* 2018; 19 (Suppl. 1): 46–52. DOI: 10.1080/15622975.2018.1492736
55. Медведев В.Э. Алимемазин в психиатрии и психосоматике. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина*. 2018; 20 (3–4): 26–33.

- [Medvedev V.E. Alimemazine in psychiatry and psychosomatic. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy*. 2018; 20 (3–4): 26–33 (in Russian).]
56. Мосолов С.Н., Малин Д.И., Рывкин П.В., Сычев Д.А. Лекарственные взаимодействия препаратов, применяемых в психиатрической практике. Современная терапия психических расстройств. 2019; 1: 1–35. DOI: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828 [Mosolov S.N., Malin D.I., Ryvkin P.V., Sychev D.A. Lekarstvennye vzaimodeistviia preparatov, primeniaemykh v psikiatricheskoi praktike. *Sovremennaiia terapiia psikhicheskikh rassstroistv*. 2019; 1: 1–35. DOI: 10.21265/PSYPH.2019.50.40828 (in Russian).]
57. COVID-19 Drug Interactions. The Liverpool Drug Interaction Group. Department of Pharmacology at the University of Liverpool. Available online April, 23, 2020. <https://www.covid19-druginteractions.org>
58. FDA/U.S. Food and Drug Administration. 29.07.2013. Drug Safety Communication: FDA approves label changes for antimalarial drug mefloquine hydrochloride due to risk of serious psychiatric and nerve side effects. <https://www.fda.gov/media/86285>
59. Goodlet KJ, Zmarlicka MT, Peckham A. Drug–drug interactions and clinical considerations with co-administration of antiretrovirals and psychotropic drugs. *CNS Spectrums* 2018; 1–26. <https://doi.org/10.1017/S109285291800113X>
60. Wynn GH, Oesterheld IR, Cozza KL, Armstrong SC. *Clinical Manual of Psychotropic Drug Interaction. Principles for medical practice*. Washington DC: APP, 2009; 594 p.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Медведев Владимир Эрнстович – канд. мед. наук, доц., зав. каф. психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии, Факультет непрерывного медицинского образования ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: medvedev_ve@rudn.university; ORCID: 0000-0001-8653-596X, Scopus Author ID: 55545252400, Researcher ID: H-9992-2016

Vladimir E. Medvedev – Cand. Sci. (Med.), People’s Friendship University of Russia. E-mail: medvedev_ve@rudn.university; ORCID: 0000-0001-8653-596X, Scopus Author ID: 55545252400, Researcher ID: H-9992-2016

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.07.2020

Инфекции нижних дыхательных путей у коморбидных пациентов

Л.И. Дворецкий

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

Аннотация

Коморбидная патология – важный фактор возникновения и развития осложнений, а также прогноза различных инфекционных респираторных заболеваний. Наиболее частыми коморбидными заболеваниями, влияющими на течение и исход респираторных инфекций, являются сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца в различных проявлениях, цереброваскулярные заболевания), хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, ожирение. В статье приводятся данные о влиянии указанных коморбидных заболеваний на течение и исходы бактериальных и вирусных респираторных инфекций, в том числе у больных COVID-19.

Ключевые слова: коморбидность, инфекции нижних дыхательных путей, пневмония, COVID-19.

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Инфекции нижних дыхательных путей у коморбидных пациентов. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1: 29–34. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00005

Lower respiratory tract infections in patients with comorbidities

Leonid I. Dvoretzky

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

Abstract

Comorbidities are an important factor of the various infectious respiratory diseases emergence, complications development and prognosis. The most frequent comorbidities affecting the course and outcome of respiratory infections are the following: cardiovascular disease (heart failure, various types of coronary artery disease, cerebrovascular disease), chronic obstructive pulmonary disease, diabetes mellitus, obesity. The paper reports data on the discussed comorbidities impact on the course and outcome of bacterial and viral respiratory infections, inter alia in patients with COVID-19.

Key words: comorbidity, lower respiratory tract infections, pneumonia, COVID-19.

For citation: Dvoretzky L.I. Lower respiratory tract infections in patients with comorbidities. Clinical review for general practice. 2020; 1: 29–34. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00005

Клиническая практика свидетельствует о том, что бактериальные и вирусные инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) возникают в большинстве случаев у лиц с наличием различной патологии (коморбидность, полиморбидность), определяющей во многом течение, прогноз и исход заболевания.

По современным представлениям, коморбидностью обозначают состояния (заболевания, осложнения), патогенетически связанные с основным заболеванием. Полиморбидность определяется как заболевание/заболевания, не имеющие патогенетической связи с основной нозологической формой. В то же время понимание современного уровня механизмов развития различных патологических процессов и взаимоотношения двух или нескольких заболеваний между собой вскрывает все больше и больше патогенетических связей на разных уровнях между двумя (или более) сосуществующими заболеваниями, казалось бы, не имеющих ничего общего между собой. Иллюстрацией этого может служить наличие у больного ишемиче-

ской болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), которые в настоящее время не могут рассматриваться лишь как сопутствующие, поскольку выявлено немало общих патогенетических механизмов, влияющих на течение, осложнения, прогноз [1]. С учетом влияния существующих у больных заболеваний на развитие, течение и исход ИНДП, т.е. наличия патогенетических связей между имеющимися патологическими процессами, кажется, более оправданным при обсуждении данной проблемы использовать термин коморбидность.

Основными особенностями «патологического содружества» ИНДП с коморбидной патологией, вырастающими в особые клинические проблемы, являются следующие:

- диагностика ИНДП;
- этиологическая структура ИНДП;
- течение и прогноз ИНДП (тяжесть, ответ на лечение, частота и характер осложнений, летальность);
- течение коморбидных заболеваний;
- лечение ИНДП и коморбидной патологии.

Уже на этапах диагностики ИНДП у коморбидных пациентов могут возникать диагностические сложности в распознавании инфекционного процесса (пневмонии, инфекционного обострения ХОБЛ), который может манифестироваться декомпенсацией коморбидной патологии. Так, первыми проявлениями респираторной инфекции нередко являются усугубление признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН), цереброваскулярной патологии, когнитивных нарушений, декомпенсация сахарного диабета (СД), усиление выраженности бронхиальной обструкции. Этим может объясняться сложность своевременного распознавания ИНДП в подобных клинических ситуациях.

Характер коморбидной патологии в известной степени определяет этиологические особенности ИНДП, т.е. имеется определенная «привязанность» типа коморбидности к определенным этиологически значимым микроорганизмам (*Haemophilus influenzae* при инфекционном обострении ХОБЛ, *Staphylococcus aureus* при хронической алкогольной интоксикации, анаэробная флора у лиц с риском аспираций).

Большинство исследований свидетельствуют о более тяжелом характере течения заболевания и повышенной летальности от ИНДП у больных различной коморбидностью. Показано, что у больных гриппом А с наличием любой коморбидности тяжелый дистресс-синдром развивается в 3–4 раза чаще [2], а летальность от пневмонии значительно выше у больных различным типом коморбидности (рис. 1).

При анализе течения и прогноза коронавирусной инфекции (COVID-19) показано влияние наличия коморбидности на течение инфекционного заболевания: время достижения конечных точек – госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), искусственная вентиляция легких (ИВЛ), смерть, причем выявлена

отчетливая зависимость достижения конечных точек от числа коморбидных заболеваний [4]. Неизбежны и терапевтические проблемы ведения коморбидных пациентов с ИНДП (выбор антибиотика, особенности фармакокинетики в зависимости от характера коморбидности, риск лекарственных взаимодействия, лечение коморбидной патологии).

Наиболее частыми коморбидными заболеваниями, влияющими на течение и исход ИНДП, являются:

- сердечно-сосудистые заболевания: сердечная недостаточность, ИБС в различных проявлениях, цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ);
- ХОБЛ;
- СД;
- ожирение (ОЖ).

ХСН относится к одной из частых коморбидностей, влияющих на развитие, течение и исход ИНДП, в частности внебольничной пневмонии (ВП).

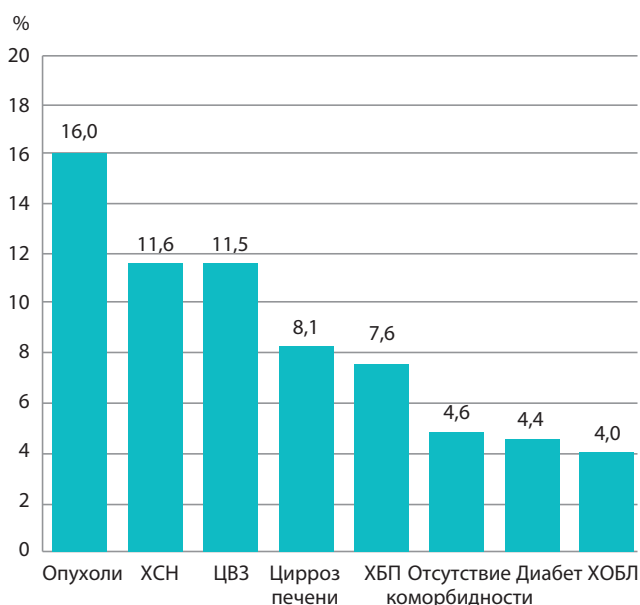
По данным разных авторов, ХСН регистрируется у 9,5–34,0% больных ВП и достоверно повышает риск развития ВП, а также является предиктором более тяжелого его течения [5, 6] и независимым фактором повышенной летальности при ВП [7–9]. Известно, что ХСН входит в шкалу PORT (Pneumonia Outcomes Research Team), применяющуюся с целью оценки класса риска и прогноза ВП, а также выбора места лечения пациента (амбулаторно или стационарно).

Не менее важной особенностью коморбидности ВП и сердечно-сосудистых заболеваний является декомпенсация кардиальной патологии и развитие различных осложнений (нарушение ритма, острый коронарный синдром, тромбоэмболия легочной артерии), что определяет тактику ведения данной категории пациентов. По данным ряда исследований, у пациентов с ВП частота выявления декомпенсированной недостаточности кровообращения достигает 9,1–14,7%, нарушений сердечного ритма – 2,8–9,3%, инфаркта миокарда – от 1,2 до 7,9%. Возникновение у больных ВП различных сердечно-сосудистых нарушений значительно ухудшает прогноз и достоверно повышает показатели госпитальной летальности [10, 11].

В одном исследовании проанализирована роль различных инфекций, ставших поводом для госпитализации больных с ХСН. Среди 9335 больных с ХСН, госпитализированных за 10-летний период, 38% госпитализировались в связи с наличием инфекции. Наиболее часто (52,6%) диагностировались респираторные и генерализованные (сепсис, бактериемия) инфекции (52,6 и 23,6% соответственно). Госпитализация пациентов с ХСН с инфекцией ассоциировалась с более высокой 30-дневной летальностью по сравнению с другими причинами госпитализации (13 и 8% соответственно; $p < 0,0001$), причем высокие показатели летальности наблюдались преимущественно среди больных с респираторной инфекцией и сепсисом). Факторами риска инфекций у больных с ХСН являлись женский пол, наличие ХОБЛ, перенесенный инфаркт миокарда, ЭхоКГ-признаки правожелудочковой дисфункции [12].

COVID-19 и хронические сердечно-сосудистые заболевания. В одном из последних метаанализов о

Рис. 1. Летальность больных пневмонией при наличии коморбидности и при ее отсутствии [3].
Fig. 1. Comorbidity related mortality in patients with pneumonia [3].



влиянии коморбидности на течение и исходы инфекции SARS-CoV-2 показано, что у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (КВЗ) наблюдается более тяжелое течение инфекции, чаще возникают необходимость госпитализации в ОРИТ и показания к ИВЛ, отмечается более высокая летальность [13]. По данным регрессионного анализа другого исследования, независимыми факторами внутрибольничной летальности больных COVID-19 были артериальная гипертензия (АГ) [отношение рисков (ОР) 2,50, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,30–4,78], КВЗ (ОР 2,24, 95% ДИ 1,19–4,23) и ХОБЛ (ОР 2,51, 95% ДИ 1,07–5,90) [14]. По данным Китайского центра контроля и профилактики заболеваний, летальность от COVID-19 среди 44 672 больных составила в общей группе 2,3%, в то время как у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями достигала 10,5% [15].

Хроническая обструктивная болезнь легких

Важное место среди коморбидной патологии при развитии ИНДП занимает ХОБЛ, которая, по данным эпидемиологических исследований, наиболее часто ассоциируется с ВП [16]. Риск развития ВП у больных ХОБЛ возрастает по мере увеличения тяжести заболевания. Так, по результатам наблюдения за 20 375 пациентами в возрасте 45 лет и старше, вероятность госпитализации по поводу ВП у лиц с нормальными показателями функции внешнего дыхания составляла 1,5 случая на 1000 человеко-лет, в то время как при наличии ХОБЛ III–IV стадий эта величина достигала уже 22,7 случая [17]. При наблюдении за большой группой больных ХОБЛ (40 414 пациентов 45 лет и старше) показано, что частота развития ВП составляла 22,4 случая на 1000 человеко-лет, существенно возрастая у лиц старше 65 лет [18]. К независимым факторам риска развития ВП у пациентов с ХОБЛ авторы относят возраст старше 65 лет, тяжесть течения ХОБЛ, предшествующие госпитализации по поводу обострений заболевания, хроническую дыхательную недостаточность, требующую проведения длительной кислородотерапии на дому, застойную сердечную недостаточность, деменцию.

Высокая распространенность ВП у больных с обострением ХОБЛ, составившая за трехлетний период 78,5 на 1000 человеко-лет, показана в обстоятельном исследовании на основании ретроспективного анализа больных [19]. Риск развития ВП увеличивался с возрастом, при низком индексе массы тела, наличии рака легкого, бронхоэктазов, а также у больных, получавших лечение ингаляционными глюкокортикостероидами – ИГКС (только при отсутствии другой коморбидности) [20].

Этиология ВП у больных ХОБЛ, в сравнении с инфекционными обострениями ХОБЛ без легочной инфильтрации, чаще ассоциируется с *S. pneumoniae*, атипичными возбудителями, реже – с грамотрицательными энтеробактериями и сопоставима в отношении *H. influenzae* [21, 22]. У больных ХОБЛ с развитием ВП выше вероятность выделения *Pseudomonas aeruginosa* (соответственно в 5,6 и 1,3% случаев), чем у не страдающих ХОБЛ [23].

Инфекционное обострение ХОБЛ или ВП? Среди различных клинических ситуаций в практике интерниста и

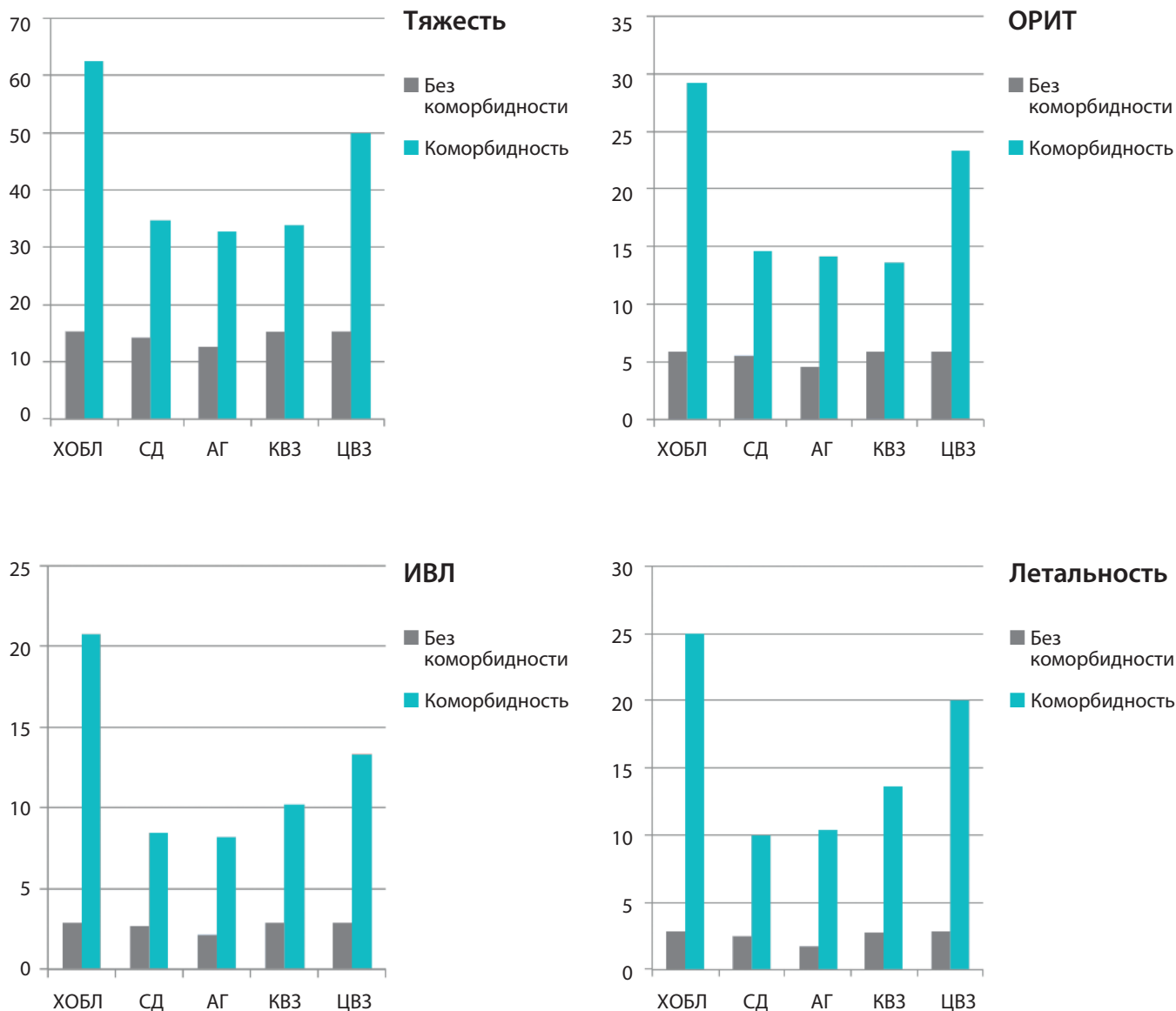
пульмонолога существует диагностическая альтернатива – «пневмония или инфекционное обострение ХОБЛ?». Диагностические ошибки в подобных ситуациях происходят как в сторону гипер-, так и гиподиагностики ВП. Верификация пневмонии у больных с обострением ХОБЛ является практически важной не только с точки зрения конструкции диагноза, но и тактики ведения больных. О низком уровне диагностики ВП у больных ХОБЛ свидетельствуют патологоанатомические исследования, по данным которых прижизненная диагностика ВП в стационаре отсутствовала в 34,7% случаев, а среди больных, наблюдавшихся врачами поликлиники, ВП не была выявлена в 82,1% [24]. Подчеркивается, что уровень диагностики пневмонии при ХОБЛ оказывается наиболее низким среди всех видов пневмоний, выявленных на аутопсии. По современным представлениям, инфекция играет важную роль в течении и прогрессировании ХОБЛ, в связи с чем взаимоотношения между ХОБЛ и респираторной инфекцией правомочно рассматривать как сложную коморбидность, оказывающую взаимное влияние [25]. С одной стороны, инфекция является одной из частых причин обострений ХОБЛ, каждое из которых вносит свой вклад в прогрессирование легочного процесса. С другой стороны, наличие ХОБЛ с морфофункциональными особенностями, ремоделированием бронхов, нарушением мукоцилиарного клиренса приводит к колонизации бронхиальной слизи микроорганизмами и ухудшению их элиминации.

В попытках выявить предикторы исходов ИНДП при коморбидности изучали прогностическое значение индекса коморбидности Чарльсона у больных тяжелой острой респираторной инфекцией [26]. Среди 219 больных коморбидная патология выявлялась у 72,8%, а летальные исходы наблюдались в 24% случаев. Наиболее частой коморбидностью являлись ХОБЛ и ВИЧ-инфекция (36 и 23,6% соответственно). Скорректированный по возрасту индекс Чарльсона имел предсказательную ценность у больных с госпитальной летальностью при наличии ХОБЛ и ВИЧ ($p=0,04$ и $p=0,032$ соответственно).

ИГКС как фактор риска пневмонии у больных ХОБЛ. Особой формой коморбидности является прием различных лекарственных препаратов, вызывающих нежелательные побочные эффекты, которые становятся факторами риска развития, течения и прогноза ряда заболеваний, в частности ИНДП. Иллюстрацией подобной «ятрогенной коморбидности» является повышенная склонность к развитию инфекций у больных, леченных глюкокортикоидами, иммунодепрессантами, цитостатическими препаратами. Особенно неблагоприятную роль в отношении повышенного риска инфекций (бактериальные и грибковые инфекции, туберкулез) снижали глюкокортикоиды. С введением в клиническую практику ИГКС обсуждается их взаимоотношение с ИНДП (ятрогенная коморбидность).

В крупном исследовании «случай-контроль» частота приема ИГКС у пациентов, заболевших ВП, составила 48,2% (в контрольной группе – 30,1%). После учета влияния прочих факторов риска, риск госпитализации по поводу ВП на фоне приема ИГКС составил 70% (ОШ 1,70,

Рис. 2. Влияние коморбидности у больных с SARS-CoV-2 на течение и исход заболевания [13].
 Fig. 2. Impact of comorbidities on the course and outcome of the disease in patients with SARS-CoV-2 [13].



95% ДИ 1,63–1,77). Отмечено дозозависимое возрастание риска госпитализации и летального исхода при ВП. Максимальный риск был при высоких дозах ИГКС (>1000 мкг в пересчете на флутиказон; ОШ 2,25). Риск развития ВП с летальным исходом в течение 30 дней при использовании ИГКС увеличивался на 53% (ОШ 1,53), а при применении высоких доз ИГКС – на 78% (ОШ 1,78) [27].

В текущем исследовании ученые рассмотрели 18 рандомизированных клинических исследований, некоторые из которых были опубликованы, с участием около 17 тыс. пациентов в общей сложности. Они сравнили заболеваемость пневмонией у пациентов, принимавших ИГКС в течение 24 нед, по сравнению с пациентами, которые принимали плацебо или комбинацию ИГКС + длительно действующие β-антагонисты по сравнению с пациентами, которые принимали только длительно действия бронходилататоры.

Анализ результатов показал, что применение ИГКС, по крайней мере, 24 нед в одиночку или в сочетании с бронхолитиками связано со значительным увеличением риска развития пневмонии и серьезных пневмоний (на 60–70%), однако это не было связано с повышенным риском смерти. В абсолютном выражении исследование показало, что у одного из 47 пациентов с ХОБЛ при использовании ИГКС в течение 1 года развивается пневмония, связанная с применением препарата. Среди больных ХОБЛ с развитием пневмонии и при ее отсутствии число лиц, принимавших ИГКС, составило 74 и 48% соответственно, что позволяет считать лечение ИГКС одним из факторов риска развития ВП у больных ХОБЛ [28].

По подсчетам установлено, что у одного из 47 пациентов, получавших ИГКС в течение 1 года, возникала пневмония [28]. Повышение риска развития ИНДП на фоне лечения ИГКС наблюдается не только среди больных

ХОБЛ, у которых и без того повышенная микробная колонизация бронхиальной слизистой [29], но также и у больных бронхиальной астмой [30].

COVID-19 у больных ХОБЛ. Клинический опыт в период пандемии COVID-19 показал, что ХОБЛ является одним из типов коморбидности, прогнозирующих тяжелое течение инфекции COVID-19. Так, при анализе влияния различных типов коморбидности на течение заболевания у 1590 больных COVID-19 показано более раннее достижение сроков конечных точек (госпитализация в ОРИТ, ИВЛ, смерть) среди больных с наличием ХОБЛ [2,681 (1,424–5,058) $p < 0,002$; 95% ДИ] [4]. В другом исследовании [13] показано, что при наличии такой коморбидности, как ХОБЛ, наблюдается более тяжелое течение инфекции SARS-CoV-2, более частая госпитализация в ОРИТ и необходимость ИВЛ, а также повышенная летальность (рис. 2).

Сахарный диабет

Особенности респираторных инфекций у больных СД:

- высокая частота инфекций, вызываемых *S. aureus*, грамотрицательными микроорганизмами и *M. tuberculosis*;
- более частая (трехкратное увеличение) колонизация носоглотки *S. aureus*;
- более частая бактериемия при пневмококковой пневмонии и смертность от нее;
- более частое развитие бактериальной пневмонии и смертность от нее во время эпидемий гриппа.

Показатели 30-дневной летальности от пневмонии среди больных СД 2-го типа были выше, чем у пациентов без диабета [19,9 и 15,1% соответственно, $p < 0,01$ при 95% ДИ 1,16 (1,07–1,27)]. Более того, достоверное повышение летальности от пневмонии у больных СД наблюдалось также в течение 90 дней (27,0 и 21,6% соответственно; $p < 0,02$) при 95% ДИ 1,10 (1,02–1,18). В данном исследовании выявлена также зависимость показателей летальности от тяжести коморбидности, оцениваемой по индексу Чарльсона [31].

Среди больных COVID-19 с наличием СД чаще возникали показания к госпитализации в ОРИТ по сравнению с пациентами без СД (17,6 и 7,8% соответственно; $p < 0,01$) и регистрировалась более высокая летальность (20,3 и 10,5% соответственно; $p < 0,017$) по сравнению с пациентами без СД аналогичного возраста. Данные метаанализа о роли коморбидности при инфекции SARS-CoV-2 свидетельствуют о более тяжелом ее течении, частой госпитализации в ОРИТ и использования ИВЛ, а также повышенной летальности у больных с наличием СД [13].

Ожирение

Наряду с хорошо известными при ОЖ коморбидными состояниями, такими как СД, метаболический синдром, артериальная гипертензия, синдром ночного апноэ, остеоартроз, некоторые злокачественные опухоли [32], за последние два десятилетия накапливается все больше данных о более высокой частоте различных инфекций среди

больных морбидным ОЖ. При этом речь идет, по-видимому, не столько о формальном сочетании двух патологических состояний, сколько о возможной патогенетической роли ОЖ в развитии инфекций у данной категории пациентов [33]. Более того, ассоциация ОЖ и инфекций породила новую концепцию о возможной роли инфекции в развитии ОЖ, что послужило поводом для экспериментальных исследований [34], в которых получены интересные данные о роли аденовируса 36 (Adv36) в развитии ОЖ у животных [35].

Респираторные инфекции. При наличии ОЖ нарушается механика дыхания (рестриктивные нарушения), уменьшаются легочные объемы, увеличивается работа дыхательных мышц, ухудшаются показатели объема форсированного выдоха за 1 с и вентиляционно-перфузионные отношения, чаще развиваются синдром ночного апноэ и тромбоэмболии легочной артерии [36]. Часто регистрирующийся у больных морбидным ОЖ синдром ночного апноэ ассоциируется с аспирацией [37, 38], являющейся фактором риска аспирационной пневмонии, особенно в послеоперационном периоде. Это может быть обусловлено большим объемом и низким pH аспирированного желудочного содержимого натошак, повышением внутрибрюшного давления, более высокой частотой гастроэзофагеального рефлюкса у больных ОЖ [39]. Избыточная масса тела оказалась фактором риска респираторных инфекций у лиц разных возрастных групп. Так, у детей с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 20 кг/м² отмечено двукратное повышение частоты острых респираторных инфекций по сравнению с детьми, имеющими более низкие показатели ИМТ (отношение шансов – ОШ 2,02, 95% ДИ 1,13–3,59) [40].

В эпидемиологическом исследовании, охватившем 26 429 мужчин и 78 062 женщин, показана прямая связь между ИМТ и риском заболевания ВП у женщин, причем как женщины, так и мужчины, прибавившие в массу тела 18 кг и более, заболели пневмонией в 2 раза чаще по сравнению с лицами, поддерживающими свою массу тела на нормальном уровне [41]. В проведенном метаанализе связи между ИМТ и пневмонией была получена «J-образная связь» ИМТ с риском развития ВП и «U-образная связь» между ИМТ и риском развития гриппозной пневмонии [42].

ОЖ фигурирует как один из факторов риска госпитальной летальности больных гриппом А (H3N2) и В наряду с хронической болезнью почек (ХБП) и сердечно-сосудистыми заболеваниями [43].

Таким образом, наличие коморбидной патологии у больных ИНДП оказывает существенное влияние на течение, развитие и тяжесть осложнений, а также прогноз заболевания. Клиническое значение коморбидности в развитии, течении и исходе ИНДП убедительно продемонстрировано у больных COVID-19 (см. рис. 2) [13].

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

- Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. РМЖ. 2008; 2: 58. [Chuchalin A.G. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh i soputstvuyushchie zabolevaniia. Chast' I. KhOBL i porazheniia serdechno-sosudistoi sistemy. RMZh. 2008; 2: 58 (in Russian).]
- Gao HN, Lu HZ, Cao B et al. Clinical findings in 111 cases of influenza A (H7N9) virus infection. *N Engl J Med* 2013; 368: 2277–85.
- Luna CM, Palma I, Niederman M et al. The Impact of Age and Comorbidities on the Mortality of Patients of Different Age Groups Admitted with Community-acquired Pneumonia. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 (9): 1519–26. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201512-848OC
- Guan W, Liang W, Zhao Y et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J* 2020; 55: 200.
- Xiao K, Su LX, Han BC et al. Analysis of the severity and prognosis assessment of aged patients with community-acquired pneumonia: a retrospective study. *J Thorac Dis* 2013; 5 (5): 626–33.
- Ishiguro T, Takayanagi N, Yamaguchi S et al. Etiology and factors contributing to the severity and mortality of community-acquired pneumonia. *Intern Med* 2013; 52 (3): 317–24.
- Corrales-Medina VF, Musher DM, Wells GA. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: incidence, timing, risk factors, and association with short-term mortality. *Circulation* 2012; 125 (6): 773–81.
- Welte T. Community-acquired pneumonia. *Internist (Berl)* 2009; 50 (3): 331–9.
- Fujiki R, Kawayama T, Ueyama T et al. The risk factors for mortality of community-acquired pneumonia in Japan. *J Infect Chemother* 2007; 13 (3): 157–65.
- Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 182–7.
- Perry TW, Pugh MJ, Waterer GW et al. Incidence of cardiovascular events after hospital admission for pneumonia. *Am J Med* 2011; 124: 244–51.
- Alon D, Stein G, Korenfeld R, Fuchs S. Predictors and Outcomes of Infection-Related Hospital Admissions of Heart Failure Patients. *PLoS ONE* 2013; 8 (8): e72476. DOI: 10.1371/journal.pone.0072476
- Yang J, Zhenga Y, Gou X et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 94: 91–5.
- Shi O, Zhang X, Jiang F et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care* 2020; 43 (7): 1382–91.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease Control and prevention. *J Am Med Assoc* 2020 (in press). Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clin Res Rev* 2020; 14: 247e250.
- Falguera M, Martín M, Ruiz A et al. Community-acquired pneumonia as the initial manifestation of serious underlying diseases. *Am J Med* 2005; 118 (4): 378–83.
- Mannino DM, Davis KJ, Kiri VA. Chronic obstructive pulmonary disease and hospitalizations for pneumonia in a US cohort. *Respir Med* 2009; 103 (2): 224–9.
- Müllerova H, Chigbo C, Hagan GW et al. The natural history of community-acquired pneumonia in COPD patients: a population database analysis. *Respir Med* 2012; 106 (8): 1124–33.
- Баймаканова Г.Е., Зубаирова П.А., Авдеев С.Н., Чучалин А.Г. Особенности клинической картины и течения внебольничной пневмонии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Пульмонология*. 2009; 2, 33–41. [Baimakanova G.E., Zubairova P.A., Avdeev S.N., Chuchalin A.G. Osobennosti klinicheskoi kartiny i techeniia vnebol'nichnoi pnevmonii u patsientov s khronicheskoi obstruktivnoi bolezni'u legkikh. Pul'monologiya. 2009; 2, 33–41 (in Russian).]
- Lin S, Ji B, Shih Y et al. Comorbid pulmonary disease and risk of community-acquired pneumonia in COPD patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013; 17 (12): 1638–44.
- Li X, Li Q, Si L, Yuan Q. Bacteriological differences between COPD exacerbation and community-acquired pneumonia. *Respir Care* 2011; 56 (11): 1818–24.
- Reissig A, Mempel C, Schumacher U et al. Microbiological diagnosis and antibiotic therapy in patients with community-acquired pneumonia and acute COPD exacerbation in daily clinical practice: comparison to current guidelines. *Lung* 2013; 191 (3): 239–46.
- Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2006; 28: 346–51.
- Черняев А.Л. Диагностические ошибки в пульмонологии. *Пульмонология* 2005; 3: 5–11. [Cherniaev A.L. Diagnosticheskie oshibki v pul'monologii. Pul'monologiya 2005; 3: 5–11 (in Russian).]
- Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 1209–15.
- Setter N, Peres M, de Almeida B et al. Charlson comorbidity index scores and in-hospital prognosis of patients with severe acute respiratory infections. *Intern Med J*; 2020; 50: 691–7. DOI: 10.1111/imj.14398
- Ernst P, Gonzalez A, Brassard P, Suissa S. Inhaled Corticosteroid Use in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Risk of Hospitalization for Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176 (2): 162–6. DOI: 10.1164/rccm.200611-1630OC
- Long-term Use Of Popular Inhalers Increases Risk Of Pneumonia For COPD Patients 12, 2009, Wake Forest University Baptist Medical Center. <http://www.sciencedaily.com>
- Von Baum H, Welte T, Marre R et al; for the Capnetz Study Group. Community-acquired pneumonia through enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*: diagnosis, incidence and predictors. *Eur Respir J* 2010; 35: 598–615.
- McKeever T, Harrison T, Hubbard R, Shaw D. Inhaled Corticosteroids and the Risk of Pneumonia in People With Asthma A Case-Control Study. *CHEST* 2013; 144 (6): 1788–94.
- Kornum JB, Thomsen RW, Riis A et al. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2007; 30 (9): 2251–7. DOI: 10.2337/dc06-2417
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003; 289: 76–9.
- Hainer V, Zanzilova H, Kunesova M et al. Obesity and Infection: Reciprocal Causality. *Physiol Res* 2015; 64 (Suppl. 2): S105–S119.
- Dhurandhar NV, Israel BA, Kolesar JM et al. Adiposity in animals due to a human virus. *Int J Obes* 2000; 24: 989–96.
- Dhurandhar NV, Whigham LD, Abbott DH, Schulz-Darken NJ. Human adenovirus Ad-36 promotes weight gain in male rhesus and marmoset monkeys. *J Nutr* 2002; 132 (10): 3155–60.
- Ashburn DD, DeAntonio A, Reed MJ. Pulmonary system and obesity. *Crit Care Clin* 2010; 26: 597–602.
- Koenig SM. Pulmonary complications of obesity. *Am J Med Sci* 2001; 321: 249–79. DOI: 10.1097/0000441-200104000-00006
- Beal M, Chesson A, Garcia T et al. A pilot study of quantitative aspiration in patients with symptoms of obstructive sleep apnea: comparison to a historic control group. *Laryngoscope* 2004; 114: 965–68. DOI: 10.1097/00005537-200406000-00002
- Jedrychowski W, Maugeri U, Flak E et al. Predisposition to acute respiratory infections among overweight preadolescent children: an epidemiologic study in Poland. *Public Health* 1998; 112: 189–95. DOI: 10.1038/sj.ph.1900438
- Baik I, Curhan GC, Rimm EB. A prospective study of age and lifestyle factors in relation to community-acquired pneumonia in US men and women. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3082–88.
- Phung DT, Wang GZ, Rutgerford S et al. Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013; 14: 839–57. DOI: 10.1111/obr.12055
- Martínez A, Soldevila N, Romero-Tamarit A et al. Risk factors associated with severe outcomes in adult hospitalized patients according to influenza type and subtype. *PLOS ONE* 2019; 14 (1): e0210353

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-0102>

Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-0102>

Статья поступила в редакцию / The article received: 28.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.07.2020

Пациент с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: трудное лечение. Клинический случай

А.В. Сусеков¹, Т.В. Балахонова^{2,3}, В.М. Соловьев⁴, Ю.С. Исаева⁴, И.М. Миклашевич⁴,
И.В. Леонтьева⁴

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

⁴НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

asus99@mail.ru

Аннотация

Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия – тяжелое наследственное заболевание, характеризующееся очень высокими уровнями общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и быстрой прогрессией атеросклероза в различных сосудистых бассейнах. При объективном осмотре у таких пациентов нередко можно обнаружить массивный ксантоматоз ахилловых сухожилий, ксантомы разгибательных поверхностей рук, коленных суставов и т.д. Встречаемость этой тяжелой патологии наследственной гиперлипидемии во многих популяциях – примерно 1:1 000 000, но с ростом частоты семейной гетерозиготной формы эта цифра с каждым годом снижается и больных становится больше. В нашей статье мы приводим клинический случай пациента В.И., 16 лет, у которого диагноз «гомозиготная семейная гиперхолестеринемия» поставлен в 12 лет, при ДНК-диагностике были выявлены патогенные мутации в гене ЛПНП-рецептора, подтвердившие первоначальный диагноз. В статье приводятся результаты лечения этого больного тройной комбинированной гиполипидемической терапией розувастатином (40 мг/сут), эзетимибом (10 мг/сут) и эволокумабом (420 мг/мес) в течение последних 3 лет. На фоне такой терапии уровень общего холестерина снизился с 20,8 ммоль/л (исходно) до 7,3–12,00 ммоль/л, уровень ХС-ЛПНП – с 19,9 ммоль/л до 4,6–9,9 ммоль/л, лечение переносится хорошо. За этот период наблюдения удалось добиться быстрой регрессии ксантоматоза в области ягодиц, коленных и локтевых суставов и ахилловых сухожилий. Серия исходных инструментальных тестов (2013 г.) показала наличие выраженного атеросклероза в сонных артериях (максимальное стенозирование до 50%), начальные признаки стеноза устья аорты. При повторном стационарном обследовании (2019 г.) отмечено замедление прогрессирования атеросклероза в сонных артериях и аорте, однако появление артериальной гипертензии требует дополнительного назначения низких доз эналаприла. Нагрузочные тесты и холтеровское мониторирование электрокардиограммы пока не выявили ишемии миокарда. Таким образом, своевременная диагностика и многолетняя трехкомпонентная интенсивная гиполипидемическая терапия позволяют замедлить прогрессирование атеросклероза у этой редкой и тяжелой категории пациентов.

Ключевые слова: гомозиготная гиперхолестеринемия, наследственная гиперхолестеринемия, холестерин липопротеидов низкой плотности, розувастатин, эзетимиб, эволокумаб, комбинированная терапия, замедление прогрессии атеросклероза.

Для цитирования: Сусеков А.В., Балахонова Т.В., Соловьев В.М. и др. Пациент с гомозиготной семейной гиперхолестеринемией: трудное лечение. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1: 35–41. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00006

Patient with homozygous familial hypercholesterolemia: difficult to treat. Case report

Andrey V. Susekov¹, Tatyana V. Balakhonova^{2,3}, Vladislav M. Soloviev⁴, Yuliia S. Isaeva⁴,
Irina M. Miklashevich⁴, Irina V. Leontieva⁴

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

asus99@mail.ru

Abstract

Homozygous familial hypercholesterolemia is a severe genetic disorder characterized by extremely high levels of total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), as well as by rapid atherosclerosis progression in various vascular territories. Objective examination of the affected patients often reveals multiple Achilles tendon xanthomas, xanthomas on the extensor surface of arms, knee joints, etc. The prevalence of

such severe inherited hyperlipidemia in many populations is about 1 : 1 000 000, however, the family heterozygous type frequency increase leads to the decrease of this value and to the increase in the affected people number. The paper introduces case report for the patient V.I. aged 16 who was diagnosed with homozygous familial hypercholesterolemia at the age of 12. DNA testing revealed pathogenic mutations in the LDL receptor gene which confirmed the diagnosis. The paper reports the results of the discussed patient treatment using triple-drug combination lipid-lowering therapy with rosuvastatin (40 mg/day), ezetimibe (10 mg/day) and evolocumab (420 mg/day) in the last two years. The total cholesterol level decreased from 20.8 mmol/L (baseline) to 7.3–12.00 mmol/L, and the LDL-C level decreased from 19.9 mmol/L to 4.6–9.9 mmol/L due to therapy, the treatment was well tolerated. During the observation period, a rapid regression of xanthomas on the buttocks, knee and elbow joints, and Achilles tendon was achieved. A series of baseline instrumental tests (2013) revealed severe atherosclerosis of carotid arteries (maximum stenosis up to 50%), and first symptoms of aortic valve stenosis. Another examination in the hospital (2019) revealed slowing the progression of atherosclerosis in the carotid arteries and aorta, however, the arterial hypertension onset required additional prescription of a low dose of enalapril. Exercise testing and Holter ECG monitoring has yet identified no myocardial ischemia. Thus, the timely diagnosis together with long-term triple-drug intensive lipid-lowering therapy make it possible to slow down the atherosclerosis progression in the discussed rare and severe category of patients.

Key words: homozygous hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, low-density lipoprotein cholesterol, rosuvastatin, ezetimibe, evolocumab, combination therapy, slowing the atherosclerosis progression.

For citation: Susekov A.V., Balakhonova T.V., Soloviev V.M. et al. Patient with homozygous familial hypercholesterolemia: difficult to treat. Clinical review for general practice. 2020; 1: 35–41. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00006

Введение

Гиперхолестеринемия (ГХС) – основной модифицируемый фактор риска развития атеросклероза и его осложнений [1–4]. Долговременное снижение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – валидированная терапевтическая цель (с огромной доказательной базой исследований «интервенции» со статинами) [3–8]. Наиболее яркой клинической иллюстрацией патогенности выраженной ГХС и возможности замедления прогрессирования/регрессии атеросклероза при интенсивном снижении ХС-ЛПНП являются больные с наследственной ГХС [9, 10], что отражено в международных рекомендациях и консенсусах [11–14]. В основе наследственной ГХС лежат генетические дефекты ЛПНП-рецептора, сериновой пропротеин конвертазы субтилизин/кексинового типа (PCSK9), белка-адаптера протеина к ЛПНП-рецептору и аполипопротеина В-100 [9–13], эти нарушения приводят к раннему и злокачественному течению атеросклероза с момента рождения. Без лечения прогноз больных с гомо- и гетерозиготной семейной ГХС (СГХС) хуже, чем у пациентов со СПИДом, причины смерти – ранние инфаркты, инсульты, надклапанные стенозы аорты. Наиболее тяжелым вариантом СГХС является гомозиготная форма СГХС (ГомоСГХС) [12–14]. Постановка фенотипического диагноза у ребенка с ГомоСГХС, как правило, не вызывает сомнения и основывается на: 1) очень высоком уровне общего холестерина (ХС) плазмы крови (>13 ммоль/л); 2) выраженном сухожильном и кожном ксантоматозе; 3) отягощенном семейном анамнезе по ГХС и преждевременному развитию ишемической болезни сердца у родителей [4]. По данным литературы, встречаемость ГомоСГХС менее чем 1:1 000 000 в общей популяции, а гетерозиготной формы СГХС – 1:200–300 человек [12]. В этой статье мы продолжаем обсуждение результатов обследования и лечения пациента В.И. (16 лет), с подтвержденным диагнозом «гомозиготная семейная гиперхолестеринемия», опыт наблюдения – 6 лет (2013–2019 гг.). Авторы ранее уже сообщали о результатах обследования и лечения этого пациента с 2013 по 2016 г. [15], в этой публикации мы приводим результаты лечения этого больного на тройной комбинированной терапии (розувастатин, эзетимиб и эволокумаб) с 2016 по 2019 г.

Данные исходного клинического обследования пациента В.И. в 2013 г.

Первичная консультация состоялась в январе 2013 г. в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России [14]. Пациент был направлен на консультацию в НМИЦ кардиологии из НИИ педиатрии по поводу очень высокого уровня общего ХС (20 ммоль/л) и массивного ксантоматоза. Результаты по первичной консультации и совместного консилиума педиатров, кардиологов и липидологов пациента В.И. с ГомоСГХС опубликованы нами ранее [14]. Данные лабораторных анализов (исходно, без терапии): в анализе крови от 25.01.2013: креатинин – 44,4 мкмоль/л; ХС – 20,84 ммоль/л; триглицериды – 0,89 ммоль/л; ХС липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) – 0,94 ммоль/л; ХС-ЛПНП – 19,9 ммоль/л; аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 13 Ед/л; аспартатаминотрансфераза (АСТ) – 24 Ед/л; щелочная фосфатаза (ЩФ) – 587 Ед/л; креатинфосфокиназа (КФК) – 102 Ед/л; γ-глутамилтрансфераза – 16 Ед/л; аполипопротеин А1 – 86 мг/дл; аполипопротеин В >300 мг/дл; липопротеинлипаза <4,0 Ед/л; липопротеид (а) – 4,4 мг/дл.

Весной 2013 г. у пациента был взят анализ крови для ДНК-диагностики в лаборатории молекулярной генетики ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России (зав. лабораторией канд. мед. наук А.Н. Мешков). У пациента проводилось секвенирование всей кодирующей последовательности генома (экзом). Секвенирование экзому проводилось с помощью метода циклического лигазного секвенирования по технологии SOLiD™ (Applied Biosystems) на секвенаторе SOLiD 5500 xl, с предварительным выделением фрагментов ДНК, содержащих экзому, из генома пациента с помощью TargetSeq™ Exome Enrichment Kit (Applied Biosystems). Мутаций, ответственных за развитие ГХС, в генах ABCG5, ABCG8, CYP7A1, LDLRAP1, PCSK9 и APOB не выявлено. Выявлены две мутации в гене ЛПНП-рецептора (LDLR) – С68F и С270Х. Мутация С270Х была описана другими исследователями у больных СГХС, в том числе и в России. Наличие этой мутации приводит к прерыванию трансляции ЛПНП-рецептора. Мутация С68F приводит к замене аминокислоты Cys на Phe и ранее не была описана у больных СГХС, однако ранее описана замена аминокис-

лоты Cys в положении 68 на стоп-кодон, что косвенно подтверждает патогенность данной мутации.

Данные исходных инструментальных тестов (2013 г.)

Дуплексное сканирование экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий от 25.01.2013 (профессор Т.В. Балахонova): множественные стенозы общих наружных и внутренних сонных артерий (ВСА) справа и слева с максимальным стенозированием до 45–50% в бифуркации правой общей сонной артерии (ОСА) и проксимальной трети правой ВСА до 45%. Стеноз 35% в устье правой позвоночной артерии.

По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) от 25.01.2013 (исследование проводила профессор М.А. Саидова): уплотнение стенок аорты, створок аортального клапана с формированием начальных признаков стеноза устья аорты и регургитации аортального клапана I–II степени. Полости сердца не расширены, стенки не утолщены. Сократительная функция левого желудочка удовлетворительная. Клапанный аппарат интактен. Признаков легочной гипертензии нет. Данных, подтверждающих врожденный порок сердца, не получено. Тредмил-тест (май 2013 г.): на фоне выполненной субмаксимальной нагрузки ишемических изменений не зарегистрировано. Проба отрицательная. Толерантность к физической нагрузке средняя (7,7 METS).

Основные результаты стационарного обследования в НИКИ педиатрии в 2019 г. и результаты динамического наблюдения за последние 6 лет

К моменту настоящей публикации, подтвержденные клинические диагнозы (выписка из НИКИ педиатрии от 4 октября 2019 г.) у пациента В.И. следующие:

Основной диагноз: E 7.8 – СГХС, II A типа, гомозиготная форма, множественный ксантомадоз; 135.2 – приобретенный порок сердца: надклапанный стеноз аорты с недостаточностью аортального клапана. **Осложнения основного заболевания:** хроническая сердечная недостаточность – функциональный класс II по Ross. **Сопутствующие заболевания:** 49.8 – дисфункция синусового узла; 170.8 – атеросклероз других артерий; 125.3 – аневризма межпредсердной перегородки; H52.0 – гиперметропия слабой степени, ангиопатия сетчатки по гипертоническому типу.

По состоянию на сентябрь 2019 г. пациент жалоб не предъявлял. Периодические жалобы на утомляемость, слабость при физической нагрузке, эпизоды повышения артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст.

Причины регулярных ежегодных госпитализаций в НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева (2014–2019 гг.) – тяжесть основного заболевания (ГомоСГХС) и необходимость проведения комплекса лабораторных и инструментальных тестов, направленных на диагностику осложнений основного заболевания, а также поиск воз-

можных осложнений (атеросклеротические бляшки, стеноз устья аорты, поражение клапанного аппарата сердца) из-за прогрессирования атеросклероза.

В публикации 2016 г. [16], по данным стационарного обследования, отмечено, что обнаружено уплотнение корня аорты, краевое уплотнение створок аортального клапана с недостаточностью 2–2,5+, надклапанный стеноз аорты с PG 20–25Hg, а также аневризма межпредсердной перегородки. При обследовании в 2016 г., по данным суточного мониторирования АД (СМАД), артериальной гипертензии найдено не было. Весной 2016 г. в результате решения консилиума к комбинированной терапии розувастатином (40 мг/сут) и эзетимибом (10 мг/сут) было решено добавить ингибитор проконвертазы PCSK9 эволокумаб (Репата) 420 мг 1 раз в месяц [16]. Результаты других лабораторных анализов в пределах нормы. В общем анализе крови: гемоглобин – 144 г/л, эритроциты – $4,94 \times 10^{12}/л$, лейкоциты – $6,4 \times 10^9/л$, тромбоциты – $264 \times 10^9/л$. Остальные показатели – в пределах нормы.

По данным ЭхоКГ (23.09.2019): умеренная брадикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 64–72 уд/мин, PQ – 130 мс, QRS – 90 мс, QT – 360 мс, признаки перегрузки левого предсердия (p-mitrale). Гипертрофия миокарда левого желудочка. Нарушение процессов реполяризации в виде сглаженности зубца T в I, III, aVF, aVL. После физической нагрузки: выраженная синусовая тахикардия с ЧСС 120–130 уд/мин, QRS – 80 мс, PQ – 120 мс, QTc – 480 мс, дальнейшее усугубление процессов реполяризации, в остальном – без особенностей.

ЭхоКГ (23.09.2019): синусовый ритм, ЧСС – 54 уд/мин. Локальное утолщение стенок аорты со стенозированием просвета до 12 мм. Дилатация левого предсердия. М-режим – 26 мм. Левый желудочек – концентрическая гипертрофия. Пролабирование межпредсердной перегородки в полость правого предсердия на 8 мм. Систолическая функция левого желудочка в норме. Признаки умеренного надклапанного стеноза аортального клапана. Трикуспидальная регургитация 1,5+. Перикард – без особенностей.

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (27.09.2019): ЧСС средняя – 78 уд/мин, ЧСС максимальная – 127 уд/мин, ЧСС ночная – 55 уд/мин, ЧСС дневная – 78 уд/мин. В ночное время – умеренная тахикардия. Транзиторная косовосходящая депрессия ST-сегмента на фоне синусовой тахикардии в отведениях II, III, AVF максимально до 1,55 мм в III отведении. Неполная блокада правой ножки пучка Гиса.

Тредмил-тест (27.09.2019): АД исходное – 122/60 мм рт. ст. Нарушение ритма сердца и проводимости не проводилось. Усиление синусовой тахикардии – до ЧСС 169 уд/мин. Депрессия ST-сегмента >1 мм, V3–V6 косовосходящая, диагностически незначимая. Жалоб не предъявлял. Толерантность к физической нагрузке высокая (10.70 METS). Нарушений ритма не отмечалось.

СМАД на фоне гипотензивной терапии (эналаприл 5 мг/сут). Признаков артериальной гипертензии не выявлено. Средние показатели АД – 104/60 мм рт. ст. в дневное время и 102/53 мм рт. ст. – в ночное время. Макси-

Данные лабораторных тестов пациента В.И. в 2013–2019 гг.
Laboratory testing data obtained in 2013–2019, patient V.I.

Показатель	2013 г., исх.	2014 г.	2015 г.	2016 г.	2017 г.	2018 г.	2019 г.
ХС, ммоль/л	20,8	17,3	14,4	10,4	12,0	7,3	11,4
ЛПНП, ммоль/л	19,9	15,8	–	7,95	9,95	4,61	7,55
Δ% от исх. ЛПНП		-21%	–	-60,5%	-50%		-62%
ЛПВП, ммоль/л	0,94	1,03	–	1,73	1,49	1,21	1,22
Триглицериды, ммоль/л	0,89	1,12	–	0,69	0,49	0,63	0,82
Креатинин, Мкмоль/л	44,4	42,3	56	–	53		78
АСТ, Е/л	24	24		–	25	23	24
АЛТ, Е/л	13	13		–	18	17	22
Лактатдегидрогеназа, Е/л	–	–		–	354	312	271
КФК, Е/л	102	106		–	118	111	115
Лечение							
Розувастатин, мг/сут	20	20	20–40	40	40	40	40
Эзетимиб, мг/сут	–	–	10	10	10	10	10
Эволокумаб, мг/мес, подкожно				420	420	420	420

Регрессия ксантоматоза в области правого локтевого сустава у больного В.И. (апрель 2016 г.): а – исходно (январь 2013 г.); б – на лечении (май 2016 г.). Адаптировано с изменениями [16]
Xanthoma of the right elbow regression in patient V.I. (April 2016): a – baseline (January 2013); b – treatment (May 2016). Adapted as amended [16].



мальный подъем АД до 130 мм рт. ст. в 09:51 при ЧСС 58 уд/мин.

Дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных сосудов (26.09.2019): стеноз ОСА (ОСА слева 35–40%, в устье ВСА пролонгированная полуконцентрическая атеросклеротическая бляшка 35–40%, в области бифуркации ОСА справа – бляшка 30%, в области бифуркации с переходом во ВСА – бляшка до 60% в проксимальном отделе).

Лечение в течение последних 6 лет. В 2013 г. больному даны рекомендации по соблюдению строгой гиполипидемической диеты, дозированным физическим нагрузкам, назначена агрессивная липидснижающая по жизненным показаниям терапия. При лечении

больного В.И. была использована стандартная для таких случаев терапевтическая тактика – гиполипидемическая терапия возрастающими дозами розувастатина (20–40 мг/сут). К маю 2013 г. на дозировке розувастатина 20 мг/сут удалось снизить уровень общего ХС с 20 до 13,7 ммоль/л, ХС-ЛПНП – с 14 до 12,34 ммоль/л. Активность ферментов печени и КФК на фоне монотерапии розувастатином – в пределах нормы. В мае 2013 г. на втором консилиуме пациенту к лечению решено добавить эзетимиб 10 мг/сут. Вместе с тем фактически пациент начал принимать комбинированную терапию (розувастатин 40 мг/сут + эзетимиб) с осени 2015 г. В марте 2016 г. к комбинированной терапии розувастатином (40 мг/сут) и эзетимибом (10 мг/сут) добавлена терапия эволокумабом (420 мг/мес), которая продолжается по настоящее время (см. таблицу). В выписке из истории болезни НИКИ педиатрии (2019 г.) по липидснижающей терапии был назначен эналаприл 2,5 мг 2 раза в день утром и вечером длительно, под контролем АД. На фоне тройной комбинированной терапии достигнуто снижение уровня общего ХС до 11,4 ммоль/л, ХС-ЛПНП – до 7,5 ммоль/л. Снижение уровня ХС-ЛПНП от исходного уровня составило в 2019 г. 62% (см. таблицу). Однако в 2017 г., 2018 г. были перерывы (максимально 3–4 мес) в лечении эволокумабом по немедицинским причинам. В 2020 г. пациент продолжает комбинированное лечение 3 группами гиполипидемических препаратов, это лечение как по лабораторным показателям (АСТ, АЛТ, КФК, глюкоза, креатинин), так и субъективно переносится хорошо.

Дискуссия

ГомоСГХС является прогностически наиболее злокачественной формой наследственной дислипидемии (очень высокого уровня ХС и высочайшего риска сердечно-сосуди-

дистых осложнений) [10–14]. Исторически СГХС описана как аутосомно-доминантное жизнеугрожающее заболевание, в основе которого лежит мутация гена ЛПНП-рецептора, ведущая к гипокатаболизму ЛПНП и развитию преждевременного атеросклероза [9]. Первоначально считалось, что частота этого заболевания 1:1 000 000 в большинстве популяций, однако последние данные говорят о том, что это тяжелое заболевание встречается намного чаще (1:160 000) [15]. В патогенезе развития осложнений при ГомоСГХС играет роль не только сниженный катаболизм ЛПНП, а также и гиперсекреция апополипротеина В-100, гипокатаболизм ремнанных частиц, а также образование дисфункциональных ЛПВП [10, 11]. Прогноз у этой тяжелой категории больных определяется своевременной диагностикой и, соответственно, интенсивной липидснижающей терапией с раннего детского возраста. Среди специалистов считается общепризнанным, что основной риск ранней смерти у этих пациентов связан не с коронарным атеросклерозом, а с быстрым прогрессированием аортального стеноза и надклапанного поражения аорты [11]. Диагноз «гомозиготная форма ГХС» можно поставить достаточно легко с учетом очень высокого уровня ХС-ЛПНП (больше 10–13 ммоль/л) и ярких патогномоничных клинических признаков (массивный эруптивный ксантомадоз) [12]. Кроме того, как правило, у таких пациентов родители уже имеют клинические и лабораторные признаки гетерозиготной ГХС.

Согласно международным критериям [11–13], диагноз «гомозиготная форма ГХС» пациенту В.И. мог быть поставлен без ДНК-диагностики, в соответствии с наличием массивного кожного ксантомадоза в возрасте до 10 лет и очень высокого уровня ХС-ЛПНП до лечения (19,9 ммоль/л). При обследовании в январе 2013 г., помимо этих данных, обнаружено наличие атеросклероза в аорте, аортальном клапане и в сонных артериях, что подтверждает диагноз тяжелой ГХС у этого больного.

Истинная (классическая) ГомоСГХС бывает при наличии одной и той же мутации в двух аллелях гена ЛПНП-рецептора, однако помимо классической ГомоСГХС в классификации этого заболевания описывают «двойную гетерозиготную» и «комбинированную гетерозиготную» формы соответственно [10–14]. В первом случае у пациента в двух генах (например, ЛПНП-рецептора и апополипротеина В-100), во втором – разные мутации в каждой аллели гена ЛПНП-рецептора. С учетом того, что у родной сестры пациента и его родного отца уровень ХС нормальный, сложно говорить о конкретной генетической природе ГомоСГХС у этого пациента.

Естественное течение атеросклероза у пациента В.И. протекало до начала лечения в январе 2013 г. К этому времени, помимо массивного кожного и сухожильного ксантомадоза, в сонных артериях сформировались стенозы с максимальным стенозированием до 50% и начал формироваться аортальный стеноз. У больного с типичной СГХС начальные проявления атеросклероза начинают формироваться еще в утробе матери [17]. Прогрессированию заболевания часто способствует повышение уровня липопротеида (а), уровень которого, к счастью, был нормальным у нашего пациента.

В научной литературе есть описание смерти мальчика с СГХС от инфаркта миокарда в 4 года по причине полной окклюзии коронарной артерии [18]. Во всех международных рекомендациях и консенсусах по СГХС указано о необходимости срочной интенсивной и пожизненной терапии, нацеленной на максимальное снижение уровня ХС-ЛПНП у таких больных [2, 4, 5, 7, 10, 12, 13]. В комбинированной терапии больных с ГомоСГХС применяют высокие дозы статинов, комбинацию – статины с ингибитором абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб), а ингибиторы PCSK9 (эволюкумаб) – в дополнение к терапии статины + эзетимиб. После постановки диагноза назначены начальные дозы розувастатина с рекомендациями к повышению дозы статина до максимальной (40 мг/сут) и переходом на комбинированную липидснижающую терапию (эзетимиб 10 мг/сут и ингибитор PCSK9 эволюкумаб 420 мг/мес). К концу мая 2016 г. максимальная липидснижающая терапия позволила создать и поддерживать уровень ХС-ЛПНП на 58% ниже исходных значений. Присоединение к терапии эволюкумаба имело целью максимально усилить катаболизм ХС-ЛПНП, полученный на фоне комбинации розувастатина 40 мг/сут и эзетимиба 10 мг/сут (-61%), однако существенного эффекта в дальнейшем снижении ХС-ЛПНП получено не было.

Врачами и исследователями из ЮАР в рамках исследования TESLA проведен анализ гипополипидемического ответа на эволюкумаб в зависимости от типа мутаций. У 20 больных с ГомоСГХС, которые имели рецептор-дефективные мутации в обоих аллелях (т.е. имевшие резидуальную активность ЛПНП-рецепторов), дальнейшее снижение уровня ХС-ЛПНП было достоверным и составило 29,6%. У одного пациента с аутосомно-рецессивной ГомоСГХС и второго больного с рецептор-негативной мутацией в обоих аллелях ЛПНП-рецептора ответа на терапию эволюкумабом получено не было, более того, уровень ХС-ЛПНП слегка повысился на 3–10% [17]. Таким образом, принимая решение о назначении ингибиторов PCSK9 больным с ГомоСГХС, важно учитывать характер мутации ЛПНП-рецептора.

Тактически добавление ингибитора PCSK9 эволюкумаба в марте 2016 г. привело к усилению и ускорению регрессии ксантомадоза, хотя и не сопровождалось дальнейшим снижением уровня ХС-ЛПНП. Своевременная диагностика таких редких случаев моногенных дислипидемий, как ГомоСГХС, и адекватное лечение этого тяжелого заболевания позволят в значительной мере улучшить качество жизни и прогноз у этих больных. Данные обследования в НИКИ педиатрии в 2019 г. показали, что длительная комбинированная терапия гипополипидемическими препаратами позволяет поддерживать уровень ХС-ЛПНП на уровне -50–60% от исходных значений. Это позволило добиться полной регрессии ксантомадоза и (по совокупности клинических и инструментальных данных, см. таблицу и рисунок) замедлить течение коронарного и экстракоронарного атеросклероза. Со слов пациента, в 2020 г. его физическая активность включает игру в футбол 3–4 раза в неделю в умеренном темпе продолжительностью до 1 ч. На сегодняшний день пациент В.И. получает максимальную гипополипидемическую терапию из возможной в России (за

исключением процедур ЛПНП-афереза). Лечебная стратегия у больных с ГомоСГХС основана на пожизненном максимальном снижении уровня ХС-ЛПНП ($\geq 50\%$ от исходного уровня) и включает комбинированную терапию статинами, эзетимибом, ионнообменными смолами и препаратами новых классов (ломитапид, мипомерсен, ингибиторы PCSK9), а также применение ЛПНП-афереза [12–14]. За рубежом есть длительный опыт лечения таких пациентов препаратом ломитапид (регистр LOWER) [10]. В этом году появилась обновленная информация по длительному опыту (2 года) лечения больных с ГомоСГХС препаратом мипомерсен [19] и длительным ЛПНП-аферезом [20]. В исследование TAUSSIG (проводилось в 35 исследовательских центрах в 17 странах) были включены пациенты с ГомоСГХС старше 12 лет на стабильной липидснижающей терапии за последние 4 нед [21]. Все пациенты получали эволокумаб 420 мг ежемесячно с процедурой ЛПНП-афереза или без, которые проводились 1 раз в 2 нед. Первичная конечная точка исследования TAUSSIG – переносимость лечения эволокумабом (побочные эффекты), вторичная точка – снижение липидов в основной и контрольной группах. По результатам этой работы 106 пациентов включены в конечный анализ, средний период наблюдения составил 1,7 года. Через 12 нед от начала исследования средний уровень ХС-ЛПНП снизился на 20,6%, такой же

эффект от применения эволокумаба сохранился к 48 нед. Снижение уровня липопротеида (а), важного дополнительного фактора риска для больных с наследственной дислипидемией, к 12 нед составил -7,7%, к 48 нед эффект несколько усилился (-11,9%). В группе лечения эволокумабом отмечено достоверное повышение уровня хорошего ХС – ХС-ЛПВП на 7,6%. Эволокумаб – единственный ингибитор PCSK9, который имеет зарегистрированное показание «Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия». Эволокумаб показан взрослым и подросткам старше 12 лет в комбинации с другой гиполипидемической терапией. Основанием для регистрации показания стали результаты исследования TAUSSIG [17]. Способ применения и дозы при ГомоСГХС: если в комбинации с аферезом, то 420 мг (3 шприца) каждые 2 нед; если без афереза, то стартовая доза 420 мг (3 шприца) 1 раз в месяц, затем через 3 мес при недостижении значимого ответа – частота может быть увеличена до 420 мг каждые 2 нед. Результаты этого важного исследования послужат основанием для широкого применения интенсивной терапии не только у тяжелых больных с гомо- и гетерозиготными формами СГХС, но и у больных высокого сердечно-сосудистого риска.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low density lipoprotein cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic and clinical studies. A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 1–14.
2. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020. PII: ehz962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz962
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019; 290: 140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014
4. Grundy SM, Stone NJ, Bailey C et al. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 139 (25): e1082–e1143.
5. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
6. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–81.
7. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–90.
8. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomized trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–405.
9. Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia: identification of a defect in the regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity associated with overproduction of cholesterol. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973; 70: 2804–8.
10. Rader D, Cohen J, Hobbs H. Monogenic hypercholesterolemia: new insights in pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 2003; 112 (11): 1795–1803.
11. Santos RD, Gidding SS, Hegele RA et al. International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. Defining Severe Familial Hypercholesterolemia and the Implications for Clinical Management: A Consensus Statement From the International Atherosclerosis Society Severe Familial Hypercholesterolemia Panel. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4 (10): 850–61. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30041-9
12. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HM et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2014; 35 (32): 2146–57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu27
13. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J* 2015; 21; 36 (36): 2425–37. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv157
14. Зафирски В.К., Космачева Е.Д., Захарова И.Н. и др. Гомозиготная семейная гиперхолестеринемия. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии. *Медицинский совет*. 2018; 17: 253–9. [Zafiraki V.K., Kosmacheva E.D., Zakharova I.N. et al. Homozygous familial hypercholesterolemia: modern aspects of pathogenesis, diagnostics and treatment. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018; (17): 253–60 (in Russian).]
15. Сусеков А.В., Лугинова З.Г., Мешков А.Н. и др. Консилиум у 9-летнего мальчика с уровнем холестерина 20 ммоль/л: от по-

- становки диагноза к эффективному лечению. *Медицинский Совет*. 2014; 12: 106–10.
[Susekov A.V., Luginova Z.G., Meshkov A.N. et al. *Konsilium u 9-letnego mal'chika s urovnem kholesterina 20 mmol/l: ot postanovki diagnoza k effektivnomu lecheniiu. Meditsinskii Sovet*. 2014; 12: 106–10 (in Russian).]
16. Сусеков А.В., Яфарова А.А., Щербак М.Ю., Мешков А.Н. Регрессия ксантоматоза у 12-летнего пациента с гомозиготной формой семейной гиперхолестеринемии: клинический случай. *Consillum Medicum. Педиатрия (прил)*. 2016; 3: 103–18.
[Susekov A.V., Jafarova A.A., Shcherbakova M.Yu., Meshkov A.N. *Regresssiia ksantomatoza u 12-letnego patsienta s gomozigotnoi formoi semeinoi giperkholesterinemii: klinicheskii sluchai. Consillum Medicum. Peditriia (pril)*. 2016; 3: 103–18 (in Russian).]
 17. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ et al. TESLA Investigators Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385 (9965): 341–50. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61374-X
 18. Blom DJ, Fayad ZA, Kastelein JJ et al. LOWER investigators. LOWER, a registry of lomitapide-treated patients with homozygous familial hypercholesterolemia: Rationale and design. *J Clin Lipidol* 2016; 10 (2): 273–82. DOI: 10.1016/j.jacl.2015.11.011
 19. Santos RD, Duell PB, East C et al. Long-term efficacy and safety of mipomersen in patients with familial hypercholesterolaemia: 2-year interim results of an open-label extension. *Eur Heart J* 2015; 36 (9): 566–75. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv549
 20. Stefanutti C, Thomson GR. Lipoprotein Apheresis in the Management of Familial Hypercholesterolaemia: Historical Perspective and Recent Advances. *Curr Atheroscler Rep* 2015; 17: 465. DOI 10.1007/s11883-014-0465-6
 21. Raal FJ, Hoving GK, Blom D et al. Long-term Treatment With Evolocumab Added to Conventional Drug Therapy, With or Without Apheresis, in Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: An Interim Subset Analysis of the Open-Label TAUSSIG Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5 (4): 280–90.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сусеков Андрей Владимирович – д-р мед. наук., проф. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: asus99@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3158-286X>

Andrey V. Susekov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: asus99@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3158-286X>

Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук., проф. ФГБУ «НМИЦ кардиологии»; проф. каф. кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: tvbdoc@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>

Tatyana V. Valakhonova – D. Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Cardiology; Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: tvbdoc@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7273-6979>

Соловьев Владислав Михайлович – детский врач-кардиолог, зав. отд-нием клин. и интервенционной аритмологии ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: vmsolovyev@pedklin.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4608-0168>

Vladislav M. Soloviev – pediatric cardiologist, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: vmsolovyev@pedklin.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4608-0168>

Исаева Юлия Сергеевна – детский врач-кардиолог детского кардиологического отд-ния ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: isaeva@pedklin.ru

Yuliia S. Isaeva – pediatric cardiologist, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: isaeva@pedklin.ru

Миклашевич Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. детским кардиологическим отд-нием ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: imiklashevich@pedklin.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8635-6216>

Irina M. Miklashevich – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: imiklashevich@pedklin.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8635-6216>

Леонтьева Ирина Викторовна – д-р мед. наук, проф., глав. науч. сотр. отд. детская кардиология и аритмология ОСП «НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-6859>

Irina V. Leontieva – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5273-6859>

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 06.07.2020

Поражение сердца при саркоидозе

О.Ю. Карпова, Л.И. Дворецкий

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

Аннотация

Клиническое наблюдение больной легочным саркоидозом с признаками поражения сердца при регрессии легочного процесса. Обсуждаются возможные причины кардиальной симптоматики (активность гранулематозного воспаления, миокардиальный фиброз). Приводятся данные о частоте, клинических проявлениях и диагностике поражения сердца при саркоидозе. Подчеркивается необходимость тщательного поиска признаков поражения сердца с целью раннего выявления и адекватной терапии.

Ключевые слова: саркоидоз, саркоидоз сердца, диагностика саркоидоза сердца.

Для цитирования: Карпова О.Ю., Дворецкий Л.И. Поражение сердца при саркоидозе. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1:42–48. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00007

Cardiac sarcoidosis manifestations

Olga Yu. Karpova, Leonid I. Dvoretzky

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

Abstract

Patient with pulmonary sarcoidosis and signs of cardiac involvement under the lung symptoms improvement: case report. The possible cause of cardiac symptoms (granulomatous inflammatory response, myocardial fibrosis) is discussed. The data on morbidity, clinical manifestations and cardiac lesion diagnosis in patients with sarcoidosis is reported. The need for the heart lesion signs thorough search for the purpose of early diagnosis and adequate therapy is emphasized.

Key words: sarcoidosis, cardiac sarcoidosis, cardiac sarcoidosis diagnosis.

For citation: Karpova O.Y., Dvoretzky L.I. Cardiac sarcoidosis manifestations. Clinical review for general practice. 2020; 1: 42–48. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00007

С аркоидоз – системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием в различных органах эпителиоидноклеточных неказеозных гранул. Распространенность саркоидоза значительно варьирует и определяется этнической группой и регионом проживания. В России данный показатель колеблется от 8,7 до 83,0 на 100 тыс. населения. Отмечается тенденция к росту заболеваемости и распространенности саркоидоза. Заболевание встречается несколько чаще у женщин, чем у мужчин. Средний возраст в момент установления диагноза составляет 30–50 лет [1]. В качестве триггеров заболевания обсуждаются инфекционные агенты и факторы окружающей среды в сочетании с генетической предрасположенностью организма.

Клинические проявления саркоидоза неспецифичны. Для установления диагноза требуется обнаружение гранул без некроза при гистологическом исследовании тканей. Гранулемы при саркоидозе не имеют специфических гистологических признаков, поэтому необходима дифференциальная диагностика и исключение других причин гранулематозного воспаления (туберкулез и другие инфекции, опухолевый процесс, применение лекарственных препаратов).

В патологический процесс при саркоидозе могут вовлекаться любые органы и системы, но в большинстве случаев (до 97%) поражаются внутригрудные лимфатические узлы и легкие [2]. Поражение сердца наблюдается у 20–27% пациентов с системным саркоидозом в США [3] и достигает 58% в Японии [4]. В подавляющем большинстве случаев при саркоидозе сердца в патологический процесс вовлекается миокард, значительно реже перикард. Имеются многочисленные сведения о поражении клапанов с развитием их недостаточности. Морфологические изменения наиболее часто локализуются в межжелудочковой перегородке и в пучке Гиса. Саркоидоз сердца не имеет специфических симптомов, часто протекает бессимптомно. Его проявления определяются количеством и локализацией гранул и ремоделированием миокарда. Среди клинических проявлений преобладают нарушения ритма и проводимости (желудочковая экстрасистолия и желудочковая тахикардия, атриовентрикулярная блокада), сердечная недостаточность. Они являются самыми частыми причинами госпитализации при саркоидозе [5]. Встречается инфарктоподобное течение саркоидоза сердца. Гранулематозное поражение сердца может дебютировать внезапной смертью.

Поиск признаков вовлечения сердца в патологический процесс необходим для принятия решения по лечению для адекватной терапии и профилактики сердечно-сосудистых осложнений. Скрининговым методом, который помогает заподозрить поражение сердца, остается электрокардиография (ЭКГ), несмотря на низкую чувствительность. На электрокардиограмме можно обнаружить нарушения ритма и проводимости, патологический зубец Q, нарушения реполяризации в виде депрессии сегмента ST и инверсии зубца T.

При ультразвуковом исследовании сердца типичным для саркоидоза признаком считают истончение базального отдела межжелудочковой перегородки, обнаруживаемого у 20–48% пациентов с саркоидозом миокарда [6], и множественные региональные нарушения сократимости миокарда, не соответствующие зоне кровоснабжения одной коронарной артерии. В редких случаях саркоидоз может имитировать гипертрофическую кардиомиопатию из-за утолщения стенки левого желудочка (ЛЖ) [7].

Оценить структурные и функциональные изменения сердца, уточнить активность гранулематозного воспаления помогают современные методы визуализации, магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -2-дезоксидезокси-D-фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). По-прежнему в диагностике саркоидоза используются скинтиграфия миокарда с цитратом галлия-67 (^{67}Ga), радиофармпрепаратом, тропным к очагам воспаления, и перфузионная скинтиграфия. Для установления диагноза саркоидоза сердца необходимо обнаружение эпителиоидных неказеозных гранул в ткани миокарда, однако эндомиокардиальная биопсия является инвазивным исследованием, небезопасна, и ее чувствительность невысока из-за хаотичного расположения гранул [8].

Эксперты Японского общества саркоидоза и других гранулематозных заболеваний полагают, что клинический диагноз саркоидоза сердца может быть установлен на основании обнаружения эпителиоидных гранул в других органах и наличия двух и более больших критериев вовлечения сердца или одного большого и двух и более малых критериев [9].

Большими критериями являются:

- атриовентрикулярная блокада высокой степени или фатальная желудочковая аритмия (устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков);
- истончение базальных отделов межжелудочковой перегородки или аномалии стенки желудочка (аневризма, локальное утолщение стенки желудочка);
- дисфункция ЛЖ (фракция выброса – менее 50%);
- аномально высокое накопление в миокарде ^{67}Ga или ^{18}F -ФДГ;
- замедленное контрастное усиление миокарда при МРТ сердца.

К малым критериям относятся:

- желудочковая аритмия (неустойчивая желудочковая тахикардия, политопная или частая желудочковая экстрасистолия), блокада ветвей пучка Гиса, изменение положения электрической оси сердца или патологические зубцы Q;

- нарушение перфузии на скинтиграммах миокарда;
- моноцитарная инфильтрация и умеренный или выраженный интерстициальный фиброз в биоптатах миокарда.

Приводим клиническое наблюдение саркоидоза с поражением сердца.

Большая Б., 37 лет, поступила в Госпиталь для ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения г. Москвы 14.01.2014 с жалобами на одышку при ходьбе по лестнице вверх на 2–3 пролета, редкие приступы неинтенсивной боли в области сердца неопределенного характера без связи с физической нагрузкой, перебои в работе сердца, головокружение и общую слабость.

По данным анамнеза, росла и развивалась без особенностей, вакцинация проводилась соответственно возрасту. Социально благополучна; никогда не курила, работала специалистом по закупкам в крупной компании, не замужем, детей нет. Ежегодно выезжала на отдых за пределы Московского региона, в частности, в 2009 г. на Алтай, в 2010 г. в Испанию, в 2011 г. в Тунис. Дед по материнской линии страдал раком желудка, сводный брат матери – раком легкого, его дочь наблюдается по поводу саркоидоза. В детстве перенесла пневмонию, ветряную оспу, коклюш, в 2010 г. – почечную колику. Страдает миомой матки, фиброзно-кистозной мастопатией, узловым зобом 2-й степени (эутиреоз), миопией. Аллергических реакций не наблюдалось. Менструальная функция не нарушена, беременностей не было.

Осенью 2011 г., в возрасте 34 лет, у пациентки при плановом флюорографическом исследовании обнаружены очаговые изменения в верхушках обоих легких. По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (05.12.2011), выявлено увеличение внутригрудных лимфатических узлов переднего средостения и бронхопюльмональных групп без нарушения проходимости крупных бронхов, разнокалиберные сливные очаги с грубыми уплотнениями легочной ткани преимущественно в верхних отделах легких на фоне диффузного усиления и деформации легочного рисунка. Отрицательный тест с алергеном рекомбинантным туберкулезным (Диаскинтест), отсутствие микобактерий туберкулеза при люминесцентной микроскопии и ДНК микобактерий в посевах бронхиального секрета позволили исключить туберкулезное поражение легких и лимфатических узлов. От торакоскопической биопсии легкого пациентка отказалась. 21.12.2011 ей была выполнена трансбронхиальная биопсия правого легкого. В биоптате обнаружена картина гранулематозного воспаления.

Спирометрия (13.12.2011): жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – 3,12 л (81% должной величины), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) – 3,52 л (92% должной величины), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁) – 2,97 л (89% должной величины), ОФV₁/ФЖЕЛ – 102%.

На ЭКГ (21.12.2011) зарегистрирована полная блокада правой и передней ветви левой ножки пучка Гиса, высказано предположение об очаговых изменениях в передней

стенке ЛЖ. При мониторингировании ЭКГ (10.02.2012) на фоне блокады правой ножки зафиксированы 9 одиночных желудочковых и 8 наджелудочковых экстрасистол.

Ультразвуковое исследование органов (08.12.2011): эхографические признаки желчнокаменной болезни, микролитов в почках, диффузных изменений щитовидной железы.

На основании проведенного обследования пациентке был установлен диагноз «саркоидоз внутригрудных лимфатических узлов, легких (инфильтративная форма), сердца, активная фаза».

От предложенного лечения преднизолоном пациентка отказалась, принимала альфа-Токоферола ацетат (витамин Е) 300 мг/сут на протяжении года. К концу 1-го года наблюдения, по данным КТ от 25.12.2012, отмечена положительная рентгенологическая динамика. Несмотря на уменьшение количества и размеров очагов в легочной ткани, с июля 2013 г. самочувствие пациентки постепенно ухудшалось. Сначала снизилась физическая активность («исчезло желание бегать»), затем присоединилась одышка. Осенью 2013 г., в период пребывания на Кипре (конец 2-го года наблюдения), произошло значительное снижение толерантности к физическим нагрузкам. Увеличение темпа ходьбы по ровной местности или ходьба в гору вызывали чувство сдавления в грудной клетке, одышку, ощущение потери сознания, которые исчезали через 5–10 мин отдыха. Прием нитроглицерина вызвал интенсивную головную боль и головокружение.

В декабре 2013 г. при проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) обнаружено истончение (до 6 мм) и дискинезия базального сегмента межжелудочковой перегородки, дилатация полости (конечный диастолический размер 61 мм) и снижение фракции выброса ЛЖ (52%), диастолическая дисфункция 1-го типа. По данным суточного ЭКГ-мониторирования, помимо полной блокады правой ножки пучка Гиса, зарегистрированы переходящая атрио-вентрикулярная блокада 2-й степени Мобиц II, 4 эпизода неустойчивой желудочковой и 2 эпизода наджелудочковой тахикардии, большое количество политопных и полиморфных желудочковых экстрасистол (1820 за 24 ч).

Состояние при поступлении в ГВВ №3 (14.01.2014) удовлетворительное. Сознание ясное. Кожа бледно-розовая. На передней поверхности правой голени в зоне посткоагуляционного рубца округлое, выступающее над кожей, плотное, безболезненное образование диаметром 4 мм, ярко-розового цвета, окруженное венчиком гиперпигментации (образование впервые появилось в 2012 г., дважды проводилась электрокоагуляция без гистологического исследования). Отеков нет. Доступные пальпации периферические лимфатические узлы не увеличены. Перкуторный звук над легкими ясный легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные ритмичные, ослабление 1 тона на верхушке сердца. Частота сердечных сокращений – 76 в минуту. Артериальное давление – 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени и селезенки, по данным перкуссии, не увеличены. Поколачивание по пояснице безболезненно с обеих сторон. Физиологиче-

Рис. 1. Электрокардиограмма больной Б. (04.04.2014).
Fig. 1. Electrocardiogram, female patient B. (04.04.2014).

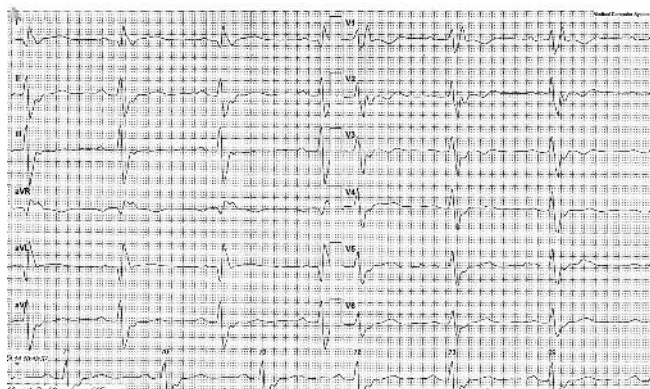
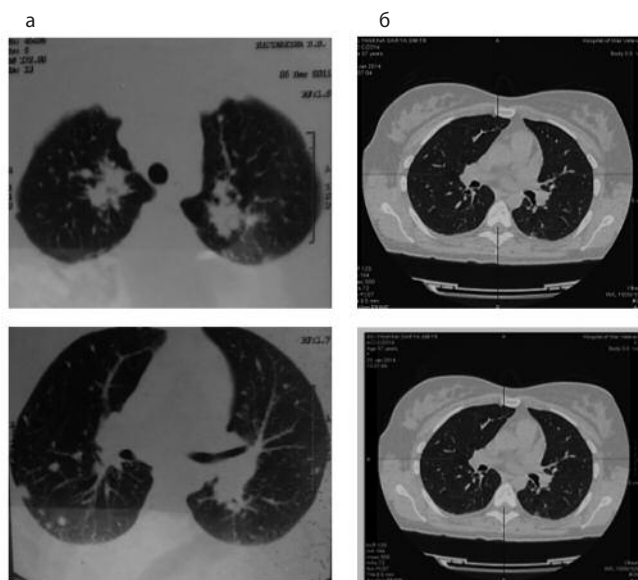


Рис. 2. КТ органов грудной клетки больной Б.: а – 2011 г.; б – 2014 г.
Fig. 2. Chest CT scan, female patient B.: a – 2011 г.; b – 2014 г.



ские отправления не нарушены. Неврологический статус без особенностей.

При поступлении в клиническом анализе крови обращало внимание увеличение скорости оседания эритроцитов до 25 мм/ч, в биохимическом анализе крови наблюдалось повышение уровня холестерина (6,2 ммоль/л). С-реактивный белок и ревматоидный фактор – отрицательные. В общем анализе мочи – без отклонений от нормы. Антитела к вирусу иммунодефицита человека, вирусам гепатита В и С, бледной трепонеме не обнаружены.

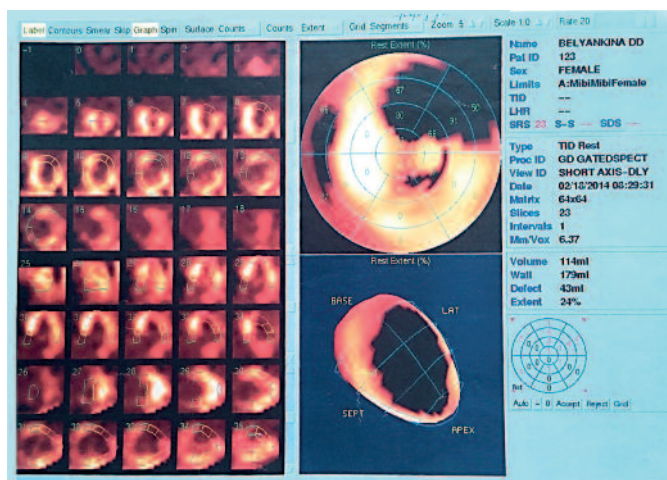
На ЭКГ от 04.04.2014 регистрировалась полная блокада правой ножки и передней ветви левой ножки пучка Гиса (рис. 1).

По данным ЭКГ-мониторирования, количество желудочковых экстрасистол увеличилось более чем в 3 раза (4008 за 24 ч), регистрировались бигеминия и пробежки желудочковой тахикардии.

При ЭхоКГ выявлено расширение полости левого предсердия (43 мм), ЛЖ (конечный диастолический размер 62 мм), правого предсердия (42×53 мм), неравномерная

Рис. 3. Радионуклидная перфузионная (^{99m}Tc -Технетрил) скintiграфия миокарда в покое больной Б.

Fig. 3. Myocardial perfusion scintigraphy (^{99m}Tc -Technetrit) at rest, female patient B.



толщина миокарда ЛЖ с участками утолщения от 13 до 23 мм и истончения до 6 мм в базальной части межжелудочковой перегородки, неоднородная структура миокарда обоих желудочков, снижение глобальной сократительной функции миокарда (фракция выброса ЛЖ – 42%) с региональными нарушениями сократительной способности, аневризма ЛЖ, относительную недостаточность митрального и трикуспидального клапанов.

По данным мультиспиральной КТ (29.01.2014), кальциноз коронарных артерий отсутствует, гемодинамически значимых стенозов венечных артерий нет.

Результаты мультиспиральной КТ органов грудной клетки от 23.01.2014 свидетельствовали о практически полной регрессии лимфаденопатии, исчезновении активных очаговых и инфильтративных изменений в обоих легких, формировании грубого локального пневмофиброза в верхней доле правого легкого, утолщении плевры (рис. 2).

Функциональное исследование легких (13.02.2014) показало, что вентиляционная и диффузионная способность легких пациентки в норме. При сравнении показателей спирометрии с исследованием в 2011 г. наблюдается тенденция к увеличению ЖЕЛ (3,86 л, 100% должной величины), ФЖЕЛ (3,21 л, 98% должной величины), ОФV₁ (3,87 л, 102% должной величины).

Пациентка проконсультирована окулистом: имеет место миопия средней степени, ангиосклероз сетчатки обоих глаз. Признаков, характерных для поражения глаз при саркоидозе (увеит, склерит), не выявлено.

На основании динамики клинических проявлений (снижение толерантности к физическим нагрузкам, усугубление нарушений проводимости сердца, появления желудочковой аритмии) высказано предположение об активности гранулематозного воспаления в миокарде. Была начата системная терапия глюкокортикоидами (преднизолон 30 мг/сут с последующей заменой на метилпреднизолон в суточной дозе 24 мг). Также проводилось лечение амиодароном, β -адреноблокатором (метопролол), ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (рамприл),

антагонистом альдостерона (спиронолактон), триметазином.

При контрольном ЭКГ-мониторировании отмечено уменьшение количества желудочковых экстрасистол на 90%. Существенных изменений ЭхоКГ-показателей не наблюдалось: размеры полостей левого предсердия и ЛЖ не изменились и превышали норму, незначительно увеличилась фракция выброса ЛЖ, с 42 до 51%, что, вероятно, обусловлено значительным урежением желудочковой экстрасистолии.

Дальнейшее обследование и лечение пациентки продолжено в амбулаторных условиях.

Радионуклидная перфузионная скintiграфия миокарда с ^{99m}Tc -Технетрил (в покое) 18.02.2014 позволила выявить выраженное локальное снижение перфузии в области передней и переднебоковой стенок ЛЖ с распространением на верхушку, в области базальных и частично средних сегментов межжелудочковой перегородки, умеренное диффузное снижение перфузии в области задней и заднебоковой стенок ЛЖ (рис. 3). Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена (34%).

При МРТ сердца (03.03.2014) определялась дилатация ЛЖ (индексированный объем – 122 мл/м² при норме до 81 мл/м²). Индекс массы миокарда составил 74 г/м² при норме до 81 г/м². Отмечалось истончение миокарда в базальных отделах межжелудочковой перегородки и передней стенки в апикальных отделах с выраженным дискинезом указанных сегментов и формированием аневризмы переднебоковой локализации. Систолическая функция ЛЖ снижена, фракция выброса – 35%. После внутривенного введения контрастного препарата в отсроченную фазу определялось его субэндокардиальное накопление в базальных отделах межжелудочковой перегородки, трансмуральное накопление в средних отделах переднебоковой стенки и апикальных отделах передней стенки, а также контрастирование основания верхней папиллярной мышцы. Аномальных потоков в полостях сердца не выявлено. Грудная аорта нормального диаметра, с ровными контурами. Легочная артерия и ее ветви не расширены. Увеличенных лимфатических узлов не обнаружено.

Радиоизотопное исследование всего тела с ^{67}Ga -цитратом (05.03.2014) показало физиологическое распределение радиофармпрепарата. Данных, подтверждающих наличие патологического процесса, получено не было.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (31.03.2014): базовый ритм синусовый. Частота сердечных сокращений минимальная – 51 в минуту, максимальная – 116 в минуту, средняя – 70 в минуту. На фоне полной блокады правой ножки пучка Гиса зарегистрированы 89 полиморфных желудочковых экстрасистол (5 куплет, эпизоды бигеминии), 36 наджелудочковых экстрасистол.

ЭхоКГ (23.04.2014). Левое предсердие не увеличено (40 мм). Дилатация полости ЛЖ (конечный диастолический размер – 59 мм). Неравномерная толщина миокарда ЛЖ (мембранозная часть межжелудочковой перегородки – 6 мм, средний сегмент – 14 мм, апикальный – 12 мм, толщина задней стенки – от 8 до 10 мм). Аневризма ЛЖ. Снижение глобальной сократимости ЛЖ (фракция выброса – 53%).

Последний визит пациентки в мае 2014 г. Переносимость физической нагрузки улучшилась, проявления сердечной недостаточности соответствуют II функциональному классу. Периодически отмечается кардиалгия, ощущения сердцебиения нет. Состояние удовлетворительное. Пульс ритмичный – 75 в минуту. Артериальное давление – 117/70 мм рт. ст. Цианоза нет. Цвет образования на голени остается ярко-розовым. Отеков нет. В легких везикулярное дыхание. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. С июня 2014 г. связь с пациенткой утрачена.

Обсуждение клинического случая

Заболевание у 34-летней женщины европеоидной расы с отягощенной наследственностью по саркоидозу выявлено случайно, при плановом рентгенологическом обследовании органов грудной клетки. Имели место внутригрудная лимфаденопатия и диссеминация в легких, самая частая локализация гранулематозного процесса. Другие причины гранулематозного воспаления (туберкулез, грибковая инфекция, опухолевые заболевания) были исключены. Двухпучковая блокада сердца регистрировалась на ЭКГ уже в момент выявления очагово-инфильтративных изменений в легких и лимфаденопатии, что указывало на возможность гранулематозного процесса в миокарде, но отчетливые клинические симптомы поражения сердца появились гораздо позже.

При первичном обследовании пациентки установить диагноз саркоидоза сердца с учетом критериев, предложенных японскими экспертами [9], не представлялось возможным. Гранулематозное воспаление было выявлено при гистологическом исследовании биоптата легочной ткани, но нарушение проводимости не удовлетворяло большим критериям. Возможная причина – неполное обследование пациентки. Не был использован ни один из методов визуализации, в том числе ЭхоКГ. В 2014 г. саркоидоз сердца не вызывал сомнений. К моменту поступления в ГВВ №3 обнаружено, по крайней мере, два больших критерия (желудочковая аритмия и атриовентрикулярная блокада 2-й степени Мобиц II, а также истончение базального отдела межжелудочковой перегородки).

Отказ пациентки от иммуносупрессивной терапии невольно позволил проанализировать естественное течение саркоидоза с поражением внутригрудных лимфатических узлов, легких и сердца. Признаки сердечной недостаточности (одышка и быстрая утомляемость при нагрузке) появились через 1,5 года от момента установления диагноза. На протяжении последующих 6 мес толерантность к физической нагрузке постепенно снижалась, присоединились болевые ощущения в грудной клетке и симптомы аритмии. Суточное ЭКГ-мониторирование обнаружило частую политопную желудочковую экстрасистолию и неустойчивую желудочковую тахикардию. Блокада ветвей пучка Гиса сохранялась, появились эпизоды атриовентрикулярной блокады 2-й степени Мобиц II. Ухудшение самочувствия пациентки и нарастание симптомов сердечной дис-

функции, вероятно, спровоцированы авиаперелетом и сменой климатических условий. При ЭхоКГ-исследовании обнаружены характерные для саркоидоза признаки: неравномерная толщина миокарда ЛЖ с участками утолщения от 13 до 23 мм, истончение базального отдела межжелудочковой перегородки, неоднородность структуры миокарда, асинхронность сокращения отдельных участков ЛЖ. Фракция выброса ЛЖ постепенно снижалась с 52 до 32% и наблюдалось последовательное расширение всех полостей сердца (при первом ультразвуковом исследовании сердца определялось лишь увеличение размера ЛЖ). Существенной динамики показателей на фоне лечения за время наблюдения не отмечено.

Зависимость одышки и болезненных проявлений в грудной клетке от физической нагрузки, повышение сывороточного холестерина, формирование аневризмы ЛЖ, данные МРТ (отсроченное накопление контрастного препарата в субэндокардиальных отделах межжелудочковой перегородки и трансмуральное накопление в переднелатеральной стенке ЛЖ, характерное для ишемического повреждения миокарда) не позволяли исключить поражение коронарных артерий, которые могут вовлекаться в воспалительный процесс при саркоидозе [10]. Выполненная дважды мультиспиральная КТ коронарных артерий не обнаружила ни кальциноза, ни гемодинамически значимых стенозов венечных артерий. Тем не менее полностью исключить постишемический генез фиброзных изменений в миокарде не представляется возможным.

Одной из проблем в диагностике и ведении больных саркоидозом является оценка активности длительно существующего гранулематозного процесса. Степень повреждения органов определяется как гранулематозным воспалением, так и фиброзными изменениями в тканях, поэтому определение активности – важное направление в обследовании пациента. У одного и того же пациента выраженность активного воспаления в разных органах может различаться. Сохраняющийся активный процесс требует применения противовоспалительных средств, среди которых препаратами 1-й линии являются глюкокортикоиды.

На активность саркоидоза могут указывать клинические проявления. Узловатая эритема является признаком острого течения заболевания, феномен оживших рубцов отражает нарастание активности патологического процесса. Об активном гранулематозе могут свидетельствовать и биохимические показатели: уровень кальция крови и мочи, ангиотензинпревращающего фермента, растворимого рецептора интерлейкина-2 в сыворотке крови [11, 12], а также количество лимфоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Однако чувствительность этих тестов недостаточна и составляет в среднем 50% [13].

Оценить динамику активности помогают современные методы визуализации, МРТ и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. При МРТ очаги накопления контрастного препарата в отсроченную фазу указывают на фиброзную ткань в миокарде, что не исключает активно текущее воспаление. Очаговое или диффузное поглощение ^{18}F -ФДГ обнаруживает очаги активного воспаления. Комбинированное использование

Динамика нарушений ритма у больной Б. на фоне лечения
Dynamics of cardiac arrhythmia in female patient B. during treatment

	2012 г.	Ноябрь 2013 г.	Январь 2014 г.	Февраль 2014 г.	Март 2014 г.	Апрель 2014 г.
Желудочковые экстрасистолы	9	1820	4008	116	402	489
Желудочковая тахикардия		4 эпизода	2 эпизода	1 эпизод		
Суправентрикулярные экстрасистолы	8	477	99		29	36
Суправентрикулярная тахикардия		2 эпизода				
Кордарон 600 мг → 400 мг → 200 мг Метипред 6 т. → 5 т. → 4 т.						

этих методов улучшает точность распознавания характера процесса в миокарде и позволяет визуализировать очаги и воспаления, и фиброза. К сожалению, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ пока еще мало доступна, требует адекватной подготовки пациента, а физиологическое использование глюкозы миоцитом усложняет интерпретацию изображения.

В приведенном наблюдении данные КТ легких в динамике свидетельствовали о нормализации размеров внутригрудных лимфатических узлов и формировании локального пневмофиброза у пациентки. В клинических же проявлениях на первое место выступали симптомы поражения сердца. Чем же они были обусловлены, активным гранулематозным воспалением или ремоделированием сердца вследствие развития соединительной ткани в миокарде и формирования аневризмы ЛЖ? От ответа на этот вопрос зависел выбор препаратов для лечения, в частности необходимость применения иммунодепрессантов.

Усугубление сердечной недостаточности и нарушений проводимости, появление желудочковой аритмии, яркорозовое образование в области посткоагуляционного рубца, повышение скорости оседания эритроцитов указывали на активность саркоидоза. Вместе с тем отсутствие накопления радиофармпрепарата, тропного к воспалению (^{67}Ga), в организме и в сердце, в частности, исключало активное воспаление, а очаговое накопление контрастного препарата в отсроченную фазу при МРТ свидетельствовало о развитии фиброзных изменений в миокарде.

Несмотря на результаты инструментальных методов исследования, свидетельствующих об отсутствии активного гранулематозного миокардита, принято решение о начале системной терапии преднизолоном в суточной дозе 30 мг, в последующем он был заменен на метилпреднизолон в адекватной дозе. Комплексное лечение желудочковой

аритмии и сердечной недостаточности на фоне противовоспалительной терапии позволило улучшить прогноз пациентки в отношении внезапной смерти. На протяжении 3 мес наблюдения у пациентки не зарегистрировано желудочковой тахикардии и нарушений атриовентрикулярной проводимости (см. таблицу). Положительная динамика под влиянием лечения, включая глюкокортикоиды, косвенно свидетельствует, что процесс в миокарде до начала лечения преднизолоном находился в активной фазе.

Таким образом, в представленном клиническом наблюдении пациентки с саркоидозом легких, внутригрудных лимфатических узлов и сердца можно выделить следующие особенности заболевания:

- хроническое прогрессирующее течение воспалительного процесса в сердце сочеталось с регрессом очаговых и инфильтративных изменений в легких;
- активное воспаление завершилось образованием грубого фиброза как в легочной ткани, так и в миокарде;
- неблагоприятный исход болезни – формирование аневризмы ЛЖ и развитие сердечной недостаточности;
- нетипичное, субэндокардиальное и трансмуральное расположение очагов поражения в миокарде.

В заключение следует отметить, что обследование пациента с саркоидозом, диагностированным впервые, должно быть всесторонним и направлено на распознавание воспалительного процесса различной локализации, в том числе поражения сердца. При наличии косвенных признаков поражения того или иного органа необходимо использовать все имеющиеся в распоряжении врача диагностические методы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Vizel AA, Vizel IYu, Amirov NB. Epidemiology of sarcoidosis in the Russian Federation. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine* 2017; 10 (5): 66–73. DOI: 10.20969/VSKM.2017.10(5).66-73
2. Ungprasert P, Crowson CS, Matteson EL. Epidemiology and clinical characteristics of sarcoidosis: an update from a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Reumatismo* 2017; 69 (1): 16–22.
3. Sharma OP, Maheshwari A, Thaker K. Myocardial sarcoidosis. *Chest* 1993; 103: 253–8.
4. Matsui Y, Iwai K, Tachibana T et al. Clinicopathological study of fatal myocardial sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 278: 455–69.
5. Nirav Patel, Rajat Kalra, Rajkumar Doshi et al. Hospitalization Rates, Prevalence of Cardiovascular Manifestations, and Outcomes Associated With Sarcoidosis in the United States. *J Am Heart Assoc* 2018; 7 (2): 1–10.
6. Nagano N, Nagai T, Sugano Y, et al. Association between basal thinning of interventricular septum and adverse long-term clinical outcomes in patients with cardiac sarcoidosis. *Circ J* 2015; 79 (7): 1601–8.

7. Dae-Won Sohn, Jun-Bean Park, Seung-Pyo Lee et al. Viewpoints in the diagnosis and treatment of sarcoidosis: proposed modification of current guidelines. *Clin Cardiol* 2018; 41 (10): 1386–94.
 8. Roberts WC, Chung MS, Ko JM et al. Morphologic features of cardiac sarcoidosis in native hearts of patients having cardiac transplantation. *Am J Cardiol* 2014; 113: 706–12.
 9. Fumio Terasaki, Keiichiro Yoshinaga. New Guidelines for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis in Japan. *Ann Nucl Med* 2017; 3 (1): 42–5.
 10. Kanaroglou S, Nair V, Fernandes JR. Sudden cardiac death due to coronary artery dissection as a complication of cardiac sarcoidosis. *Cardiovasc Pathol* 2015; 24: 244–6.
 11. Bons JA, Drent M, Bouwman FG et al. Potential biomarkers for diagnosis of sarcoidosis using proteomics in serum. *Respir Med* 2007; 101: 1687–95.
 12. Gilbert S, Steinbrech DS, Landas SK, Hunninghake GW. Amounts of angiotensin-converting enzyme mRNA reflect the burden of granulomas in granulomatous lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 483–6.
 13. Ruth GM Keijsers, Jan C Grutters. In Which Patients with Sarcoidosis Is FDG PET/CT indicated? *J Clin Med* 2020; 9 (3): 890.
-

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Карпова Ольга Юрьевна – доц. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Olga Yu. Karпова – Assoc. Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Дворецкий Леонид Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-0102>

Leonid I. Dvoretzky – D. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretski@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3186-0102>

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.07.2020








Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.07.2020

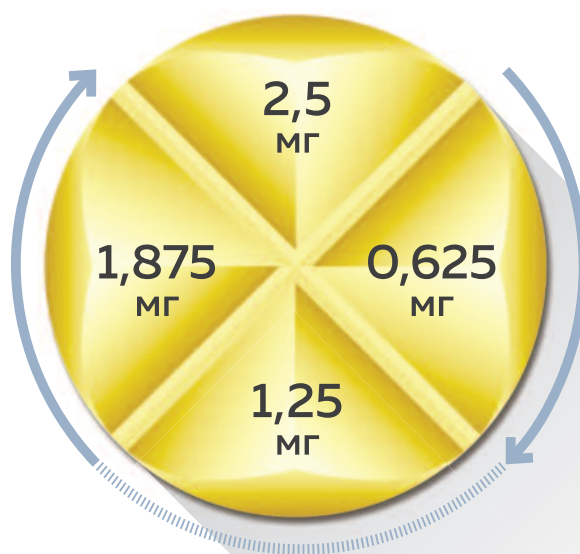
ИНДАП®

индапамид

таблетка 2,5 мг

NEW*

-  специфическая вазодилатация¹
-  субклиническое диуретическое действие¹
-  метаболически нейтральный¹
-  способствует уменьшению гипертрофии левого желудочка сердца¹
-  снижает риск развития инсульта и деменции²
-  однократный прием¹
-  таблетка, делимая на 4 равные части¹



ЛП-005712 от 09.08.2019

Делимая таблетка для моно- и комбинированной терапии АГ. Возможность индивидуального подбора дозы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Индап®.
2. Остроумова О.Д., Черняева М.С. Антигипертензивные препараты в профилактике когнитивных нарушений и деменции: фокус на антагонисты кальция и диуретики. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):79-91.

* Новая форма выпуска препарата Индап® в России.

 **PRO.MED.CS**
Praha a.s.

Уполномоченный представитель держателя регистрационного удостоверения в России:
ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, 15, стр. 1
Тел./факс: 8 (495) 679-07-03, 8 (985) 993-04-15
E-mail: info@promedcs.ru; www.promedcs.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ реклама

Вопросы этиологии эректильной дисфункции у мужчин с расстройствами мочеиспускания

П.И. Раснер, Д.Ю. Пушкарь

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

dr.rasner@gmail.com

Аннотация

Введение. Эректильная дисфункция (ЭД) – актуальная проблема современной урологии. Имеется устойчивая возрастная зависимость распространенности расстройств сексуального здоровья и возрастных изменений в организме мужчины. В настоящем исследовании произведена попытка анализа причин, приводящих к появлению подобной зависимости. Проведен сравнительный анализ полученных данных с мировыми показателями и результатами предшествующих российских публикаций.

Материалы и методы. Проспективное многоцентровое эпидемиологическое исследование проведено на материалах, полученных с 1 апреля по 31 мая 2017 г. при анонимном анкетировании 525 мужчин (средний возраст $64,2 \pm 9,93$ года), проживающих в Москве и обратившихся к урологу с жалобами на расстройство мочеиспускания. Респонденты отвечали на вопросы специально разработанного опросника, включавшего 140 пунктов. Учитывалась вся демографическая и медицинская информация, в том числе о сопутствующих заболеваниях и времени их первой манифестации. Заполнялись вопросники IIEF (The International Index of Erectile Function), IPSS (International Prostate Symptom Score), QoL (Quality of Life) и AMS (Aging Male Screening). Данные подвергнуты статистической обработке.

Результаты. Жалобы на сексуальную дисфункцию относительно редко являются поводом для обращения к урологу среди мужчин московского региона с симптомами нижних мочевыводящих путей (СНМП). Вместе с тем при опросе выяснилось, что 39,9% мужчин себя сексуально активными не считают. Особенно низкий показатель сексуального здоровья зафиксирован в возрастной группе старше 70 лет. Средний балл вопросника IIEF среди респондентов составил $39,40 \pm 21,14$. Меньше 1/3 опрошенных признали качество своей сексуальной жизни удовлетворительным. Коэффициент корреляции суммарного балла IIEF с годом рождения составил $+0,422$, с баллом IPSS – $-0,205$. Связи достоверны с $p < 0,001$. Риск развития ЭД увеличивается с возрастом, но, как это доказано многочисленными публикациями, не за счет процесса естественного старения, а вследствие развития серьезных сопутствующих заболеваний, в частности артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, заболеваний сосудов и сахарного диабета. Большое значение имеет соблюдение пациентами здорового образа жизни – отказ от курения и регулярного потребления алкоголя. В нашем исследовании курильщиками на момент опроса являлись 152 (29%) из 525 респондентов. Крепкий алкоголь регулярно употребляли 250 (47,6%) опрошенных, некрепкий алкоголь – 167 (31,8%). Манифестация сопутствующих заболеваний приходится на возраст 50–60 лет, что и обуславливает резкое усиление частоты ЭД в этой возрастной группе. Выявленная закономерность является весомым аргументом в пользу органической природы ЭД.

Выводы. Анализ характера и распространенности ЭД у пациентов с СНМП в московском регионе продемонстрировал определенные отличия полученных результатов от аналогичных американских и европейских исследований. Существует устойчивая тенденция к снижению показателей сексуального здоровья после достижения респондентами рубежа в 55–65 лет. Нами доказана корреляционная зависимость этих изменений с манифестацией различных сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, гипертонической болезни), пик которой приходится именно на этот возраст. Сравнение полученных нами данных с аналогичными показателями 2012 г. продемонстрировало усиление выраженности «возрастной» симптоматики.

Ключевые слова: эректильная дисфункция, синдром нижних мочевых путей, эпидемиологическое исследование.

Для цитирования: Раснер П.И., Пушкарь Д.Ю. Вопросы этиологии эректильной дисфункции у мужчин с расстройствами мочеиспускания. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1: 50–59. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00008

Erectile dysfunction cause in men with urination disorders

Pavel I. Rasner, Dmitrii Yu. Pushkar

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

dr.rasner@gmail.com

Abstract

Introduction. Erectile dysfunction is an urgent problem of modern urology. There is a consistent correlation between the sexual dysfunction incidence and the aging changes in the man's body. In this study, an attempt was made to analyze the causes of the discussed correlation. An analysis comparing the data obtained with the worldwide figures and the results previously reported in Russia was performed.

Materials and methods. The prospective multicenter epidemiological study was carried out using the data acquired from April 1 to May 31, 2017 during the anonymous questioning of 525 men (average age 64.2 ± 9.93) living in Moscow, who had contacted the urologist due to urination disorders. The respondents answered the questions of the specially developed 140-point questionnaire. All demographic and medical data was taken into account, including information on comorbidities and age of onset. The IIEF, IPSS, QoL and AMS (Aging Male Screening) questionnaires were completed. Statistical processing of the results was carried out.

Results. Complaints of sexual dysfunction are a relatively rare reason for the urologist's consultation in men with LUTS living in the Moscow region. However, the survey has revealed that 39.9% of men did not consider themselves sexually active. The particularly low sexual health rate was detected in the age group over 70. The average IIEF questionnaire score for the respondents was 39.40 ± 21.14 . Less than a third of respondents reported their sexual life quality as acceptable. The correlation coefficient between the total IIEF score and the birth year was $+0.422$, and for the IPSS score it was -0.205 . Correlations were considered significant when $p < 0.001$. The erectile dysfunction risk increases with age, however, according to numerous publications it is not due to natural aging process, but due to severe comorbidities, particularly hypertension, infections, vascular diseases and diabetes mellitus. The patients' compliance with healthy lifestyle, abstention from smoking and regular drinking, is of great importance. In this study, the 152 of 525 (29%) respondents were smokers at the time of the survey. Strong liquor was routinely consumed by 250 respondents (47.6%), and low-alcohol beverages were consumed by 167 people (31.8%). The onset of the listed above comorbidities occurs at the age of 50–60, which makes it possible to explain the rapid ED incidence increase in the corresponding age group. The pattern identified constitutes evidence of the organic causes of erectile dysfunction.

Conclusion. Analysis of the erectile dysfunction type and incidence in patients with LUTS living in the Moscow region demonstrated certain differences between the results obtained and the results of similar American and European studies. A steady trend of sexual health deterioration was observed in patients aged over 55–65. We have proved correlation between these changes and various cardiovascular diseases manifestations (CAD, hypertension), the peak period of which falls on the described age group. Comparison of the data obtained to those of 2012 has demonstrated increased severity of the "age-related" symptoms.

Key words: erectile dysfunction, LUTS, epidemiological study.

For citation: Rasner P.I., Pushkar D.Y. Erectile dysfunction cause in men with urination disorders. Clinical review for general practice. 2020; 1: 50–59. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00008

Введение

Общепринятый список заболеваний, ассоциированных с возрастом, у мужчин включает множество пунктов – это ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, метаболический синдром и т.д. Симптомы этих заболеваний крайне многообразны, но если сконцентрироваться на тех, с которыми чаще всего мужчины обращаются именно к урологу, преобладают симптомы нижних мочевыводящих путей (СНМП) и эректильная дисфункция (ЭД). Долгие годы бытовало мнение, что эти симптомы являются возрастными, но независимыми друг от друга. Работами последних лет выявлена вероятная причинно-следственная связь между заболеваниями сердечно-сосудистой системы, заболеваниями простаты и сексуальными расстройствами.

ЭД может быть выявлена у 52% мужчин в возрасте 40–70 лет: 17% из них страдают ЭД легкой степени, 25% – средней степени, 10% – тяжелой [1]. При обследовании мужчин от 30 до 80 лет распространенность ЭД составила 19,2%. Частота новых случаев ЭД на 1 тыс. мужчин в Бразилии составляет 65,6, в Дании – 19,2 и в США – 26. При этом частота указанного сексуального расстройства увеличивается с возрастом: в 40–50 лет его выявляют у 40% мужчин, в 50–60 лет – практически у 1/2 респондентов (48–57%), а в старшей возрастной группе ЭД страдают более 70% мужчин [2]. Среди курильщиков ЭД встречается на 15–20% чаще, чем среди некурящих мужчин [3]. Известно, что курение приводит к ЭД, обусловленной вазоконстрикцией и усилением патологического венозного сброса по причине выраженного уменьшения гладко-мышечной мускулатуры пещеристых тел [4, 5]. Вероятность развития ЭД у курящих практически в 2 раза выше, чем у некурящих [1, 5]. Алкоголь в больших дозах приводит к угнетению центральной нервной системы, полинейропатии, снижению полового влече-

ния на фоне развивающегося гипогонадизма и преходящих нарушений эрекции [6, 7].

Самым значимым с точки зрения риска развития ЭД системным заболеванием, приводящим к ЭД, является сахарный диабет. Это заболевание сопровождается микро- и макроангиопатией, прогрессирующей со временем. Длительный анамнез сахарного диабета и высокие компенсирующие дозы инсулина – негативный фактор прогноза развития ЭД [8, 9]. Риск развития ЭД у пациентов, страдающих сахарным диабетом, в 3 раза выше, чем у здоровых сверстников [8].

Доброкачественную гиперплазию простаты и симптомы расстройства мочеиспускания тоже нельзя рассматривать как изолированную урологическую проблему. Учащение позывов к мочеиспусканию, необходимость вставать ночью, чтобы опорожнить мочевой пузырь, появление трудно сдерживаемых позывов приводит к появлению целого комплекса медицинских и социальных проблем – это расстройство нервной и сердечно-сосудистой системы, связанное с постоянным недосыпанием, стрессами, повышенная утомляемость, а главное – постоянное ощущение болезни. Больные с симптомами нарушения акта мочеиспускания составляют 72,2% пациентов с ЭД [10, 11].

Материалы и методы

В рамках исследования распространенности расстройств мочеиспускания и ЭД у мужчин московского региона в возрасте от 18 до 80 с 1 апреля по 31 мая 2017 г. выполнено анкетирование 525 пациентов. Средний возраст включенных в исследование составил $64,2 \pm 9,93$ года (от 21 до 93 лет, данные представлены в виде $M \pm \sigma$). Следует отметить тот факт, что, несмотря на крайне широкие возрастные рамки, примененные нами для включения пациентов в исследова-

Таблица 1. Демографические и клинические данные пациентов, принявших участие в исследовании.
Table 1. Demographic and medical data of study participants.

Числовой показатель	N	M	m	σ	К. ас.	К. экс	Min	Max	Q25	Me	Q75
Возраст, лет	525	64,2	0,43	9,93	0,47	1,45	93	23	58	65	70,5
Рост, см	525	174,85	0,32	7,31	1,87	11,64	119	195	170	176	180
Масса тела, кг	524	83,35	0,56	12,74	1,18	4,87	49	170	75	81	90
ИМТ	524	27,31	0,18	4,23	1,67	6,34	16,45	55,51	24,62	26,57	28,99
Объем простаты, см ³	512	55,27	1,19	26,98	3,63	30,02	13,2	350	39	49,5	66,75
Максимальная скорость потока мочи при урофлоуметрии, мл/с	463	12,39	0,21	4,62	0,52	0,32	0	30,1	9	12	15
Средняя скорость потока мочи при урофлоуметрии, мл/с	394	7,893	0,173	3,44	0,63	0,49	0	20	5,675	7,55	10
Объем выделенной мочи при урофлоуметрии, мл	457	225,66	4,12	88,13	1,04	3,05	0	740	160	209	281,5
Количество остаточной мочи, мл	464	48,58	2,98	64,11	5,08	41,22	0	700	15	30	64,75
Уровень общего ПСА, нг/мл	500	3,874	0,201	4,41	5,46	46,73	0,02	52	1,5	2,8	4,885
ИИФ, суммарный балл	482	39,40	0,96	21,14	-0,42	-1,06	0	75	24	43	57
ИИФ5, суммарный балл	491	12,94	0,39	8,57	-0,34	-1,25	0	30	5	15	20
Домен ЭФ, суммарный балл	490	15,75	0,43	9,47	-0,35	-1,19	0	35	7	18	24
AMS, суммарный балл	515	33,965	0,58	13,07	0,58	0,41	0	82	24	34	42
IPSS, суммарный балл	519	14,58	0,35	7,90	0,25	-0,69	0	35	8	14	20
Симптомы наполнения, баллы	520	6,12	0,15	3,38	0,20	-0,72	0	15	3	6	9
Симптомы опорожнения, баллы	519	8,46	0,22	5,08	0,26	-0,62789	0	20	5	8	12

Примечание. N – число наблюдений; M – среднее арифметическое; m – статистическая погрешность среднего; σ – среднее квадратичное отклонение; К. ас. – коэффициент асимметрии; К. экс. – коэффициент эксцентриситета (или эксцесса); max и min – максимальное и минимальное значение; Q25 – 1-я квартиль; Me – медиана; Q75 – 3-я квартиль.

ние, средний возраст пациентов составил 64,2 года. При этом 3/4 респондентов были старше 58 лет, а 1/4 – старше 70. Наиболее многочисленной оказалась группа в возрасте 60–70 лет – 241 (45,9%) пациент. В возрасте менее 50 лет пребывали 5,5% опрошенных (29 человек). Группы старше 70 и 50–60 лет оказались примерно равны по числу опрошенных – 131 (25%) и 124 (23,6%) соответственно.

В табл. 1 приведены данные по некоторым демографическим и клиническим показателям, подвергшимся анализу по окончании исследования.

Из табл. 1 следует, что распределение по величине объема простаты, количеству остаточной мочи и уровню общего простатического специфического антигена (ПСА) имеет большие величины коэффициентов эксцентриситета и асимметрии. Откуда следует, что для их анализа лучше пользоваться методами непараметрической статистики, а в качестве характерного значения лучше ориентироваться на медианное, а не среднее значение.

Респонденты отвечали на вопросы специально разработанного опросника, включавшего в общей сложности 140 пунктов. Специалист, проводящий анонимное анкетирование, был обязан проверить правильность заполнения опросников и при необходимости уточнить пропущенные вопросы, либо оставить более правильный ответ при наличии двух ответов при одном возможном. Все стандартные вопросники, а также разделы с демографической и анамнестической информацией, заполнялись респондентами самостоятельно. Часть вопросов, требую-

щих профессиональной оценки состояния пациента, заполнялись врачом.

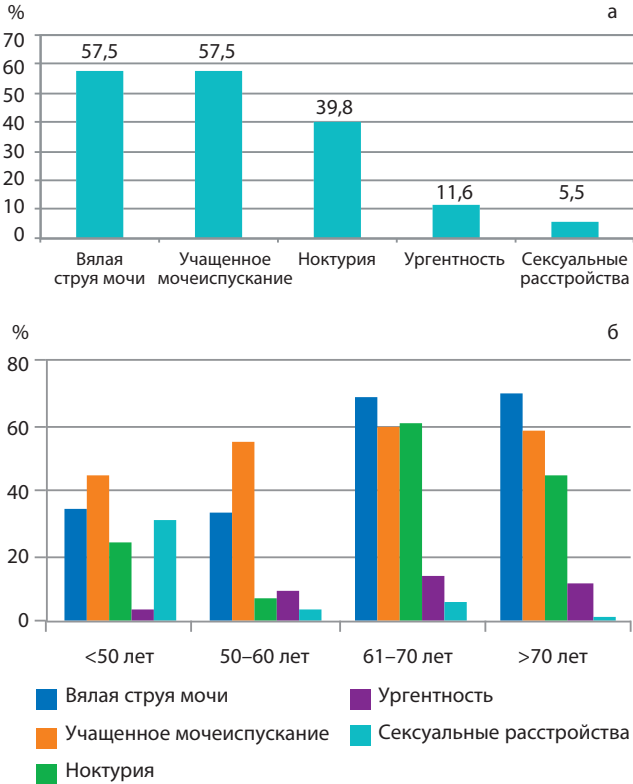
Все заполненные опросники подвергнуты статистической обработке. Данные представлялись в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, а σ – среднее квадратичное отклонение. Применимость методов параметрической статистики определяли, рассчитывая величины коэффициентов асимметрии и эксцентриситета. Ввиду некомпактности распределения ряда числовых показателей использовали также методы непараметрической статистики, рассчитывая величину медианы и квартилей.

Для поиска связи числовых показателей рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Для учета связи исследуемых показателей с возрастом также рассчитывали величину частного коэффициента корреляции под контролем возраста. Для сравнения частот использовали критерий χ^2 (для таблиц 2×2 – в точном решении Фишера). Различия считали достоверными (статистически значимыми) при $p < 0,001$.

Результаты

Не секрет, что одно из популярных объяснений невысокой частоты обращений российских пациентов к урологу является страх и нерешительность, а также ожидание болезненных исследований. Некоторые специалисты высказывали мнение, что жены и друзья пациентов помогают

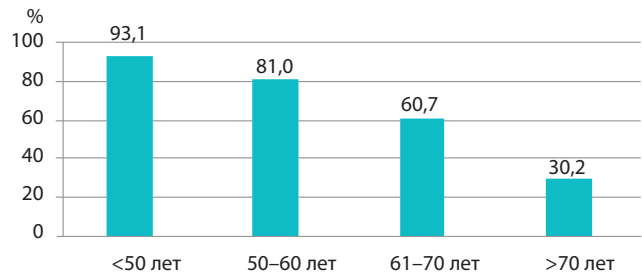
Рис. 1. Причины обращения пациентов с СНМП к урологу:
а – распределение по частоте в процентах; б – распределение по частоте в процентах в зависимости от возраста.
Fig. 1. Reasons for contacting urologist in patients with LUTS: a – percentage frequency distribution; b – age-related percentage frequency distribution.



им преодолеть нерешительность и именно они являются инициаторами такого визита. Среди наших респондентов 76% приняли решение обратиться к урологу самостоятельно, 15,4% обратились по совету жены, 4,0% – друзей и 4,2% указали иные причины.

В рамках нашего исследования мы попросили пациентов указать те симптомы, которые явились поводом для обращения к урологу, предложив отметить одну или несколько наиболее беспокоящих жалоб. Самыми частыми жалобами во всех возрастных группах стали учащенное мочеиспускание, ноктурия, вялая струя мочи, наличие императивных позывов (ургентность) и сексуальная дисфункция. Из диаграммы, приведенной на рис. 1, очевидно, что в целом наиболее частыми жалобами являются вялая струя мочи и учащенное мочеиспускание – они присутствовали у 57,5% пациентов. Несколько реже причиной обращения являлась ноктурия – 39,8%. Ургентные позывы и сексуальные расстройства – у 11,6 и 5,5% респондентов соответственно. Большой интерес представляет распределение причин обращения по возрастным группам. Усматриваются определенные закономерности, в рамках которых у мужчин до 50 лет на первый план выходит жалоба на учащенное мочеиспускание. Второе и третье место занимают «вялая струя мочи» и «сексуальные расстройства». Ургентные позывы к мочеиспусканию не беспокоят не только мужчин «до 50», но и следующую возрастную

Рис. 2. Процент сексуально активных пациентов в различных возрастных группах.
Fig. 2. Proportion of sexually active patients by age group.



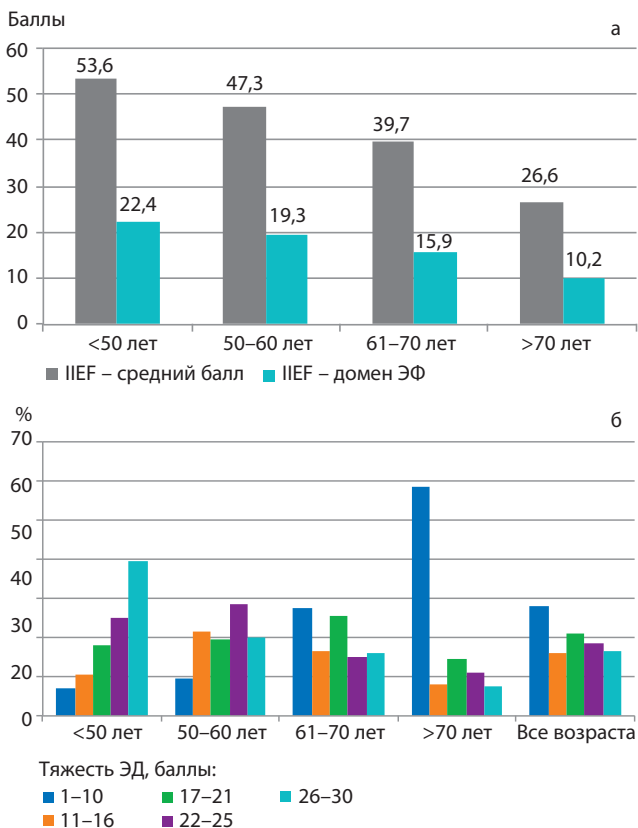
группу. В ней по-прежнему лидирует «учащенное мочеиспускание», на втором месте «вялая струя мочи», а жалобы на сексуальные расстройства становятся редкими. Эта проблема не беспокоит и представителей старшей возрастной группы – от 61 до 70 лет, но лидером по частоте обращения становится «вялая струя мочи». Вторая по частоте жалоба – «учащенное мочеиспускание». Ургентные позывы вне зависимости от возраста крайне редко беспокоят пациентов. Жалобы на сексуальные расстройства регистрируются еще реже.

Средний индекс массы тела (ИМТ) участников исследования составил $27,31 \pm 4,23$, что, согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), соответствует избыточной массе тела (предожирению). В сегмент избыточной массы тела, соответствующий предожирению (ИМТ от 25 до 30), попали 52,48% респондентов. «Нормальный» ИМТ, соответствующий значению «до 25», зафиксирован у 29,4% мужчин. Таким образом, отсутствие ожирения зафиксировано у 81,87% участников исследования. Ожирение 1-й степени, соответствующее показателям ИМТ от 30 до 35, имело место у 12,8% респондентов. Ожирение 2 и 3-й степени отмечено у 5,34%. Ассоциация избыточной массы тела и риска развития СНМП доказана во многих международных исследованиях. Наибольший интерес представляют работы, демонстрирующие связь СНМП и метаболического синдрома [12, 13]. Проблема ожирения является одной из самых актуальных для медицинских работников разных стран. По данным статистики, 36,5% жителей США страдают ожирением, причем в возрастной группе 40–59 лет, наиболее многочисленной в нашем исследовании, этот показатель в США достигает рекордных 40,2% [14]. По данным, полученным в рамках нашего исследования, очевидно, что среди москвичей эта проблема выражена менее остро и не является основной в списке причин, приводящих к развитию СНМП.

ВОЗ в своих заявлениях неоднократно подчеркивала, что сексуальное здоровье является неотъемлемой частью общего состояния здоровья, благополучия и качества жизни [15]. Жалобы на сексуальную дисфункцию, как мы уже отмечали ранее, редко являются поводом для обращения к урологу среди московских мужчин, страдающих СНМП. Является ли это свидетельством хорошего состояния сексуальной функции или отражает низкий интерес респондентов к этой проблеме? На вопрос, являетесь ли вы сексуально активным человеком, ответили 521 паци-

Рис. 3. Средние показатели баллов по вопроснику IIEF в зависимости от возрастной группы: а – общий балл и балл домена ЭФ; б – распределение тяжести выраженности ЭД внутри возрастных групп по домену ЭФ.

Fig. 3. Average IIEF questionnaire score by age group: a – total score and EF domain score; b – ED severity distribution by age group according to the EF domain.



ент. Положительный ответ дали 313 (60,1%) опрошенных (доверительный интервал – ДИ 55,9–64,1). Таким образом, 39,9% мужчин не считают себя сексуально активными. На рис. 2 приведен процент пациентов, которые положительно ответили на вопрос о наличии у них сексуальной активности. Обращает на себя внимание крайне низкий процент сексуально активных мужчин в возрастной группе старше 70 лет.

Всем пациентам, не проявлявшим сексуальной активности на момент опроса, были заданы уточняющие вопросы. Их попросили указать, что является причиной сексуальной дисфункции – собственное нездоровье/нежелание или нездоровье/нежелание партнерши. Самым частым ответом оказалось плохое состояние собственного здоровья – 62%. Нежелание партнерши или ее отсутствие стала причиной прекращения сексуальной жизни у 34% респондентов. Еще 4% считают, что причины две – и их состояние, и нежелание партнерши. Средний возраст прекращения половой жизни – 61,2±8,9 года.

Средний балл индекса ЭД (вопросник IIEF – The International Index of Erectile Function) среди респондентов составил 39,40±21,14. Нужно отметить, что данные по вопроснику IIEF были доступны для 481 (91,6%) из 525 пациентов. Остальные 44 пациента по причине отсутствия интереса к половой жизни вопросник не заполняли. На рис. 3, а при-

Рис. 4. Удовлетворенность сексуально активных респондентов качеством своей сексуальной жизни (IIEF, вопрос 13).

Fig. 4. Satisfaction of sexually active respondents with their overall sex life (IIEF, question #13).



ведены средние показатели суммарного балла IIEF в разных возрастных группах и анализ среднего балла по домену эректильной функции (ЭФ). Очевидно, что показатели коррелируют между собой и обратно пропорциональны возрасту. Аналогичная закономерность, хотя и чуть менее выраженная, присутствует между баллами IIEF и IPSS (International Prostate Symptom Score). Коэффициент корреляции суммарного балла IIEF с годом рождения – +0,422, с баллом IPSS – -0,205. Связи достоверны с $p < 0,001$.

Интерес представляет анализ по домену ЭФ (вопросы 1–5, 15) внутри возрастных групп. Кроме общей тенденции к снижению сексуальной активности внутри каждой возрастной группы прослеживается определенная закономерность в распределении тяжести ЭД. Домен ЭФ оценивается с позиции выраженности симптоматики следующим образом: тяжелая ЭД – от 1 до 10 баллов, выраженная ЭД – 11–16 баллов, средневыраженная – 17–21 балл, легкая ЭД – 22–25 баллов. Нормальной ЭФ признается суммарный балл домена ЭФ равный 26 и выше при верхней границе в 30 баллов. На рис. 3, б приведено распределение выраженности ЭД в зависимости от возраста. Очевидно, что 39,3% пациентов в возрасте до 50 лет имеют очень хороший показатель домена ЭФ вопросника IIEF. Тяжелая ЭД имеет место лишь у 7,1% респондентов. В старшей возрастной группе обратная пропорция – лишь 7,3% опрошенных имели суммарный балл домена ЭФ более 26, в то время как тяжелая ЭД наличествовала у 58,7% пациентов. В табл. 2 приведены данные по другим «доменам» вопросника IIEF – оргазмической функции (вопросы 9, 10), либидо (вопросы 11, 12) и общей удовлетворенности от сексуальной активности (вопросы 13, 14).

На рис. 4 представлены результаты ответов 313 пациентов, признавших себя сексуально активными, на 13-й

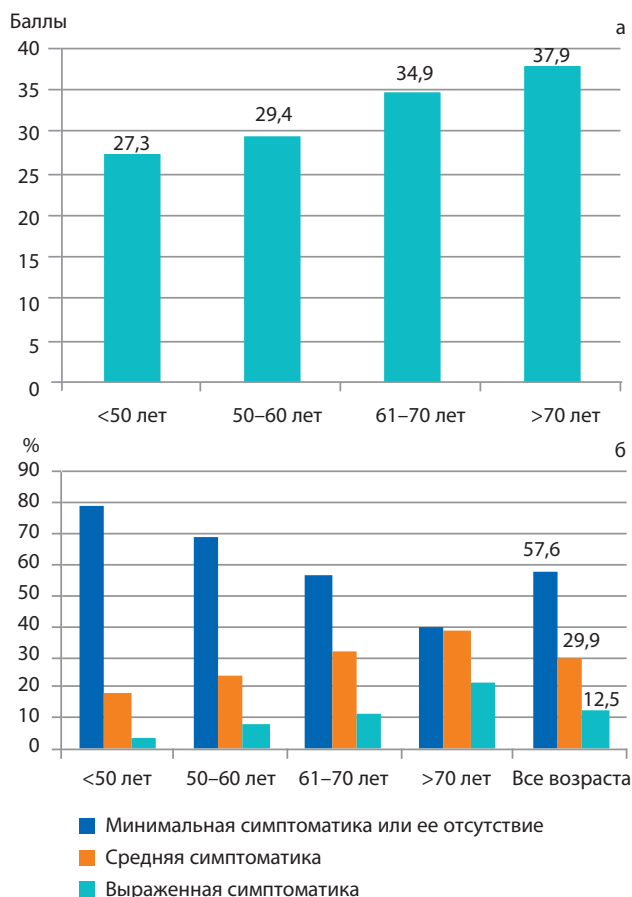
Таблица 2. Результаты обработки вопросника IIEF в баллах по различным доменам
Table 2. Results of the IIEF questionnaire domains processing in points

Числовой показатель	N	M	σ	Диапазон значений
Средний балл IIEF	482	39,40	21,14	0–75
Средний балл IIEF5	491	12,94	8,57	0–25
Домен ЭФ	490	15,75	9,47	0–30
Домен удовлетворенности половым актом	491	6,72	4,67	0–15
Домен оргазмической функции	491	5,360	3,51	0–10
Домен либидо	491	4,94	3,46	2–10
Домен общей удовлетворенности	483	5,74	2,72	2–10

Рис. 5. Данные вопросника AMS в различных возрастных группах:

a – средние показатели в баллах; **b** – процент пациентов с минимально выраженной, средней и тяжелой возрастной симптоматикой.

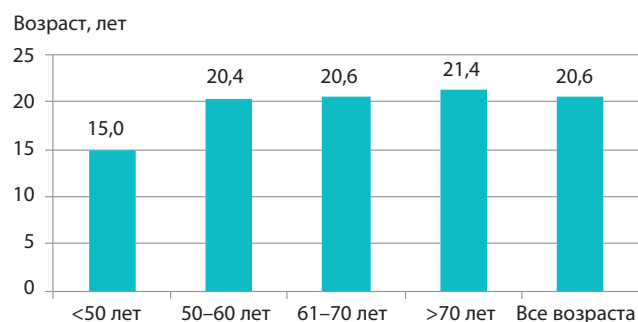
Fig. 5. AMS questionnaire data for various age groups: **a** – average score (points); **b** – proportion of patients with mild, moderate and severe age-related symptoms.



вопрос ПЕФ – «За последние 4 недели насколько Вы были удовлетворены своей сексуальной жизнью в целом?». Положительно на этот вопрос ответили 48,4% респондентов, т.е. чуть менее 1/2. Если в статистическом анализе учесть 212 пациентов, которые заявили об отсутствии сексуальной активности и по определению не могли быть «удовлетворены» своей сексуальной активностью, то процент «удовлетворенных» снижается до 28,8%. Таким образом,

Рис. 6. Средний возраст начала курения табака в разных возрастных группах.

Fig. 6. Average age of tobacco initiation by age group.



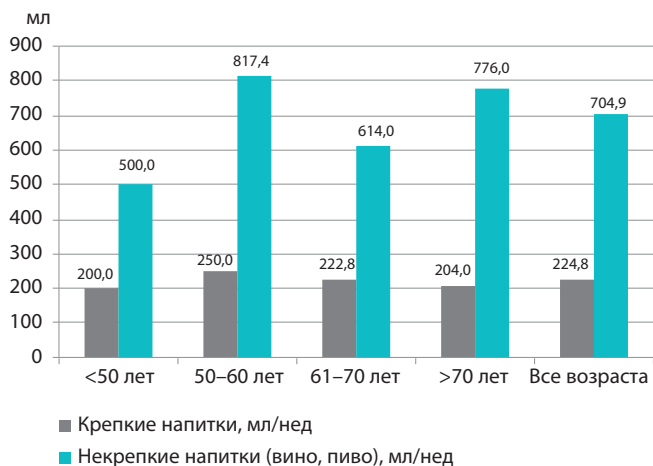
меньше 1/3 мужчин из 525 опрошенных признали качество своей сексуальной жизни удовлетворительным.

На наш взгляд очень важно, что в разных возрастных группах эпидемиологическая картина совершенно различная. Столь весомое присутствие пациентов с выраженной ЭД в основном имеет место за счет старшей возрастной группы – в ней 58,7% респондентов имеют выраженные расстройства ЭФ. В группе «до 50 лет» имеет место обратная пропорция – около 39,3% имеют «идеальный» балл по домену ЭФ. Мы полагаем, что к вопросу распространенности симптоматики, ассоциированной с возрастом, следует подходить дифференцированно и вычисление средних значений в популяции малоинформативно.

Переходя к анализу возможных причин низкой удовлетворенности качеством сексуальной жизни, мы провели анализ нескольких параметров. С целью оценки степени выраженности возрастных симптомов пациенты заполняли стандартный вопросник AMS (Aging Male Screening). Результаты обработки этого вопросника приведены на рис. 5. В общей сложности на вопросы ответили 515 респондентов. Средний балл составил $34,0 \pm 13,1$. Если сумма баллов вопросника AMS не превышает 26, то возрастная симптоматика признается «нев्यраженной», от 27 до 36 – «слабо выраженной», от 37 до 49 – «средне выраженной» и более 50 – «резко выраженной». В нашем исследовании отсутствие или слабая выраженность симптоматики имела место у 57,6% респондентов, еще 29,9% могут быть характеризованы как пациенты со средней выраженностью симптоматики. Тяжелая возрастная симптоматика при-

Рис. 7. Средний объем потребления алкоголя в неделю в разных возрастных группах.

Fig. 7. Average alcohol consumption per week by age group.



существовала у 12,5% опрошенных. Выраженность симптомов была прямо пропорциональна возрасту пациентов. Следует отметить, что во всех группах процент мужчин с минимальной выраженностью симптоматики или ее отсутствием превалировал над прочими. Это особенно очевидно в возрасте до 70 лет (см. рис. 5).

Риск развития ЭД увеличивается с возрастом, но, как это доказано многочисленными публикациями, не за счет процесса естественного старения, а вследствие развития серьезных сопутствующих заболеваний, в частности АГ, заболеваний сердца, сосудов и сахарного диабета [16, 17]. Большое значение имеет соблюдение пациентами здорового образа жизни. В нашем исследовании курильщиками на момент опроса являлись 152 (29%) из 525 респондентов. Выполнив анализ в различных возрастных группах, мы обнаружили, что среди мужчин в возрасте младше 50 лет курили 51,9% опрошенных, в группе «50–60 лет» – 39,4%,

в группах «61–70» и «старше 70» – 36,4 и 19,7% соответственно. Таким образом, при общей распространенности курения в 29% наиболее подвержены этой вредной привычке более молодые мужчины. Среднее количество выкуренных в сутки сигарет сопоставимо во всех группах – от 13 до 18 штук. В сравнении с проведенным в 2012 г. исследованием, общая распространенность курения существенно снизилась – с 46 до 29% [18]. Интересно, что в группе респондентов младше 50 лет произошло скачкообразное снижение возраста начала курения. В более старших группах он был тождественен и составил 20,4–21,4 года, в то время как в группе «до 50 лет» – 15 лет (рис. 6). Регулярно крепкий алкоголь употребляли 250 (47,6%) опрошенных. Средний объем потребления крепкого алкоголя оказался наиболее высоким в возрастной группе 50–60 лет – 250 мл в неделю. В группах «младше 50», «61–70» и «старше 70» этот показатель составил 200 мл, 222,8 мл и 204 мл соответственно. Некрепкий алкоголь употребляли регулярно 167 (31,8%) опрошенных. В группе «50–60 лет» средний объем потребления составил рекордные 817,4 мл. В группах «младше 50», «61–70» и «старше 70» этот показатель составил 500 мл, 614 мл и 776 мл соответственно (рис. 7).

Анализ сопутствующих терапевтических и эндокринологических заболеваний показал следующие результаты: ИБС наличествовала у 28,6% респондентов, причем средний возраст манифестации заболевания составил 53,9±16,7 года. Гипертоническая болезнь имела место у 250 (47,6%) пациентов. Примечательно то, что средний возраст, с которого пациенты отмечали у себя повышение артериального давления, также соответствует 6-й декаде жизни и практически совпадает с возрастом манифестации ИБС – 54,5±8,76 года. Сахарный диабет зарегистрирован у 68 (13%) респондентов. Средний возраст начала заболевания составил 41,7±23,2 года. В нашем исследовании были пациенты, перенесшие острое нарушение мозгового кровообращения, – всего 16 (3%), но и у них средний воз-

Рис. 8. Возраст манифестации сердечно-сосудистых заболеваний: а – ИБС; б – ИМ; в – гипертонической болезни.

Fig. 8. Age at onset of heart disease: a – CAD; b – myocardial infarction; c – hypertension.

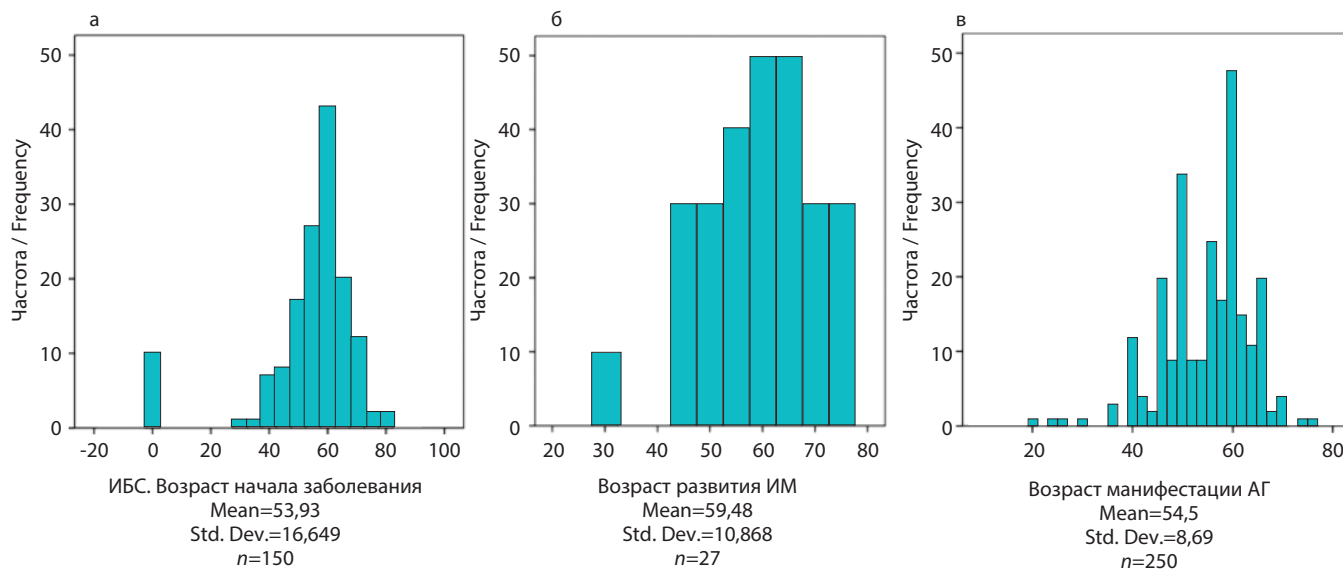
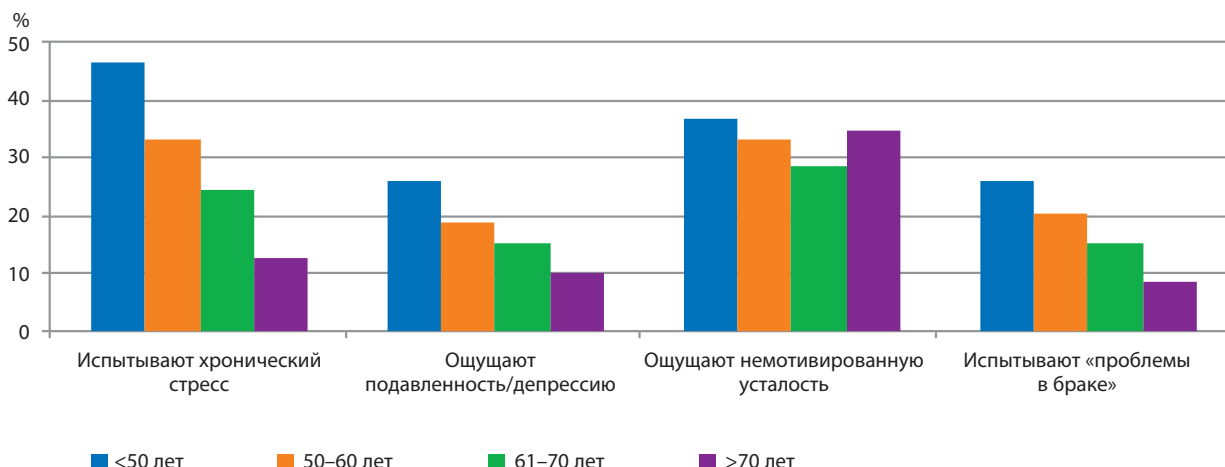


Рис. 9. Показатели уровня психологического комфорта для респондентов различных возрастных групп.
Fig. 9. Level of psychological comfort in respondents of various age groups.

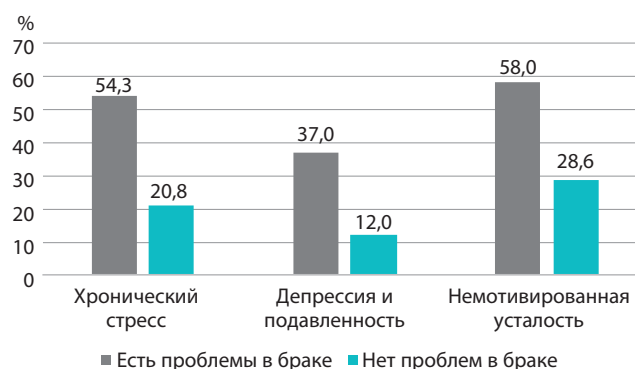


раст, в котором произошло нарушение мозгового кровообращения, составил $56 \pm 12,7$ года. Инфаркт миокарда (ИМ) перенесли 30 (5,7%) из опрошенных пациентов. Средний возраст развития инфаркта составил 59,2 года.

Мы провели анализ корреляционной зависимости наличия ИБС и уровня сексуальной активности: из 149 пациентов с ИБС сексуально активны были 69 (46%), из 372 пациентов без ИБС – 244 (65,6%). Различия частот достоверны с $p < 0,001$. Однако эта связь полностью объясняется различием в возрасте тех, у кого выявлялась или отсутствовала ИБС. После поправки на различия в возрасте статистически достоверные различия пропадают. В отличие от ИБС, АГ имеет существенное влияние на уровень сексуальной активности. Из 250 пациентов с АГ сексуально активны были 103 (41,2%), из 271 пациента без АГ – 206 (76%). Различия частот достоверны с $p < 0,001$. После поправки на различия в возрасте величина различия становится несколько меньше, но остается статистически достоверной с $p < 0,001$. Средний суммарный балл ПЕФ у пациентов с АГ – $32,65 \pm 1,48$, без АГ – $45,12 \pm 1,15$ ($p < 0,001$). После поправки на различия в возрасте величина различия становится несколько меньше, но остается статистически достоверной с $p < 0,001$. Следует заключить, что АГ имеет существенно большее влияние на сексуальное здоровье пациента, чем ИБС.

Наличие ИМ в анамнезе и сексуальная активность также не были связаны между собой. Из 27 пациентов с ИМ сексуально активны были 11, из 494 пациентов без ИМ – 302. Различия частот достоверны с $p = 0,030$. Однако эта связь полностью объясняется различием в возрасте. После поправки на возраст статистически достоверные различия пропадают. Средний балл суммы ПЕФ у пациентов с ИМ – $29,81 \pm 4,48$, без ИМ – $39,95 \pm 0,98$. Различия статистически достоверны с $p = 0,017$, однако и здесь после поправки на возраст связь пропадает. Средний возраст развития ИМ (у тех, у кого он был) у сексуально активных пациентов – $52,82 \pm 2,86$ года, у неактивных – $64,06 \pm 3,71$ года. Различия среднего достоверны с $p = 0,006$. После поправки на возраст различия становятся недостоверны. Корреляционной связи между возрастом возникновения ИМ у тех, у кого он

Рис. 10. Корреляция наличия проблем в браке с хроническим стрессом, подавленностью, депрессией и немотивированной усталостью ($p < 0,001$).
Fig. 10. Correlation between marital problems, and chronic stress, sadness, depression and fatigue ($p < 0,001$).



был, и суммой ПЕФ (ни исходно, ни под контролем возраста) не выявлено.

Приведенные данные наводят на мысль, что в группе 50–60 лет имеет место максимальная концентрация неблагоприятных поведенческих факторов – число курильщиков и регулярно потребляющих крепкий и некрепкий алкоголь, объемы его потребления максимальны именно в этой возрастной категории. Именно в этом возрасте, по нашим данным, чаще всего манифестирует гипертоническая болезнь и ИБС, случается ИМ (рис. 8). Согласно графику, приведенному на рис. 3, в этой группе резко сокращается процент пациентов, у которых, по данным домена ЭФ ПЕФ, отсутствуют проблемы с эрекцией.

Большинство пациентов традиционно связывают проблемы сексуального здоровья и уровень психологического комфорта. Известно, что в стрессовой ситуации организм мобилизует все силы для преодоления возникшей проблемы и сексуальная активность может существенно снижаться. Это вполне естественно. А вот насколько длительно существующие психологические проблемы могут сказываться на сексуальном здоровье? Мы задали респондентам несколько вопросов, касающихся хронического

стресса, немотивированной усталости, подавленности, депрессии и проблем в браке. Из 483 пациентов, заполнивших этот раздел вопросника, положительно ответили 80 (16,6% ДИ 13,5–20,0). Связь подавленности и депрессии с уровнем суммарного балла ПЕФ достоверна, коэффициент корреляции – +0,148, $p=0,002$. Средний балл ПЕФ у пациентов с подавленностью или депрессией – $32,34 \pm 2,26$, у пациентов без этого – $40,58 \pm 1,11$. Оказалось, что кроме немотивированной усталости, частота которой оказалась равной во всех возрастных группах, все факторы психологического дискомфорта снижают свою распространенность с увеличением возраста респондента. Менее всего стрессам и депрессиям были подвержены мужчины старшей возрастной группы (рис. 9). На рис. 2 и 3 приведен процент сексуально активных респондентов и средний суммарный балл ПЕФ в различных возрастных группах. Очевидно, что у более молодых мужчин уровень сексуального здоровья и сексуальной активности значимо выше, несмотря на более высокий уровень психологического дискомфорта. Выявленная в нашем исследовании закономерность является весомым аргументом в пользу органической природы ЭД. Психологический компонент в этиологии ЭД имеет, очевидно, меньшее значение. Вместе с тем выявлена интересная статистически значимая закономерность связи немотивированной усталости, депрессии, подавленности и хронического стресса с проблемами в браке (рис. 10).

Обсуждение

В статье S.T. Lindau и соавт. опубликованы данные американского исследования, включавшего 1455 мужчин в возрасте от 57 до 85 лет. В возрастной группе 57–64 года сексуально активными являлись 83,7% респондентов, в группе 65–74 года – 67%, в возрасте 75–85 лет – 38,5% [19]. С учетом несколько иной стратификации по возрастным группам можно заключить, что полученные нами данные коррелируют с результатами американских ученых. В 1994 г. E. Laumann и соавт. в своей книге, посвященной сексуальному здоровью жителей США, заявлял несколько более высокие показатели: 65% – для мужчин в возрасте 70–74 лет, 53% – для группы 75–79 лет и 48% – для 80–84 лет [20]. Очевидно, в нашем исследовании зафиксированы существенно более низкие показатели сексуального здоровья респондентов.

Сравнивая полученные данные с результатами опубликованного в 2012 г. эпидемиологического исследования распространенности ЭД в Российской Федерации, следует отметить, что в нашей выборке доля пациентов с тяжелой ЭД была несколько большей (28,1% против 12%) [18]. С другой стороны, пациентов с сохраненной ЭФ также было больше по результатам нашего исследования – 16,6% против 10,1%. В исследовании 2012 г. большая часть пациентов имела легкую степень ЭД – 71,3%. У нас таких пациентов было 39,5% – существенно меньше.

Распространенность ИБС и гипертонической болезни в исследовании 2012 г. среди московских мужчин составила 20 и 46% соответственно. В нашем исследовании – 28,6 и 47,6% соответственно. Можно сделать вывод, что распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди мужчин московского региона осталась на прежнем уровне.

Сопоставление данных обработки анкет AMS в настоящем исследовании и публикации 2012 г. свидетельствует о заметном ухудшении уровня возрастной симптоматики. Так, отсутствие симптоматики или слабая ее выраженность имела место у 81,2% против 57,6% в нашем исследовании [18]. Средняя и тяжелая симптоматика зафиксирована у 13,6 и 5,2% респондентов в 2012 г. и у 29,9 и 12,5% – в нашем исследовании. Сложно однозначно сказать, чем обусловлена такая разница в результатах – более широкой географией исследования (в нашем принимали участие только московские центры, а в 2012 г. – многие города РФ) или изменившимся профилем заболеваемости.

Наряду с приведенными существуют и другие публикации, в рамках которых заявляется существенно более высокая сексуальная активность мужчин старшего и пожилого возраста. Так, в масштабном исследовании Cologne Male Survey, опубликованном M. Braun и соавт. в 2000 г., сексуально активными были признаны 88,7% опрошенных в возрасте 50–59 лет, 83,6% – в возрасте 60–69 лет и 71,3% – в группе 70–80 лет [11]. При сравнении с этими результатами, российские мужчины демонстрируют в 2 раза меньшую активность в старшей возрастной группе.

Заключение

Анализ характера и распространенности ЭД у пациентов с СНМП в московском регионе продемонстрировал определенные отличия полученных результатов от аналогичных американских и европейских исследований. Существует устойчивая тенденция к снижению показателей сексуального здоровья после достижения нашими респондентами рубежа в 55–65 лет. Нами доказана корреляционная зависимость этих изменений с манифестацией различных сердечно-сосудистых заболеваний (ИБС, АГ), пик которой приходится именно на этот возраст. Сравнение полученных нами данных с аналогичными показателями 2012 г. продемонстрировало усиление выраженности «возрастной» симптоматики. Отсутствие очевидной корреляции выраженности ЭД с психологическим статусом респондентов доказывает преобладание органических причин ЭД. Это утверждение соответствует данным многих международных исследований. Относительно низкий уровень сексуального здоровья мужского населения в РФ делает крайне актуальной проблему усиления внимания урологов к этому вопросу и оптимизации алгоритмов диагностики и лечения ЭД.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- McVary KT. Erectile dysfunction. *New Engl J Med* 2007; 357: 2472–81.
- Carey M.P., Johnson B.T. Effectiveness of yohimbine in the treatment of erectile disorder: four metaanalytic integrations. *Arch Sex Behav* 1996; 25: 341–60.
- Пушкарь Д.Ю., Сегал А.С., Багаев А.Г., Носовицкий П.Б. Йохимбин в терапии эректильной дисфункции. *Урология*. 2002; 6: 34–7. [Pushkar D.Iu., Segal A.S., Bagaev A.G., Nosovitskii P.B. Iokhimbin v terapii erektil'noi disfunktsii. *Urologiia*. 2002; 6: 34–7 (in Russian).]
- Reffelmann T, Kloner RA. Therapeutic Potential of Phosphodiesterase 5 Inhibition for Cardiovascular Disease. *Circulation* 2003, 15: 239–44.
- Ахведиани Н.Д., Алленов С.Н., Матюхов И.П., Инояттов Ж.Ш. Эректильная дисфункция: современное состояние проблемы. *Медицинский совет*. 2015; (2): 28–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-2-28-32 [Akhvediani N.D., Allenov S.N., Matiukhov I.P., Inoiatov Zh.Sh. Erektill'naia disfunktsiia: sovremennoe sostoianie problemy. *Meditinskii sovet*. 2015; (2): 28–32. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-2-28-32 (in Russian).]
- Costa P, Avances C, Wagner L. Erectile dysfunction: knowledge, wishes and attitudes. Results of a French study of 5099 men aged 17 to 70. *Prog Urol* 2003; 13: 85–91.
- Feneley MR, Carruthers M. Is testosterone treatment good for the prostate? Study of safety during long-term treatment. *J Sex Med* 2012, 9: 2138–49.
- Nicolosi A, Glasser DB, Brock G et al. Diabetes and sexual function in older adults: results of an international survey. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2002; 2: 336339.
- Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol* (Baltimore) 2004; 171 (6): 2341–5.
- Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И. Нарушение мочеиспускания и сексуальной функции у больных доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Врач*. 2003; 6: 34–7. [Pushkar D.Iu., Rasner P.I. Narushenie mocheispuskaniia i seksual'noi funktsii u bol'nykh dobrokachestvennoi giperplaziei predstatel'noi zhelezy. *Vrach*. 2003; 6: 34–7 (in Russian).]
- Braun M, Wassmer G, Klotz T et al. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res* 2000; 12 (6): 305–11.
- De Nunzio C1, Aronson W, Freedland SJ et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol* 2012 Mar; 61 (3): 560–70.
- Moul S, McVary KT. Lower urinary tract symptoms, obesity and the metabolic syndrome. *Curr Opin Urol* 2010; 20:7–12.
- Ogden CL, Carroll MD, Fryar CD, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2011–2014. *NCHS Data Brief* 2015; 219: 1–8.
- <http://www.euro.who.int/ru/health-topics/Life-stages/sexual-and-reproductive-health/news/news/2011/06/sexual-health-throughout-life/definition>
- Lane-Cordova AD, Kershaw K, Liu K et al. Association Between Cardiovascular Health and Endothelial Function With Future Erectile Dysfunction: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Am J Hypertens* 2017; 30 (8): 815–21.
- Kouidrat Y, Pizzol D, Cosco T et al. High prevalence of erectile dysfunction in diabetes: a systematic review and meta-analysis of 145 studies. *Diabet Med* 2017; 34 (9): 1185–92. DOI: 10.1111/dme.13403
- Пушкарь Д.Ю., Камалов А.А., Аль-Шукри С.Х. и др. Эпидемиологическое исследование распространенности эректильной дисфункции в Российской Федерации. *РМЖ*. 2012; 3: 112. [Pushkar D.Iu., Kamalov A.A., Al-Shukri S.Kh. et al. Epidemiologicheskoe issledovanie rasprostranennosti erektil'noi disfunktsii v Rossiiskoi Federatsii. *RMZh*. 2012; 3: 112 (in Russian).]
- Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO et al. A Study of Sexuality and Health among Older Adults in the United States *N Engl J Med* 2007; 357 (8): 762–74.
- Laumann EO, Gagnon JH, Michael RT, Michaels S. *The social organization of sexuality: Sexual practices in the United States*. Chicago, IL: The University of Chicago Press, 1994.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», главный уролог Минздрава России и Департамента здравоохранения г. Москвы. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Dmitrii Yu. Pushkar – Acad. RAS, D. Sci. (Med.), Full Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Раснер Павел Ильич – д-р мед. наук, проф. каф. урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: dr.rasner@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8383-3507>

Pavel I. Rasner – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry/ ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8383-3507>

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.07.2020

Кожные формы мастоцитоза в детской практике. Клиническое наблюдение пятнисто-папулезной формы мастоцитоза у грудного ребенка

О.Б. Тамразова^{1,2}, Е.А. Глухова¹

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

²ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
anait_tamrazova@mail.ru

Аннотация

Мастоцитоз (МЦ) – представляет собой группу гетерогенных неопластических состояний, характеризующихся повышенной пролиферацией и накоплением тучных клеток в различных органах и тканях. В данной статье представлены новейшая классификация МЦ и принципы диагностики. Отдельно рассмотрена каждая форма кожного МЦ с рекомендациями по ведению пациентов с данным состоянием. В статье приведен клинический пример типичного проявления МЦ у полуторагодовалого ребенка.

Ключевые слова: мастоцитоз, классификация, диагностика, клинический пример.

Для цитирования: Тамразова О.Б., Глухова Е.А. Кожные формы мастоцитоза в детской практике. Клиническое наблюдение пятнисто-папулезной формы мастоцитоза у грудного ребенка. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1: 60–66. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00009

Cutaneous types of mastocytosis in paediatry. Case report of maculopapular cutaneous mastocytosis in an infant

Olga B. Tamrazova¹, Evgeniya A. Glukhova²

¹People's Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

²Bashlyaeva Children City Clinical Hospital, Moscow, Russia
anait_tamrazova@mail.ru

Abstract

Mastocytosis is a heterogeneous group of neoplasms characterized by increased mast cells proliferation and accumulation in various organs and tissues. The paper introduces the newest mastocytosis classification and diagnosis principles. Each type of cutaneous mastocytosis is discussed separately, with the recommendations for the affected patients' management. The paper reports the typical mastocytosis manifestations in a 1(1/2)-year-old infant.

Key words: mastocytosis, classification, diagnosis, case report.

For citation: Tamrazova O.B., Glukhova E.A. Cutaneous types of mastocytosis in paediatry. Case report of maculopapular cutaneous mastocytosis in an infant. Clinical review for general practice. 2020; 1: 60–66. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00009

Мастоцитоз (МЦ) – редкое заболевание, которое представляет собой разнообразную группу неопластических состояний, с характерной пролиферацией тучных клеток (ТК) в коже, а при некоторых формах (более типичных для взрослого возраста) и в костном мозге, лимфатических органах и других системах организма [1].

Первое описание типичных кожных проявлений МЦ опубликовано в 1869 г. E. Nettleship и W. Тау, тогда ученые отнесли заболевание к хронической крапивнице, оставляющей после себя бурые пятна [2]. В 1878 г. A. Sangster предложил обозначение «пигментная крапивница» [3], а в 1953 г. R. Degos ввел термин «мастоцитоз». В течение многих лет МЦ считался исключительно заболеванием

кожи, однако в 1949 г. впервые был описан случай системного МЦ [4].

В зависимости от распространенности процесса и объема вовлеченных тканей принято выделять кожный и системный МЦ [5]. В первом случае уровень поражений ограничивается только кожей, такая форма наиболее характерна для детей, в подавляющем большинстве случаев имеет доброкачественное течение, проходит к подростковому возрасту и является самой частой. Во втором случае вовлекаются внутренние органы (костный мозг, лимфатические узлы, селезенка, желудочно-кишечный тракт), такое состояние отмечается у взрослых пациентов и относится к группе орфанных заболеваний [6]. Частота встре-

чаемости МЦ достигает 1:10 000, однако можно предположить более высокие значения показателя, ввиду недостаточной диагностики данной патологии [7].

Этиология. Несмотря на явную взаимосвязь с генетическими факторами, вопрос этиологии до конца не изучен. В первую очередь остается непонятным транзиторный характер МЦ у детей при наличии мутации [8]. Развитие МЦ у взрослых связывают с наличием специфических мутаций генов, которые носят спорадический характер, но могут встречаться и семейные случаи заболевания [9].

Патогенез. Центральным звеном патогенеза МЦ является ТК, при дегрануляции которой происходит выброс большого количества медиаторов воспаления, цитокинов и продуктов жирового обмена [10]. В норме данная реакция относится к защитным механизмам, однако при МЦ носит гиперрегичекий характер. Отмечается как IgE-опосредованный, так и неиммунный механизм дегрануляции, триггерами в этом случае могут выступать фрагменты комплемента, цитокины, нейропептиды, биологически активные компоненты яда насекомых, а также ряд физических и химических факторов [11].

Нормальное развитие ТК требует взаимодействия между фактором роста ТК (Stem Cell Factor, SCF) и рецепторами с-KIT, которые экспрессируются на мембране ТК и являются протоонкогенами. SCF стимулирует пролиферацию ТК и предотвращает преждевременный апоптоз. При МЦ выявлены мутации белка с-KIT, которые приводят к усилению эффекта при взаимодействии с SCF, как результат – гиперпролиферация ТК, увеличение длительности их жизни и чрезмерной дегрануляции. Помимо этого, взаимодействие фактора роста и протоонкогенов с-KIT, обнаруженных на мембране меланоцитов, приводит к стимуляции их пролиферации и избыточному синтезу меланина, что объясняет явление пигментации элементов МЦ [10].

У 90% взрослых с МЦ обнаружена специфическая мутация с-KIT D816V, тогда как дети с МЦ имеют идентичную мутацию с-KIT примерно в 35% случаев, у 40–50% детей выявляются другие мутации гена с-KIT, в остальных случаях не обнаружено генетических нарушений [12, 13].

В современной классификации МЦ, принятой Всемирной организацией здравоохранения в 2016 г. (табл. 1), выделены 2 большие группы, принципиально различные по возрасту дебюта, объему поражений и прогнозам заболевания [14]. Кожный МЦ встречается чаще системного и представлен тремя клиническими формами: пятнисто-папулезный (более известный как пигментная крапивница), диффузный МЦ и мастоцитомы. До классификации 2016 г. к кожной форме МЦ также относили telangiectasia macularis eruptiva perstans (ТЕМР, или телеангиэктазия пятнистая эруптивная персистирующая), для которой характерно помимо типичных красно-бурых пятен наличие телеангиэктазий на коже шеи, груди, плечах и верхней трети груди, встречается чаще у взрослых женщин [15]. На данный момент это состояние решено не выделять в отдельную клиническую форму, так как его связывают с индивидуальными особенностями васкуляризации кожи, которые не имеют клинического значения и прогностической

Таблица 1. Классификация
Table 1. Classification of mastocytosis

Кожный МЦ	<ul style="list-style-type: none"> • Макулопапулезный КМ (пигментная крапивница) • Диффузный • Мастоцитомы кожи
Системный МЦ	<ul style="list-style-type: none"> • Индолентный системный МЦ • Тлеющий системный МЦ • Системный МЦ, ассоциированный с гематологическим новообразованием • Агрессивный системный МЦ • Тучноклеточный лейкоз
Тучноклеточная саркома	

важности. К системным МЦ относят: индолентный системный МЦ; тлеющий системный МЦ; системный МЦ, ассоциированный с гематологическим новообразованием; агрессивный системный МЦ; тучноклеточный лейкоз [12].

Основная задача дерматовенеролога диагностировать МЦ, а также дифференцировать кожный и системный МЦ между собой: при наличии признаков системного МЦ направить пациента на консультацию к гематологу для подтверждения диагноза и определения тактики лечения, при исключении явлений системных форм – динамическое наблюдение пациента и назначение симптоматической терапии по необходимости.

Диагностика. Для всех форм МЦ характерно наличие высыпаний (исключением является системный МЦ без поражения кожи). Для первичных элементов патогномичным является положительный феномен Дарье–Унны, который заключается в высвобождении медиаторов воспаления из ТК при механическом раздражении (трение шпателем пятна или папулы в течение 10–20 с). При этом в течение 1 мин наблюдается образование волдыря (отек и покраснение элемента при отсутствии реакции окружающей здоровой кожи, что отличает данный феномен от явлений дермографизма) [12].

В ходе клинических исследований определено два пика заболеваемости: 55% случаев заболевания наблюдается в возрасте до 6 мес, 35% приходится на возраст 20–40 лет [16]. Как было отмечено ранее, для взрослого населения характерны системные формы, а для детей – кожные. Поэтому для пациентов в возрасте после 18 лет необходимо комплексное обследование, которое включает: определение уровня сывороточной триптазы в крови, костномозговую пункцию [определение реакции на триптазу и/или обнаружение KIT-мутации; иммунофенотипирование ТК (CD25+ и/или CD2+)], генетическое исследование клеток крови и пораженных органов на наличие KIT-мутации.

Критерием постановки диагноза «системный МЦ» является наличие 1 большого и 1 малого критерия или 3 малых критериев (табл. 2) [14].

В дерматологической практике всем пациентам, независимо от возраста, необходимо исследование крови для определения уровня сывороточной триптазы. У взрослого при уровне сывороточной триптазы >20 нг/мл требуется консультация гематолога для проведения диагностиче-

Таблица 2. Критерии постановки диагноза «системный МЦ»
Table 2. Systemic mastocytosis diagnostic criteria

Большой критерий	Наличие инфильтратов ТК (более 15 клеток) с положительной реакцией на триптазу, выявленные в костном мозге и/или других органах и тканях, кроме кожи
Малые критерии	Наличие >25% веретеновидных атипичных ТК или >25% незрелых ТК в биоптатах костного мозга и/или других органах и тканях
	Выявление ТК в костном мозге, крови или других внекожных органах с экспрессией CD25+ и/или CD2+
	Выявление активационной точечной мутации в кодоне 816 гена KIT в крови, костном мозге или другом органе, за исключением кожи
	Уровень триптазы в сыворотке крови >20 нг/мл (не используется, если доказано наличие другого клонального миелоидного расстройства)

ских процедур. У детей показатель обычно находится в пределах нормы, однако при выраженных кожных проявлениях может наблюдаться значительное повышение сывороточной триптазы с последующим снижением до референсных значений в течение 1–2 лет [12, 17–20]. Есть мнение, что у детей при уровне сывороточной триптазы >100 нг/мл необходимо проведение биопсии костного мозга [21].

Клинические формы кожного МЦ

Пятнисто-папулезная форма кожного МЦ (ППКМ), более известная как «пигментная крапивница», имеет распространенный характер в виде пятен или папул округлых очертаний от желтого до красно-коричневого цвета. В зависимости от размеров элементов, их однородности и локализации принято выделять две группы: полиморфный и мономорфный ППКМ [12, 20] (рис. 1).

А) **Полиморфный ППКМ.** Чаще всего данное состояние наблюдается у детей, проявляется в первые 6 мес жизни или с рождения в виде пигментных папул [12, 22].

Рис. 1. Пятнисто-папулезная форма кожного МЦ.
Fig. 1. Maculopapular cutaneous mastocytosis (urticaria pigmentosa).



С течением времени они могут претерпевать изменения с развитием пузырей при сильном раздражении, бляшек в более позднем возрасте и пятен в исходе заболевания. Чаще элементы разрешаются полностью, реже – с развитием очагов атрофии, напоминающих анетодермию. Для полиморфного ППКМ характерен ассиметричный характер высыпаний с возможным вовлечением всех участков тела (кожи туловища, головы и конечностей, за исключением кожи лица). Данное состояние носит доброкачественный характер, в большинстве случаев самостоятельно разрешается к пубертату и не связано с развитием системного МЦ [12]. Уровень сывороточной триптазы в крови, как правило, в пределах нормы или незначительно повышен [12, 18–20]. Дети с полиморфным ППКМ нормально переносят вакцинацию, в редких случаях при распространенном процессе может наблюдаться аллергическая реакция [22].

Б) **Мономорфный ППКМ.** Зачастую мономорфный ППКМ, в отличие от полиморфного, дебютирует во взрослом возрасте с высыпаний на коже нижней части живота и бедер, которые могут медленно распространяться на туловище, верхние и нижние конечности. Сыпь представлена округлыми гладкими папулами, размерами 2–5 мм, чуть возвышающимися над поверхностью здоровой кожи, цвет может варьировать от желтого до коричневого [23, 24]. В 95% случаев у взрослого населения данное состояние ассоциировано с системным МЦ [23, 25]. В редких случаях клиническую картину мономорфного ППКМ можно встретить у детей, при этом определяется стойкое повышение уровня сывороточной триптазы в крови [20, 26]. Как правило, такие дети имеют тенденцию к хронизации процесса, а значит, требуют осторожности по поводу системных форм МЦ [12].

Диффузный кожный мастоцитоз (ДКМ) – редкое состояние, характеризующееся наличием крупных лихенифицированных зудящих очагов желто-коричневого, коричневого или красно-коричневого цвета неправильной формы с нечеткими границами (рис. 2). Первые высыпания локализуются в крупных складках, далее процесс может распространяться и приобретать генерализованный характер вплоть до развития эритродермии [27]. Механическое раздражение, укус насекомого или повышение температуры тела может привести к образованию крупных

Рис. 2. Диффузный кожный МЦ.
Fig. 2. Diffuse cutaneous mastocytosis.



пузырей, заполненных серозным или геморрагическим содержимым, поэтому проведение пробы на наличие феномена Дарье–Унны нежелательно [28, 29]. Тенденция к эпидермолизу обычно снижается в первые 3–4 года от начала заболевания, которое зачастую приходится на первые месяцы жизни [12]. На ранних этапах отмечается повышенный уровень сывороточной триптазы (может быть >100 мг/л), со временем показатель снижается до нормальных значений. Как и полиморфный ППКМ, ДКМ имеет транзиторный характер с разрешением процесса к подростковому возрасту [12, 28, 30].

Мастоцитомы. Самая распространенная и доброкачественная форма среди трех перечисленных, диагностируется в 65% случаев кожного МЦ [31]. В первые месяцы от рождения на коже ребенка появляется одиночная папула желтого, оранжевого или светло-коричневого цвета. Для нее характерны округлая или овальная форма, четкие границы, гладкая или морщинистая, как «апельсиновая корка», поверхность, также может наблюдаться образование везикулы в центре элемента при травматизации, расчесах или при проведении пробы на наличие феномена Дарье–Унны (рис. 3, 4). Папула со временем может увеличиваться до 2–5 см в диаметре, а затем спонтанно регрессировать. В редких случаях на коже могут встречаться несколько подобных элементов, тогда при наличии 4 и более папул принято классифицировать состояние как ППКМ [12].

Лечение. ДКМ имеет благоприятный прогноз с самостоятельным разрешением, поэтому не требует серьезного лечения. Однако важным пунктом контроля кожных форм МЦ является исключение из жизни триггерных факторов дегрануляции ТК, под действием которых развивается отек, покраснение высыпаний вплоть до образований пу-

Рис. 3. Мастоцитомы на голени у грудного ребенка.
Fig. 3. Mastocytoma on the lower leg of an infant.



Рис. 4. Мастоцитомы на голени у грудного ребенка. Положительный феномен Дарье–Унны.
Fig. 4. Mastocytoma on the lower leg of an infant. Positive Darier–Unna phenomenon.



зырей. К таким факторам относятся холод, тепло, механическое раздражение, лекарственные препараты, укусы насекомых и т.д. [23].

В том случае, если пациент с ППКМ или ДКМ страдает от зуда или когда действие внешних факторов неизбежно или состоялось, необходимо назначение симптоматической терапии. В первую очередь к ней относятся антигистаминные препараты II поколения, а при наличии проблем со сном – I поколения [32]. Также возможно назначение стабилизаторов мембран ТК (кетотифен, кромогликат натрия) или антидепрессантов с противозудным действием. Перечисленные группы препаратов рекомендованы к применению на длительный срок [33].

У пациентов с ДКМ или распространенным ППКМ не исключена массивная дегрануляция ТК с выбросом огромного количества медиаторов воспаления в кровотоки с последующим развитием не только кожной симптоматики, но и системных проявлений в виде спазмов желудочно-кишечного тракта, диареи, одышки, головной боли и анафилактической реакции [28, 34, 35]. В таких случаях требуется назначение коротким курсом глюкокортикостероидов в виде инъекций [6, 36].

Назначение топических глюкокортикостероидов пациентам с мастоцитомой приводит к хорошим результатам, зачастую наблюдается полное разрешение бляшек [6, 37].

Из немедикаментозных методов лечения стоит выделить фототерапию: пациенты после пребывания на солнце отмечают уменьшение зуда, устойчивость к действию факторов внешней среды, а при ДКМ истончение лихенифицированных очагов [33]. Описаны положительные результаты со стороны кожных проявлений при применении ПУВА-терапии у взрослых пациентов с системными формами МЦ [38].

Собственные наблюдения

Родители ребенка С. (возраст 1 год 6 мес) обратились в консультативно-диагностическое отделение ДГКБ им. З.А. Башляевой в октябре 2018 г. с жалобами на многочисленные высыпания на коже туловища и конечностей. Жалоб на зуд элементов, а также боли в животе и жидкий стул родители не предъявляли.

Из анамнеза известно, что ребенок родился от 1-й беременности, самостоятельных родов на 40-й неделе. Ранний анамнез без особенностей. Семейный анамнез не отягощен.

С июля 2018 г. родители стали замечать появление пигментированных пятен на коже у мальчика, которые имели тенденцию к постепенному распространению, количество пятен постепенно увеличивалось. При трении элементов одеждой и на фоне лихорадки (при острой респираторной вирусной инфекции) некоторые пятна меняли цвет и становились розовыми и отечными. Самочувствие ребенка, по оценке матери, хорошее. Самостоятельно родители местно на пятна применяли цинковую пасту и увлажняющие кремы. Разными педиатрами по месту жительства ранее были выставлены следующие диагнозы: атопический дерматит неуточненный, позднее был заподозрен нейрофиброматоз. По поводу атопического дерматита была назначена терапия антигистаминными препаратами (капли Фенистил) и местно назначался 1% крем пимекролимуса без эффекта. Мальчик был проконсультирован у невропатолога, который не подтвердил диагноз нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена).

Status praesens: состояние удовлетворительное. Нормального телосложения, нормального питания. Носовое дыхание свободное. Зев умеренно гиперемирован, без налетов. Миндалины увеличены до 1-й степени, наложения отсутствуют. В легких дыхание пуэрильное, проводится во всех отделах, хрипов нет. Тоны сердца громкие, ритм правильный, шумы отсутствуют. Язык влажный, не обложен. Живот не вздут, мягкий, доступен глубокой пальпации, болезненный в области эпигастрия. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Стул оформленный до 1 раза в 2–3 суток, примеси отсутствуют. Мочеиспускание безболезненное. Симптом поколачивания отрицательный. Отеков нет. Сознание ясное. Менингеальные и очаговые симптомы отрицательны.

Status localis: патологический кожный процесс носит распространенный характер. Высыпания представлены

Рис. 5. Распространенный пятнисто-папулезный кожный МЦ у ребенка 1,5 года.

Fig. 5. Generalized maculopapular cutaneous mastocytosis (urticaria pigmentosa) in a 1(1/2)-year-old infant.



Рис. 6. Распространенный пятнисто-папулезный кожный МЦ. Положительный феномен Дарье–Унны.

Fig. 6. Generalized maculopapular cutaneous mastocytosis (urticaria pigmentosa). Positive Darier–Unna phenomenon.



многочисленными мономорфными пигментными пятнами розово-коричневого цвета размером от 5–10 мм в диаметре, расположенными на коже туловища, лица и конечностях (рис. 5). При проведении граттажа (растирания шпателем) элементов отмечается положительный симптом Дарье–Унны (рис. 6).

Заключение дерматовенеролога: МЦ (кожная пятнисто-папулезная форма). Рекомендовано проведение следующих исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови и мочи, определение уровня сывороточной триптазы в крови, медико-генетическое типирование, рентгенография позвоночника, ультразвуковая диагностика органов брюшной полости.

Результаты исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови и мочи – значения в референсных пределах. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости, рентгенографии позвоночника патологии не выявлено. Анализ уровня сывороточной триптазы в крови: 9,07 мкг/л (норма до 11 мкг/л). Медико-генетическое типирование не выявило мутации гена c-KIT.

Рекомендовано обязательное исключение воздействия триггерных факторов (купание в горячей воде, перегрев ребенка, инсоляции и механическое раздражение предметами одежды), а также ограничение приема или полный отказ от лекарственных препаратов: нестероидных противовоспалительных препаратов, кодеина (в средствах от кашля), неомицина, тиамина, рентгеноконтрастных йодсодержащих веществ, хлорахина и др. Максимальная защита репеллентами ребенка от укусов насекомых.

Назначена специфическая диета с максимальным исключением из рациона продуктов, способствующих высвобождению гистамина: малины, клубники и других ягод, редиски, шпината, пасленовых, сыров, газированных напитков, консервов и т.д.

При появлении отежных элементов рекомендовано местное применение коротким курсом метилпреднизолона ацепоната и антигистаминных препаратов перорально.

Динамическое наблюдение 1 раз в полгода у дерматолога.

Заключение. Кожные формы МЦ (пигментная крапивница) нередко встречаются в детской практике. Практически всегда диагностика педиатрами данного заболевания вызывает сложности и ошибки.

Высыпания при кожных формах МЦ выявляются в первые месяцы жизни ребенка, характеризуются благоприятным течением с самостоятельным разрешением к подростковому возрасту. Основной рекомендацией для пациентов с кожными формами является исключение триггерных факторов дегрануляции ТК, в распространенных случаях включает в себя прием антигистаминных препаратов и местное назначение кортикостероидных средств коротким курсом.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Arock M, Valent P. Pathogenesis, classification and treatment of mastocytosis: state of the art in 2010 and future perspectives. *Expert Rev Hematol* 2010; 3: 497–516.
2. Nettelship E, Tay W. Rare forms of urticarial. *BMJ*; 1869; 2: 323–30.
3. Sangster A. An anomalous mottled rash, accompanied by pruritus, factitious urticaria and pigmentation, 'urticaria pigmentosa' (?). *Trans Clin Soc London* 1878; 11: 161–3.
4. Ellis JM. Urticaria pigmentosa. A report of a case with autopsy. *AMA Arch Pathol* 1949; 48: 426–9.
5. Tamay Z, Ozceker D. Current approach to cutaneous mastocytosis in childhood. *Turk Pediatri Ars* 2016; 51 (3): 123–7.
6. Le M, Miedzybrodzki B, Olynych T et al. Natural history and treatment of cutaneous and systemic mastocytosis. *Postgrad Med* 2017; 129 (8): 896–901.
7. Brockow K. Epidemiology, prognosis, and risk factors in mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34 (2): 283–95.
8. Потапенко В.Г., Скорюкова К.А. Мастоцитоз у детей и взрослых. Результаты анализа Российской группы пациентов. *Клиническая патофизиология*. 2017; 23 (3): 54–60. [Potapenko V.G., Skorukova K.A. Mastotsitoz u detei i vzroslykh. Rezul'taty analiza Rossiiskoi gruppy patsientov. *Klinicheskaja patofiziologija*. 2017; 23 (3): 54–60 (in Russian).]
9. Wilson T, Maric I, Simakova O et al. Clonal analysis of NRAS activating mutations in KIT-D816V systemic mastocytosis. *Haematologica* 2011; 96 (3): 459–63.
10. Carter MC, Metcalfe DD. Paediatric mastocytosis. *Arch Dis Child* 2002; 86 (5): 315–19.
11. Цибулькина В.Н., Цибулькин Н.А. Патопфизиология тучных клеток при мастоцитозе: значение в клинике и диагностике. *Практическая медицина*. 2016; 9 (101): 7–11. [Tsibul'kina V.N., Tsibul'kin N.A. Patofiziologija tuchnykh kletok pri mastotsitoze: znachenie v klinike i diagnostike. *Prakticheskaja meditsina*. 2016; 9 (101): 7–11 (in Russian).]
12. Hartmann K, Escribano L, Grattan C et al. Cutaneous manifestations in mastocytosis: consensus report of the European Competence Network on Mastocytosis, the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, and the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (1): 35–45.
13. Méni C, Bruneau J, Georjin-Lavialle S et al. Paediatric mastocytosis: a systematic review of 1747 cases. *Br J Dermatol* 2015; 172 (3): 642–51.
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127 (20): 2391–405.
15. Marrouche N, Grattan C. TMEP or not TMEP: that is the question. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (3): 581–2.
16. Pardani A., Tefferi A. Systemic mastocytosis in adults: a review on prognosis and treatment based on 342 Mayo Clinic patients and current literature. *Curr Opin Hematol* 2010; 17 (2): 125–32.
17. Valent P, Escribano L, Broesby-Olsen S et al. Proposed diagnostic algorithm for patients with suspected mastocytosis: a proposal of the European Competence Network on Mastocytosis. *Allergy* 2014; 69: 1267–74.
18. Uzzaman A, Maric I, Noel P et al. Pediatric-onset mastocytosis: a long term clinical follow-up and correlation with bone marrow histopathology. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 629–34.
19. Ben-Amitai D, Metzker A, Cohen HA. Pediatric cutaneous mastocytosis: a review of 180 patients. *Isr Med Assoc J* 2005; 7: 320–2.
20. Wiechers T, Rabenhorst A, Schick T et al. Large maculopapular cutaneous lesions are associated with favorable outcome in childhood-onset mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136 (6): 1581–90.
21. Castells M. Diagnosis and treatment of cutaneous mastocytosis in children: practical recommendations. *Am J Clin Dermatol* 2011; 12 (4): 259–70.
22. Torreló A, Alvarez-Twose I, Escribano L. Childhood mastocytosis. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24 (4): 480–6.
23. Bergström A, Rollman O, Emtestam L et al. Cutaneous mastocytosis – update and clinical guidelines. *Lakartidningen* 2018; Oct 22; 115.
24. Brockow K, Scott LM, Worobec AS et al. Regression of urticaria pigmentosa in adult patients with systemic mastocytosis: correlation with clinical patterns of disease. *Arch Dermatol* 2002; 138 (6): 785–90.
25. Broesby-Olsen S, Dybedal I, Gülen T et al. Multidisciplinary management of mastocytosis – Nordic expert group consensus. *Acta Derm Venereol* 2016; 96 (5): 602–12.
26. Lange M, Nedoszytko B, Gorska A et al. Mastocytosis in children and adults: clinical disease heterogeneity. *Arch Med Sci* 2012; 8: 533–41.
27. Болотная Л.А. Тучные клетки и мастоцитоз. *Дерматология та венерология*. 2016; 3 (73): 5–14. [Bolotnaia L.A. Tuchnye kletki i mastotsitoz. *Dermatologija ta venerologija*. 2016; 3 (73): 5–14 (in Russian).]
28. Matito A, Azaña JM, Torreló A, Alvarez-Twose I. Cutaneous Mastocytosis in Adults and Children: New Classification and Prognostic Factors. *Immunol Allergy Clin North Am* 2018; 38 (3): 351–63.
29. Alvarez-Twose I, Jara-Acevedo M, Morgado JM et al. Clinical, immunophenotypic, and molecular characteristics of well-differentiated systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137 (1): 168–78.

30. Carter MC, Clayton ST, Komarow HD, et al. Assessment of clinical findings, tryptase levels, and bone marrow histopathology in the management of pediatric mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136 (6): 1673–9.
31. Middelkamp Hup MA, Heide R, Tank B et al. Comparison of mastocytosis with onset in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16 (2): 115–20.
32. Barton J, Lavker RM, Schechter NM et al. Treatment of urticaria pigmentosa with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1985; 121 (12): 1516–23.
33. Потапенко В.Г., Скорюкова К.А., Лисуква Е.В. и др. Мастоцитоз у детей: Характеристика группы 111 пациентов. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018; 97 (4): 135–40. [Potapenko V.G., Skoriukova K.A., Lisukova E.V. et al. Mastocytosis in children: Characteristics of a group of 111 patients. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2018; 97 (4): 135–40 (in Russian).]
34. Berezowska S, Flaig MJ, Rueff F et al. Adult-onset mastocytosis in the skin is highly suggestive of systemic mastocytosis. *Mod Pathol* 2014; 27 (1): 19–29.
35. Barnes M, Van L, DeLong L et al. Severity of cutaneous findings predict the presence of systemic symptoms in pediatric maculopapular cutaneous mastocytosis. *Pediatr Dermatol* 2014; 31 (3): 271–5.
36. Verma KK, Bhat R, Singh MK. Bullous mastocytosis treated with oral betamethasone therapy. *Indian J Pediatr* 2004; 71 (3): 261–3.
37. Patrizi A, Tabanelli M, Neri I et al. Topical corticosteroids versus “wait and see” in the management of solitary mastocytoma in pediatric patients: a long-term follow-up. *Dermatol Ther* 2015; 28 (2): 57–61.
38. Pyatilova P, Teplyuk N, Olisova O et al. Efficacy of PUVA in Russian patients with mastocytosis: a case series and review of literature. *Int J Dermatol* 2018; 57 (9): e59-e64. DOI: 10.1111/ijd.14103

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Тамразова Ольга Борисовна – д-р мед. наук, проф. каф. дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; врач-консультант ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой». E-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Olga B. Tamrazova – D. Sci. (Med.), Prof., People’s Friendship University of Russia, Bashlyaeva Children City Clinical Hospital. E-mail: anait_tamrazova@mail.ru

Глухова Евгения Александровна – врач-ординатор кафедры дерматовенерологии с курсом косметологии факультета непрерывного медицинского образования медицинского института ФГАОУ ВО РУДН

Evgeniya A. Glukhova – Medical Resident, People’s Friendship University of Russia

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.06.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.07.2020



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
20-22 октября 2020 года состоится

XIX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, экзопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будут проведены мероприятия для молодых ученых: Конференция «Таболкинские чтения» и Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии «вопрос-ответ» и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2020 года.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЦЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

2020

Москва, 20-22 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XIX Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

Несоответствие между результатами общепринятых и глобальных лабораторных тестов у кардиохирургического пациента (клинический случай)

Е.В. Ройтман

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия; ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия
roitman@hemostas.ru

Аннотация

Клинический случай демонстрирует несоответствия результатов тромбоэластографии и обычных методов лабораторной диагностики состояния системы гемостаза у кардиохирургического пациента в раннем послеоперационном периоде. Анализ выявленного несоответствия доказывает, что противопоставление лабораторных методов исследования состояния системы гемостаза недопустимо.

Ключевые слова: система гемостаза, коагулограмма, тромбоэластография.

Для цитирования: Ройтман Е.В. Несоответствие между результатами общепринятых и глобальных лабораторных тестов у кардиохирургического пациента (клинический случай). Клинический разбор в общей медицине. 2020; 1: 68–70. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00010

The inconsistencies between conventional and global lab tests in cardiosurgeric patient (a clinical case)

Eugene V. Roitman

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; Research Center of Neurology, Moscow, Russia
roitman@hemostas.ru

Absrtact

The clinical case demonstrates inconsistencies between the results of thromboelastography and conventional coagulation lab tests at the early postoperative period of patient undergoing cardiosurgery. The analyzing of the revealed discrepancy proves that the opposition of laboratory methods as 'one against the other' for studying the hemostatic system is unacceptable.

Key words: hemostasis, conventional tests, thromboelastography.

For citation: Roitman E.V. The inconsistencies between conventional and global lab tests in cardiosurgeric patient (a clinical case). Clinical reiew for general practice. 2020; 1: 68–70. DOI: 10.47407/kr2020.1.1.00010

Свертывание крови и непосредственно гемостаз обеспечиваются работой громадной функциональной суперсистемой гемокоагуляции. Будучи открытой, она реагирует адаптивными изменениями на любой патологический процесс в организме. Поэтому можно утверждать, что нет ни одного заболевания или патологического состояния, которые бы не отразились на системе гемокоагуляции. Но, впрочем, верно и обратное. А.Ю. Буланов в своей книге «Тромбоэластография в современной клинической практике. Атлас ТЭГ» (М., 2015) очень удачно сформулировал ключевые слова, характеризующие функционирование системы гемостаза, как «баланс» и «взаимодействие». Под ними понимаются: 1) баланс компонентов системы гемостаза между собой, т.е. в рамках самой системы, и 2) взаимодействие системы гемокоагуляции с другими системами организма. Как следствие, практически любая коагулопатия в своем изначальном понимании как «нарушение свертывания» сначала проявляет себя лабораторно, т.е. проявится в изменениях тех или иных тестов оценки состояния системы гемостаза. Не выявленные своевременно нарушения в системе свертывания крови приведут к клиническим прояв-

лениям в виде тромботических, геморрагических или тромбогеморрагических осложнений.

Методы, используемые для оценки состояния системы гемостаза, традиционно разделяются на так называемые обычные (клоттинговые, иммуноферментные, хромогенные, тесты оценки тромбоцитарной функции) и интегральные или «глобальные» (тромбоэластография, тромбоэластометрия, тест генерации тромбина). Первые должны дать информацию о состоянии отдельных компонентов, структур и процессов системы свертывания крови, фибринолитической системы, тромбоцитов, сосудистой стенки, а также оценивать эффект индивидуальной терапии. Образцом для исследования в этих тестах служит, как правило, плазма крови. Вторые должны обеспечить представление о процессе (!) свертывания крови как совокупности реакций плазменной гемокоагуляции и фибринолиза в присутствии активированных тромбоцитов, эритроцитов и лейкоцитов на фоне происходящего в организме. Поэтому определяющим условием отнесения таких методов к категории интегральных является использование в качестве материала для исследования образца цельной крови!

Не сложно предположить, что получаемая теми и другими методами диагностическая информация в целом должна быть сходной. Поэтому в силу разных причин (неких традиций, сложившейся материальной базы, финансовых возможностей, личных предпочтений и пр.) в лечебно-профилактических учреждениях применяются либо только обычные методы, либо только интегральные. При этом нередко интегральные тесты подаются как во всем превосходящие «обычные», пригодные в любых ситуациях, дающие больше информации и т.п. Однако поставим вопрос по-другому: «А насколько обычные и интегральные методы взаимозаменяемы?»

Рассмотрим этот вопрос на клиническом примере (клинический случай взят из личного архива автора).

Пациент А., 62 года, 94 кг, поступил в отделение кардиореанимации после операции аорто-коронарного/маммарокоронарного шунтирования. Интраоперационный период прошел без особенностей. Состояние в течение первых часов послеоперационного периода также без особенностей.

Для оценки состояния системы гемостаза в 1-й час послеоперационного периода была записана тромбоэластограмма, показавшая отсутствие свертывания крови в течение 50 мин (прямая линия). Наиболее частыми причинами такого являются избыток гепарина (неадекватная нейтрализация гепарина в конце операции), гемолиз и/или тромбоцитарная дисфункция. Обычным решением в подобной ситуации является повторная запись тромбоэластограммы с гепариназой, однако возможности для этого отсутствовали. Кроме того, полученные результаты никак не согласовывались с клинической картиной данного пациента в этом периоде наблюдения.

Исходя из имеющихся лабораторных возможностей, была выполнена запись тромбоэластограммы с набором «Функциональный фибриноген» (рис. 1).

Как видно из рис. 1 и из числовых данных обработки этой тромбоэластограммы, образование сгустка произошло, что исключает влияние гепарина. Кроме того, нормальные свойства образовавшегося сгустка свидетельствовали о нормальной работе клоттинговых механизмов.

Суммарное время на запись обеих тромбоэластограмм составило 124 мин, однако ситуация происходящего с системой гемостаза не стала более понятной.

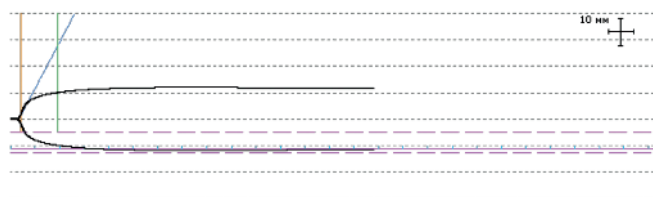
Только после этого проба крови была отправлена в лабораторию экспресс-диагностики. Результаты анализа (коагулограмма) представлены в табл. 1.

Можно видеть, что ни один из результатов тех самых отдельных («обычных») тестов как по отдельности, так и в совокупности не указывал на сколь-либо значимые нарушения системы гемостаза, поскольку полученные данные находились в пределах референтных значений для данной категории пациентов. Более того, оценка агрегационной способности тромбоцитов показала даже небольшое превышение верхней границы референтных интервалов. Одновременно не было выявлено присутствия свободного гемоглобина (гемолиз 0 мг%), а содержание С-реактивного белка составило 1,9 мг/л ($N < 5,0$ мг/л).

Суммарное время, затраченное на коагулограмму, т.е. время от момента получения пробы крови от пациента до момента получения результатов лечащим врачом, составило 25–26 мин.

К исходу первых – началу вторых суток после операции состояние пациента А. значительно ухудшилось, появились признаки снижения оксигенирующей функции легких, снижения диуреза и нарастание сердечной недостаточности. Послеоперационная кровопотеря составила

Рис. 1. Тромбоэластограмма «Функциональный фибриноген» пациента А. (записана в период между 2 и 3 ч после операции).
Fig. 1. Thromboelastogram (functional fibrinogen assay), patient A. (recorded 2-3 h after surgery).



Данные пробы		Единицы измерения	Норма
R	2,0	min	
K	7,5	min	
Angle	60,1	deg	
MA	22,3	mm	10–15
PMA	*0*		
G	1,4	d/sc	0,5–1,7
EPL	0,0	%	
A	23,4	mm	
LY30	0,0	%	
A30	22,3	mm	

Таблица 1. Коагулограмма пациента А. (время исследования – 3 ч после операции).
Table 1. Blood coagulation test, patient A. (determined 3 h after surgery).

Показатель	Результат
АЧТВ, с (35–47)	41,1
Протромбиновое время, с	20,2
МНО, у.е. (не более 2,0)	1,49
Тромбиновое время, с (10–15)	12
Фибриноген, г/л (2–4)	2,94
Агрегация тромбоцитов с индукторами:	
• аденозиндифосфат, %	64,1
• коллаген, %	86,7
Гемолиз, мг%	0
Гематокрит, %	35,2
Тромбоциты, тыс./мкл	174
Примечание. АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время, МНО – международное нормализованное отношение.	

350 мл, отделение содержимого по дренажам практически прекратилось.

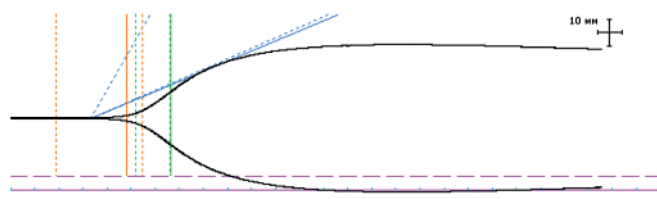
Плановый анализ системы гемостаза методом тромбоэластографии показал в целом нормальную картину, формирование плотного качественного сгустка и отсутствие признаков фибринолитической активности (рис. 2).

Поскольку кровотечения по дренажам уже не отмечалось в эти сроки, полученный результат предполагал начало антитромботической терапии с помощью низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе.

Однако параллельно выполненные также в плановом порядке биохимический анализ и коагулограмма позволили предположить, что ухудшение состояния пациента А. происходит на фоне развития системного воспалительного ответа (табл. 2).

О развитии системного воспалительного ответа свидетельствовали в совокупности такие признаки, как резкое

Рис. 2. Тромбоэластограмма пациента А. (записана в период между 24 и 26 ч после операции).
Fig. 2. Thromboelastogram, patient A. (recorded 24-26 h after surgery).



Данные пробы		Единицы измерения		Норма
R	24,0	min	< Выше	9–27
K	9,2	min		2–9
Angle	21,2	deg		22–58
MA	55,3	mm		44–64
PMA	*1,0*			
G	6,2	d/sc		3,6–8,5
EPL	0,0	%		0–15
A	53,4	mm		
CL	-2,1			-3–3
LY30	0,0	%		0–8

нарастание концентрации С-реактивного белка, одновременное снижение количества и агрегационной функции тромбоцитов и в какой-то степени нарастание концентрации фибриногена (хотя последнее могло быть и следствием проведенной трансфузионной терапии). Важно отметить, что эти же признаки характерны и для развития тромбоцитарного фенотипа процесса диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, характерного как раз на фоне воспаления. Кроме того, не следует забывать, что активация процесса диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови всегда сопровождается развитием полиорганной недостаточности.

Как следствие, результаты тромбоэластограммы оказались совсем не показательны в этой ситуации даже в сочетании с клинической картиной. Тогда как анализ результатов «обычных» тестов системы гемостаза, также с учетом клинической картины больного, повлиял на общую характеристику состояния пациента и на выбор дозы низкомолекулярного гепарина. Последняя была изменена с профилактической на лечебную (дозирование из расчета 0,1 мл раствора низкомолекулярного гепарина на каждые 10 кг массы тела больного).

Приведенный клинический случай демонстрирует следующее. Каждый метод обладает своими достоинствами и своими ограничениями. Более того, каждый из них был

Таблица 2. Результаты лабораторного обследования пациента А. в период между 24 и 26 ч после операции
Table 2. Laboratory test results obtained 24-26 h after surgery, patient A.

Показатель	Результат
АЧТВ, с (35–47)	28,1
Протромбиновое время, с	17,8
МНО, у.е. (не более 2)	1,29
Тромбиновое время, с (10–15)	12,4
Фибриноген, г/л (2–4)	4,71
Агрегация тромбоцитов с индукторами	
• аденозиндифосфат, %	27,3
• коллаген, %	29,1
Гематокрит, %	33,1
Тромбоциты, тыс./мкл	147
С-реактивный белок (N<5 мг/л)	78,2

разработан в свое время с различными целями применения. Каждый из так называемых обычных тестов – это отдельная характеристика отдельного процесса или участника в рамках всей гемостаза. При этом их результаты, как правило, обладают высокой воспроизводимостью. Но к относительным ограничениям обычных тестов можно отнести наличие преаналитического этапа и использование в качестве образца для исследования плазмы крови.

Интегральные методы, прежде всего тромбоэластография/тромбоэластометрия, – это комплексная характеристика состояния системы гемостаза «здесь и сейчас» при выполнении важнейшего условия – использования в качестве образца для исследования цельной крови. То есть это блестящее решение для point-of-care диагностики состояния системы гемостаза. Но при этом результат почти всегда казуистичен и слабовоспроизводим, а для его понимания требуется опыт чтения тромбоэластограмм, основанный на понимании сути этого метода. В противном случае причины нарушений не всегда возможно однозначно идентифицировать даже с привлечением дополнительных вариантов постановки тромбоэластограмм.

Таким образом, следует избавляться от чрезмерно завышенных ожиданий от любого из методов. Но важнейшим является все-таки другое: «Противопоставление лабораторных методов исследования состояния системы гемостаза недопустимо!»

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Ройтман Евгений Витальевич – д-р биол. наук, проф. каф. онкологии, гематологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; вед. науч. сотр. ФГБНУ «Научный центр неврологии». E-mail: roitman@hemostas.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>. Scopus Author ID: 7004167632. Researcher ID: M-6541-2017

Eugene V. Roitman – MD, Dr. Sci (Biol.), Prof., Department of Oncology, Hematology and Radiation Therapy, Pirogov Russian National Research Medical University; Research Center of Neurology. E-mail: roitman@hemostas.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3015-9317>; Scopus Author ID: 7004167632; Researcher ID: M-6541-2017

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.07.2020
Статья принята к печати / The article approved for publication: 21.07.2020



**MANAGE PAIN
УПРАВЛЯЙ БОЛЬЮ**



**НОВОЕ МЕСТО
ПРОВЕДЕНИЯ** > Radisson Blu Slavyanskaya
Москва, пл. Европы, 2

XI

M O S C O W

19–21 NOVEMBER
НОЯБРЯ 2020

M O S K O V A

XI Interdisciplinary
International Congress
«Manage Pain»

XI Междисциплинарный
Международный Конгресс
«Управляй Болью»



**АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ**

www.managepain.ru/congress

Смотрите прямые трансляции с Конгресса на портале **CON-MED.RU**

НАЗНАЧАЕМ АСКОРИЛ¹ – ЧТОБЫ КАШЕЛЬ ПРОХОДИЛ!²



АСКОРИЛ

Комбинированный препарат для взрослых и детей²



Показан для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с различными респираторными заболеваниями, включающими, наряду с другими, следующие²:

- острый бронхит, включая трахеобронхит;
- острый бронхит, обусловленный респираторными вирусами;
- хронический бронхит без дополнительного уточнения;
- ХОБЛ;
- астматический бронхит;
- пневмония



ИСТОЧНИКИ:

1. Данные информационно-аналитического агентства Ипсос (IPSOS), Оценка выписки (Prindex) за третий квартал 2019 года.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Аскорил ЛСР-003332/09, П №015290/01. Государственный реестр лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> от 02.2020.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Аскорил экспекторант. Регистрационный номер: П N015290/01. Лекарственная форма: сироп. Состав. Каждые 10 мл сиропа содержат: сальбутамол сульфат – 2 мг, бромгексина гидрохлорид – 4 мг, гвайфенезин – 100 мг. Показания к применению: для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с различными респираторными заболеваниями, включающими наряду с другими следующие: острый бронхит, включая трахеобронхит; острый бронхит, обусловленный респираторными вирусами; хронический бронхит без дополнительного уточнения; хроническая обструктивная болезнь легких; астматический бронхит; пневмония. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; тахикардия, миокардит, порок сердца (в том числе аортальный стеноз); декомпенсированный сахарный диабет; тиреотоксикоз; глаукома, печеночная или почечная недостаточность; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; желудочно-кровотечение; непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, недостаточность сахаразы-изомальтозы; детский возраст до 2 лет. С осторожностью назначают пациентам с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, при гипертиреозе, стенокардии, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, заболеваниях бронхов, сопровождающихся чрезмерным скоплением секрета. Не следует применять в сочетании с бета-адреноблокаторами. Побочное действие: перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Не применять одновременно с препаратами, подавляющими кашель, или комбинированными противопрозрадными препаратами. Гвайфенезин окрашивает мочу в розовый цвет. Сообщалось о единичных случаях тяжелых поражений кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, имевших связь во времени с приемом бромгексина гидрохлорида. Отпуск из аптек: по рецепту врача.

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата Аскорил. Регистрационный номер: ЛСР-003332/09. Лекарственная форма: таблетки. Состав. Одна таблетка содержит: сальбутамол сульфат – 2 мг, бромгексина гидрохлорид – 8 мг, гвайфенезин – 100 мг. Показания к применению: для симптоматической терапии продуктивного кашля, связанного с различными респираторными заболеваниями, включающими наряду с другими следующие: острый бронхит, включая трахеобронхит; острый бронхит, обусловленный респираторными вирусами; хронический бронхит без дополнительного уточнения; хроническая обструктивная болезнь легких; астматический бронхит; пневмония. Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; беременность, период грудного вскармливания; тахикардия, миокардит, порок сердца (в том числе аортальный стеноз); декомпенсированный сахарный диабет; тиреотоксикоз; глаукома, печеночная или почечная недостаточность; язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения; желудочно-кровотечение; непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, недостаточность сахаразы-изомальтозы; детский возраст до 6 лет. С осторожностью назначают пациентам с сахарным диабетом, артериальной гипертензией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии ремиссии, при гипертиреозе, стенокардии, тяжелых заболеваниях сердечно-сосудистой системы, заболеваниях бронхов, сопровождающихся чрезмерным скоплением секрета. Не следует применять в сочетании с бета-адреноблокаторами. Побочное действие: перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Не применять одновременно с препаратами, подавляющими кашель, или комбинированными противопрозрадными препаратами. Гвайфенезин окрашивает мочу в розовый цвет. Сообщалось о единичных случаях тяжелых поражений кожи, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, имевших связь во времени с приемом бромгексина гидрохлорида. Отпуск из аптек: по рецепту врача.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полной медицинской инструкцией по применению препарата.

Информационный материал для специалистов здравоохранения.



ООО «Гленмарк Импэкс» 115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 2, стр. 3, эт. 2
Тел. (499) 951-00-00 www.glenmark-pharma.ru

RUS-041-ASC-02.2020