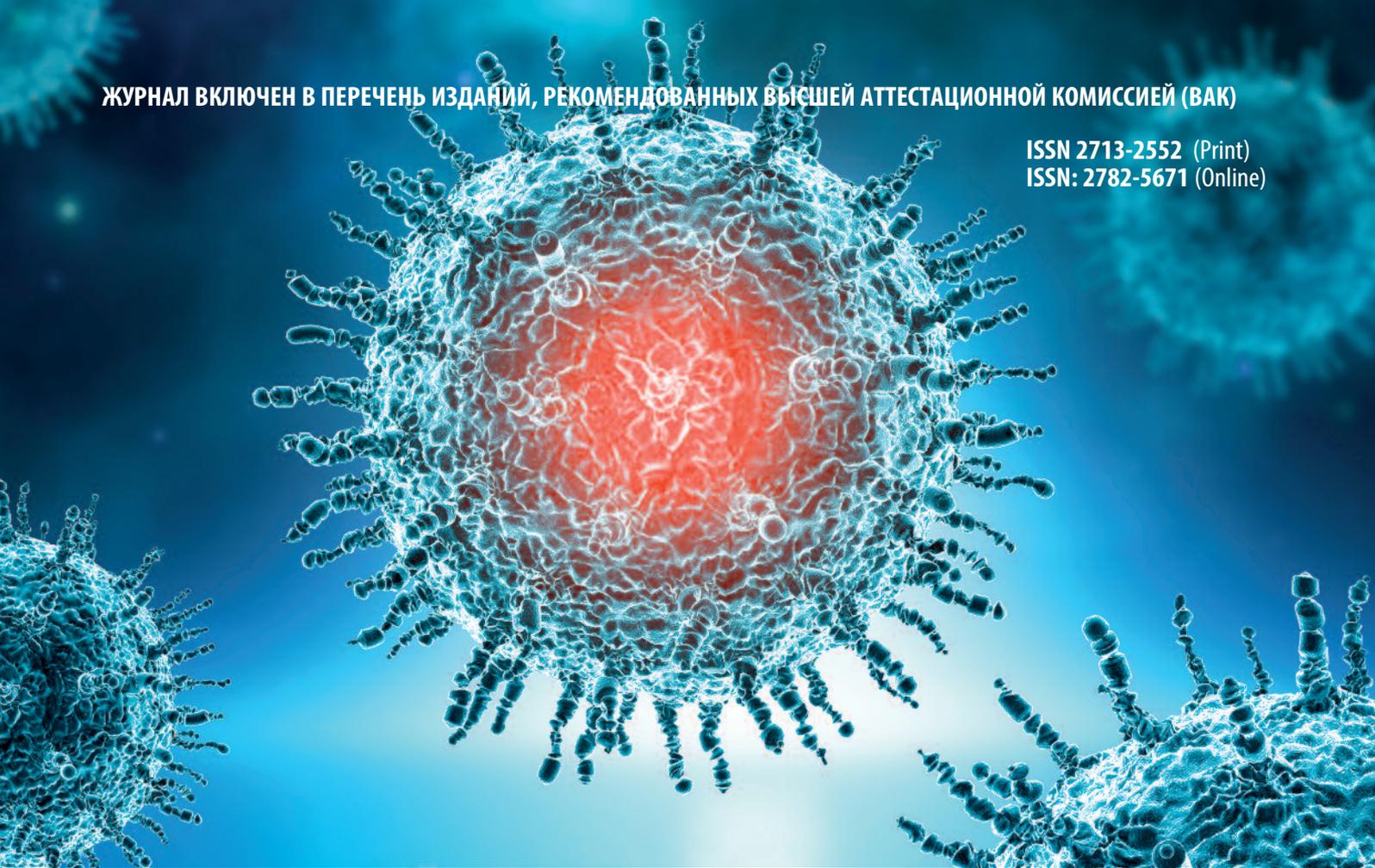


ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ (ВАК)

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



КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

в общей медицине

Патология пародонта и COVID-19:
возможные ассоциации

COVID-19, когнитивные нарушения
и оксидативный стресс

Нервная анорексия у молодой
пациентки: клинический разбор

Саркоидоз у детей: редко,
но возможно

Лейкоплакия слизистой полости рта
и красной каймы губ

Паранеопластическая
нефропатия

№2 2022



портал
CON-MED.RU





УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 сентября 2022 года состоится

XXI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
с международным участием



Научная программа XXI РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» будет включать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста. В рамках Конгресса пройдет более 15 сателлитных мероприятий, на которых будут рассмотрены актуальные вопросы в области педиатрии, неонатологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, кардиологии, неврологии, аллергологии и клинической иммунологии, нефрологии, различных направлений детской хирургии, отоларингологии, стоматологии и в других областях диагностики и лечения заболеваний детского возраста. Особое внимание будет уделено наследственным болезням у детей и новым генетическим технологиям. Во время проведения Конгресса будут организованы образовательные семинары, тренинги и курсы. Важным аспектом, который будет обсужден на конгрессе – это реформа медицинского образования в стране. На Конгрессе будет организован конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов. Молодым ученым будут вручены именные премии В.А. Таболина (по специальности педиатрия) и И.М. Коварского (по специальности стоматология).

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЦЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССАЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. А.И. ЕВДОКИМОВА
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ,
БИОТЕХНОЛОГИЙ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования, тем самым способствуя получению теоретических знаний в соответствии с требованиями современной медицины и стандартами лечения в области педиатрии и детской хирургии. Предлагаемая программа рассчитана на широкий круг специалистов позволяя охватить практически все разделы современной педиатрии.

На Конгрессе будет работать XXI МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии», в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания.

Прием тезисов до 1 июля 2022 года.

2022

Москва, 21-23 сентября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

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

Научно-исследовательский клинический институт
педиатрии и детской хирургии

Оргкомитет XXI Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

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

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР В ОБЩЕЙ МЕДИЦИНЕ
CLINICAL REVIEW FOR GENERAL PRACTICE

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

2022 / Том 3 / №2

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

ММА «МедиаМедика»

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

Сайт: con-med.ru

E-mail: media@con-med.ru

Советник по управлению и развитию:

Т.Л. Скоробогат

Научный редактор: Д.А. Катаев

Менеджер по работе с ключевыми клиентами:

Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Направления

«Кардиология», «Эндокринология», «Онкология» –

Т.А. Романовская

Направления

«Неврология», «Ревматология», «Гинекология» –

С.Ю. Шульгина

По вопросам рекламы:

Телефон: +7 (495) 926-29-83

Учредитель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

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

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

Издатель: ООО «МЕДИАФОРМАТ»

Адрес редакции: 115054, Москва,

Жуков проезд, 19, эт.2, пом. XI

Адрес типографии:

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

Периодичность: 12 номеров в год.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Каталог «Почта России» ПН172.

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

Информация на сайте 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. 2022 г.

Журнал распространяется бесплатно.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

COVID-19

Обзор

Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

6

COVID-19

Review

Possible associations of periodontal pathology and new coronavirus infection (COVID-19)

D.I. Trukhan, A.F. Sulimov, L.Yu. Trukhan

6

Лекция

Еще раз о COVID-19 (клиническая лекция)

В.В. Борисов

13

Lecture

Once again about COVID-19 (clinical lecture)

V.V. Borisov

13

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

Клинический случай

Паранеопластическая нефропатия.

Клиническое наблюдение

Л.И. Дворецкий, Н.А. Сидорук,

С.А. Кривушкин, Е.С. Столяревич,

С.Е. Колендо, А.П. Степанченко

22

INTERNAL DISEASES

Clinical Case

Paraneoplastic glomerular disease.

Case study

L.I. Dvoretzky, N.A. Sidoruk,

S.A. Krivushkin, E.S. Stolyarevich,

S.E. Kolendo, A.P. Stepanchenko

22

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Обзор

Патогенетические комплексы в лечении пациентов с респираторными вирусными инфекциями

Е.Н. Попова, Л.А. Пономарева,

А.А. Чинова

25

PULMONOLOGY

Review

Pathogenetic complexes in treatment of patients with viral respiratory infections

E.N. Popova, L.A. Ponomareva,

A.A. Chinova

25

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Оригинальная статья

Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа в Российской Федерации

С.В. Недогода, М.Ш. Шамхалова, А.С. Саласюк,

В.О. Лутова, И.Н. Барыкина, Е.А. Попова

33

ENDOCRINOLOGY

Original article

Pharmacoeconomic analysis of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes in the Russian Federation

S.V. Nedogoda, M.Sh. Shamkhalova, A.S. Salasyuk, V.O. Lutova, I.N. Barykina, E.A. Popova

33

ДЕРМАТОЛОГИЯ

Лекция

Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. Тактика ведения больных на амбулаторном приеме

Л.И. Глебова, Е.В. Задонченко

44

DERMATOLOGY

Lecture

Leukoplakia of the oral mucosa and red border of the lips. Tactics of managing patients on an outpatient basis

L.I. Glebova, E.V. Zadionchenko

44

ПЕДИАТРИЯ

Обзор и клинический случай

Саркоидоз у детей: редко, но возможно.

Клинический случай 5-летнего наблюдения ребенка с генерализованным саркоидозом

А.Ю. Симонова, И.Э. Степанян,

Л.Р. Селимзянова, О.В. Кустова,

А.С. Полякова, Р.И. Абайханов

49

PEDIATRICS

Review and Clinical Case

Sarcoidosis in children: rare but possible.

A clinical case of 5 years observation

of a child having generalized sarcoidosis

A.Yu. Simonova, I.E. Stepanyan,

L.R. Selimzyanova, O.V. Kustova,

A.S. Polyakova, R.I. Abaykhanov

49

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Клинический случай

Нервная анорексия у молодой пациентки с летальным исходом. Клинический случай

И.А. Вейцман, Д.С. Свиридова

58

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

Clinical Case

Anorexia nervosa in a young patient with a fatal outcome. Clinical case

I.A. Veitsman, D.S. Sviridova

58

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

Клинический случай

Пациентка 42 лет с жалобами на одышку при незначительной нагрузке, кашель со скудным отделяемым, боли в груди, не связанные с нагрузкой

Л.И. Дворецкий

62

CLINICAL CASE FOR SELF-MONITORING

Clinical Case

Female patient aged 42 presenting with complaints of shortness of breath on minor exertion, cough with scanty expectoration, chest pain not related to exertion

L.I. Dvoretzky

62

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

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

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ И ГЕРИАТРИЯ

Айнабекова Баян Алькеновна,
д-р мед. наук, проф., АО «Медицинский университет Астана»
(Нур-Султан, Казахстан)

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

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ И ГЕПАТОЛОГИЯ

Губергриц Наталья Борисовна,
д-р мед. наук, проф., многопрофильная клиника «Инто Сана»
(Одесса, Украина)

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

Плотникова Екатерина Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО КемГМУ (Кемерово, Россия)

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

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ

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

ГИНЕКОЛОГИЯ

Пестрикова Татьяна Юрьевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО ДВГМУ (Хабаровск, Россия)

ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИЯ

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

Корсунская Ирина Марковна,
д-р мед. наук, ГБУЗ «МНПЦ дерматовенерологии и косметологии»
(Москва, Россия)

Тамразова Ольга Борисовна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Батырбеков Канат Умирзакович,
канд. мед. наук, ТОО «Национальный научный онкологический центр»
(Нур-Султан, Казахстан)

Сивокосов Илья Владимирович,
канд. мед. наук, ФГБНУ «Центральный НИИ туберкулеза»
(Москва, Россия)

КАРДИОЛОГИЯ

Ежов Марат Владиславович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
(Москва, Россия)

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

Остроумова Ольга Дмитриевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО
(Москва, Россия)

Сергиенко Игорь Владимирович,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
(Москва, Россия)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

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

Зырянов Сергей Кенсариневич,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

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

Замерград Максим Валерьевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

Камчатнов Павел Рудольфович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» (Москва, Россия)

Лихтерман Леонид Болеславович,
д-р мед. наук, проф., ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

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

Федорова Наталия Владимировна,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

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

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

ПСИХИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ (ПСИХИАТРИЯ)

Аведисова Алла Сергеевна,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» (Москва, Россия)

Медведев Владимир Эрнстович,
канд. мед. наук, ФГАОУ ВО РУДН (Москва, Россия)

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

Сиволап Юрий Павлович,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

Зайцев Андрей Алексеевич,
д-р мед. наук, проф., ФГБУ «ГВК им. акад. Н.Н. Бурденко»
(Москва, Россия)

Попова Елена Николаевна,
д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
(Москва, Россия)

Синопальников Александр Игоревич,
д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ДПО РМАНПО (Москва, Россия)

УРОЛОГИЯ

Борисов Владимир Викторович
д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов (Москва, Россия)

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

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

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

Петунина Нина Александровна,
чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова» (Москва, Россия)

EDITORIAL BOARD

EDITOR-IN-CHIEF

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

INTERNAL DISEASES AND GERIATRICS

Bayan A. Ainabekova,
D. Sci. (Med.), Prof., Astana Medical University (Nur-Sultan, Kazakhstan)

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

GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY

Natalia B. Gubergrits,
D. Sci. (Med.), Prof., Multidisciplinary Clinic "Into-Sana" (Odessa, Ukraine)

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

Ekaterina Yu. Plotnikova,
D. Sci. (Med.), Prof., Kemerovo State Medical University (Kemerovo, Russia)

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

GYNECOLOGY

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

HEMOSTASIOLOGY

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

DERMATOLOGY AND VENEREOLOGY

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

Irina M. Korsunskaya,
D. Sci. (Med.), Prof., Moscow Scientific and Practical Center of Dermatovenereology
and Cosmetology (Moscow, Russia)

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

CARDIOLOGY

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

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

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

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

CLINICAL INVESTIGATIONS

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

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

CLINICAL PHARMACOLOGY

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

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

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

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

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

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

Leonid B. Likhтерman,
D. Sci. (Med.), Prof., Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery
(Moscow, Russia)

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

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

OTORHINOLARYNGOLOGY

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

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

MENTAL HEALTH (PSYCHIATRY)

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

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

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

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

PULMONOLOGY

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

Aleksandr I. Sinopal'nikov,
D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
(Moscow, Russia)

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

UROLOGY

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

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

ENDOCRINOLOGY

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

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

Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19)

Д.И. Трухан, А.Ф. Сулимов, Л.Ю. Трухан

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
dmitry_trukhan@mail.ru

Аннотация

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Наиболее уязвимой группой, у которой риск неблагоприятных исходов особенно высок, являются пациенты с коморбидной патологией. Нами проведен поиск литературы за период с начала пандемии до 25 мая 2022 г., посвященный изучению связи патологии пародонта с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, в электронных поисковых системах PubMed и Scopus. Найденные источники можно разделить на две группы: 1) теоретические предпосылки возможной ассоциации патологии пародонта и COVID-19; 2) клинические наблюдения. К теоретическим предпосылкам возможной ассоциации относятся: 1) коморбидность пародонтита и его тесная связь с метаболическим синдромом, ожирением, сахарным диабетом, атеросклерозом, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые сопровождаются увеличением инфицирования, тяжести течения, развитием осложнений, повышением смертности при инфекции COVID-19; 2) клетки-мишени вируса SARS-CoV-2 находятся в полости рта; 3) системное воспаление при пародонтите имеет сходные черты с COVID-19, в том числе аналогичный профиль экспрессии цитокинов; 4) возможная роль пародонтальных/пародонтальных бактерий в усугублении легочных инфекций, в том числе и COVID-19. В целом ряде исследований теоретические предпосылки о наличии ассоциации между патологией пародонта и COVID-19 получили клиническое подтверждение. Необходимо обратить внимание на практические рекомендации, указывающие на важность поддержания здоровья пародонта и необходимость соблюдения надлежащей гигиены полости рта в качестве одного из важных аспектов профилактики и лечения COVID-19.

Ключевые слова: патология пародонта, пародонтит, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), клиническая ассоциация.

Для цитирования: Трухан Д.И., Сулимов А.Ф., Трухан Л.Ю. Возможные ассоциации патологии пародонта и новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 6–12. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00120

Possible associations of periodontal pathology and new coronavirus infection (COVID-19)

Dmitry I. Trukhan, Anatoly F. Sulimov, Larisa Yu. Trukhan

Omsk State Medical University, Omsk, Russia
dmitry_trukhan@mail.ru

Abstract

The novel coronavirus infection (COVID-19) pandemic, spread by the SARS-CoV-2 virus, has become a challenge to healthcare systems around the world. The most vulnerable group, in which the risk of adverse outcomes is especially high, are patients with comorbid pathology. We searched the literature for the period from the beginning of the pandemic until May 25, 2022, devoted to the study of the relationship between periodontal pathology and the new coronavirus infection COVID-19 in the PubMed and Scopus electronic search engines. The sources found can be divided into 2 groups: 1) theoretical background of a possible association periodontal pathology and COVID-19; 2) clinical observations. The theoretical prerequisites for a possible association include: 1) the comorbidity of periodontitis and its close relationship with the metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis, arterial hypertension and other cardiovascular diseases, which are accompanied by an increase in infection, severity of the course, the development of complications, an increase in mortality from infection COVID-19; 2) target cells of the SARS-CoV-2 virus in the oral cavity are located in the oral cavity; 3) systemic inflammation in periodontitis has similar features to COVID-19, including a similar cytokine expression profile; 4) the possible role of periodontal / periodontal bacteria in the aggravation of pulmonary infections, including COVID-19. In a number of studies, the theoretical prerequisites for the existence of an association between periodontal pathology and COVID-19 have received clinical confirmation. In conclusion of the review, it is necessary to pay attention to practical recommendations indicating the importance of maintaining periodontal health and the need for proper oral hygiene as one of the important aspects of the prevention and treatment of COVID-19.

Key words: periodontal pathology, periodontitis, novel coronavirus infection (COVID-19), clinical association.

For citation: Trukhan D.I., Sulimov A.F., Trukhan L.Yu. Possible associations of periodontal pathology and new coronavirus infection (COVID-19). Clinical review for general practice. 2022; 2: 6–12. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00120

Пародонтит – заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [1]. Американская академия пародонтологии рассматривает пародонтит как воспалительное заболевание бактериального

происхождения [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, признаки хронического воспаления десен отмечаются у более 60% населения европейских стран и примерно 50% населения США [3].

Заболевания сердечно-сосудистой системы часто сопровождаются различными изменениями со стороны

органов и тканей полости рта [4]. Болезни пародонта и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) имеют много общих факторов риска: метаболический синдром и ожирение, сахарный диабет (СД), дислипидемия, артериальная гипертензия [5–8]. Тесные взаимосвязи между СД и заболеваниями пародонта хорошо известны и основаны на многочисленных исследованиях 1990-х годов, позволяющих рассматривать пародонтит в качестве одного из основных осложнений СД [9–11]. На наличие связи между метаболическим синдромом и заболеваниями пародонта указывает большое число обзоров и исследований [5, 6, 8].

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом системам здравоохранения всех стран мира. Наиболее уязвимой группой, в которой риск неблагоприятных исходов особенно высок, являются пациенты с коморбидной патологией [12].

Нами проведен поиск литературы за период с начала пандемии до 25 мая 2022 г., посвященной изучению связи патологии пародонта с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в электронных поисковых системах PubMed и Scopus. Найденные источники можно разделить на две группы: 1) теоретические предпосылки возможной ассоциации патологии пародонта и COVID-19; 2) клинические наблюдения.

Теоретические предпосылки ассоциации пародонтита (патологии пародонта) и COVID-19

1. Коморбидность пародонтита. В целом ряде обзоров [13–16] отмечается, что болезни пародонта имеют сходные факторы риска с COVID-19 (метаболический синдром, ожирение, СД, ССЗ, артериальная гипертензия и другие), которые при COVID-19 сопровождаются увеличением инфицирования, тяжести течения, развитием осложнений, повышением смертности [12, 17].

2. Клетки-мишени вируса SARS-CoV-2 в полости рта. Входные ворота возбудителя COVID-19 – 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, или ACE2 – Angiotensin Converting Enzyme 2) [17]. АПФ2 широко распространен в ротовой полости, главным образом в эпителиальных клетках слизистой оболочки полости рта и фибробластах пародонтальной связки. В тканях пародонта АПФ2 играет решающую роль между здоровьем и болезнью. Более того, отдельный альтернативный путь в ренин-ангиотензиновой системе – ось ACE2/Ang-(1-7)/MasR подавляется в дисбиотической и воспалительной пародонтальной среде [18].

АПФ2 является основным рецептором, который взаимодействует с шиповидным белком вируса SARS-CoV-2, обнаруженным в тканях слизистой оболочки полости рта [18]. Ввиду наличия рецепторов АПФ2 слизистая оболочка полости рта очень восприимчива к инфекции

SARS-CoV-2 и может выступать в качестве входных ворот для вируса [14, 18–21], а также в качестве резервуара для SARS-CoV-2 [22].

Кроме этого, фурин и катепсин L, представляющие собой провоспалительные молекулы, высвобождаемые в ходе развития пародонтита и опосредующие молекулярные пути, также могут способствовать проникновению вируса в организм [20, 21].

У пациентов с COVID-19 наблюдается коэкспрессия рецепторов АПФ2 и фермента трансмембранной протеазы SS2 (TMPRSS2), которые позволяют вирусу проникать в клетки-хозяева. TMPRSS2 и фурин могут расщеплять фуриновый белок S вируса. Этот белок также связывается с CD147 для инфицирования клеток-хозяев, таких как эпителиальные клетки слизистой оболочки полости рта и десен. Высокая экспрессия CD147 наблюдалась в деснах и слизистой оболочке полости рта у пациентов с COVID-19 [23].

Итальянские авторы [14] выдвинули гипотезу о том, что связь между распространенным и хроническим заболеванием полости рта у взрослых пациентов с хроническим пародонтитом и COVID-19 может осуществляться двумя путями: прямая связь через рецепторы АПФ2 и CD147, используемые вирусом для заражения клеток; и/или не прямой путь, включающий сверхэкспрессию воспалительных молекул, особенно интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-17 (ИЛ-17), поскольку экспрессия ИЛ-17 играет важную роль в развитии пародонтита.

SARS-CoV-2 обнаружен в десневой жидкости, и его уровень коррелирует с выделением вируса из образцов слюны и мазков из носоглотки [24]. Также обнаружено, что чувствительность десневой жидкости для обнаружения SARS-CoV-2 (63,64%) сопоставима с чувствительностью слюны (64,52%) [24, 25]. Кроме этого, SARS-CoV-2 был обнаружен в образцах зубного налета и зубного камня [26, 27].

Таким образом, наличие патологии пародонта может влиять на кумулятивную вирусную нагрузку полости рта в силу большего накопления зубного налета, образования зубного камня и десневой жидкости, которые содержат SARS-CoV-2 [27, 28].

3. Системное воспаление при пародонтите. Пародонтит рассматривается как фактор риска развития системного воспаления в результате попадания в кровь бактерий и воспалительных/провоспалительных цитокинов, что соответственно может влиять на другие органы и системы организма [29, 30]. В целом ряде исследований отмечен повышенный уровень С-реактивного белка (СРБ) при заболеваниях пародонта [31, 32]. У больных пародонтитом также отмечены более высокие уровни в плазме Е-селектина и миелопероксидазы, что является дополнительным свидетельством системного характера воспаления [33].

В ряде обзоров отмечается, что определенную роль в ассоциации между патологией пародонта и COVID-19 может играть именно повышенная выработка провос-

палительных цитокинов, характерная для пародонтита [15, 18, 21, 22, 34]. При COVID-19 отмечается сходный с пародонтитом профиль экспрессии цитокинов [35].

Высказывается предположение, что цитокины, вырабатываемые при пародонтите, могут усиливать «цитокиновый шторм», обнаруживаемый при тяжелых формах COVID-19 [21, 35, 36].

Наличие дисрегуляции иммунной системы с повышенным уровнем цитокинов [34] может вызывать изменения в структуре пародонта за счет персистирующего воспаления в пародонтальной связке, повышения уровня металлопротеаз, разрушающих опорную ткань зуба, и повышения провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7 и ИЛ-17; фактора некроза опухоли- α ; и СРБ.

Воспаление пародонта на фоне пародонтита характеризуется гиперэкспрессией ИЛ-6 и ИЛ-17. Известно, что ИЛ-6 также сверхэкспрессируется наряду с ИЛ-1, когда SARS-CoV-2 заражает дыхательные пути. В течение COVID-19 летальность от сопутствующей пневмонии была связана с перепроизводством ИЛ-6 и других интерлейкинов [24, 37]. Следовательно, может существовать связь между вялотекущим воспалением при хроническом пародонтите и развитием COVID-19 на фоне других коморбидных заболеваний (СД и ожирения) [14, 18].

Отмечено, что параметры крови, имеющие отношение к течению COVID-19, такие как концентрация D-димера, HbA_{1c}, витамина D, лейкоцитов и лимфоцитов, также повышены у пациентов с пародонтитом средней степени тяжести [37].

Таким образом, пациенты с пародонтитом в анамнезе могут быть более восприимчивы к новой коронавирусной инфекции COVID-19 [37].

4. Пародонтопатогенные бактерии. Возможная связь между тяжестью течения COVID-19 и наличием пародонтита может быть объяснена прямой ролью пародонтальных/пародонтогенных бактерий в усугублении легочных инфекций, а также косвенным влиянием пародонтита на индукцию системного воспаления и развития респираторного дистресс синдрома [36]. Пародонтопатогенные бактерии также могут играть непосредственную роль в механизме проникновения SARS-CoV-2 путем расщепления S-белка [21].

Китайские исследователи [38] отмечают, что, подобно пандемиям атипичной пневмонии и гриппа, при COVID-19 было зарегистрировано большое количество случаев коинфицирования другими бактериями, вирусами, грибами, некоторые из которых происходят из полости рта. *Capnocytophaga*, *Veillonella* и другие оральные условно-патогенные микроорганизмы были обнаружены в промывных водах бронхов (бронхоальвеолярный лаваж) у пациентов с COVID-19. Факторы риска, такие как плохая гигиена полости рта, кашель, учащенное дыхание, а также механическая вентиляция, обеспечивают путь проникновения оральных микроорганизмов в нижние дыхательные пути и, таким образом, вызывают респираторное заболевание.

Гипоксия легких, типичные симптомы COVID-19 способствуют росту анаэробов и факультативных анаэробов, происходящих из микробиоты полости рта. SARS-CoV-2 может усугубить заболевание легких, взаимодействуя с легочной или ротовой микробиотой посредством механизмов, включающих изменения цитокинов, реакции Т-клеток и влияние состояний хозяина, таких как старение и изменения микробиома полости рта из-за системных заболеваний [38].

В полости рта и легких сосуществуют многочисленные резидентные микроорганизмы. Однако изменения нормальной микрофлоры из-за заболеваний полости рта, пожилого возраста, образа жизни или стоматологических вмешательств могут способствовать аспирации пародонтопатогенных бактерий полости рта в легкие и изменению воспалительных реакций. Точно так же заболевания пародонта связаны с продолжительным снижением спирометрического объема легких [39].

Американские ученые [40] в систематическом обзоре отмечают, что диссеминация пародонтальных бактерий в нижние дыхательные пути может создать благоприятные условия для тяжелой легочной инфекции COVID-19. После колонизации тканей легкого клетки, пережившие персистентную бактериальную инфекцию, могут подвергнуться необратимому повреждению и ускоренному клеточному старению. Таким образом, некоторые морфологические и функциональные особенности стареющих клеток легких могут облегчать репликацию SARS-CoV-2.

Пародонтальные патогены могут быть занесены во время эндотрахеальной интубации и/или аспирированы в нижние дыхательные пути. По мнению авторов, выявление активного тяжелого пародонтита у пациента может быть достоверным клиническим параметром для стратификации риска у пожилых пациентов с COVID-19 [40].

Японские авторы [41] отмечают, что в последние годы стала ясной взаимосвязь между хроническим пародонтитом и бактериями полости рта, особенно пародонтопатогенными и респираторными заболеваниями (например, пневмонией, хронической обструктивной болезнью легких и гриппом). Имеются и сообщения об ассоциации нескольких пародонтальных патогенов с началом и тяжестью течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Большое влияние на рецессию и прогрессирование заболеваний ротоглотки и органов дыхания оказывает состояние гигиены полости рта [42]. Госпитализация больных пародонтитом способствует ухудшению состояния их полости рта по следующим причинам: отсутствие гигиены полости рта у госпитализированных больных, приводящее к увеличению бактериального налета из-за отсутствия качественного химико-механического контроля, интубация полости рта пациентов, последующее парентеральное питание, общее отсутствие стимуляции слюнных желез, сухость во рту и изменения бактериальной флоры [24, 37, 43–47].

Многочисленные лабораторные и клинические исследования показали, что как эукариотические, так и прокариотические вирусы в поддесневом налете и тканях пародонта влияют на воспаление пародонта, предполагаемые пародонтопатогены и иммунный ответ хозяина. Хотя связь между герпесвирусами и пародонтизом и степень, в которой эти вирусы непосредственно усугубляют повреждение тканей пародонта, остаются неясными, наличие определенной пользы для здоровья пародонта, обнаруженной при длительном применении противовирусных препаратов у лиц с ослабленным иммунитетом или иммунодефицитом, демонстрирует, что определенные категории пациентов, возможно, более восприимчивы к вирусным пародонтопатогенам [48].

Однако наличие проблем с обнаружением вирусов и отсутствие воспроизводимых моделей инфекции *in vitro* и *in vivo* ограничивают прогресс в понимании роли вирусов и их вклада в заболевания полости рта. Появление вируса SARS-CoV-2 и его тропность к органам и тканям полости рта, в том числе и к тканям пародонта, еще больше подчеркивает важность полости рта во взаимодействии макроорганизма и патогена [49].

Таким образом, имеются определенные теоретические предпосылки, позволяющие предполагать наличие ассоциации между болезнями пародонта, и прежде всего пародонтитом, и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Клинические исследования ассоциации пародонтита и COVID-19

Аддитивное влияние заболеваний пародонта и ожирения на исходы COVID-19 изучалось в ретроспективном продольном исследовании, в котором приняли участие 58 897 участников британского Биобанка, прошедших тестирование на COVID-19 в период с марта 2020 г. по февраль 2021 г. [50]. Показатели состояния полости рта (кровоточивость десен, болезненные десны и расшатанные зубы) рассматривались в качестве клинических проявлений патологии пародонта. С помощью индекса массы тела (ИМТ) выделены категории с нормальной массой тела (от 18,5 до 24,9 кг/м²), избыточной массой тела (от 25 до 29,9 кг/м²) и ожирением (≥ 30 кг/м²). Многопараметрическая логистическая регрессия и пропорциональные модели риска Кокса использовались для количественной оценки риска заражения COVID-19, госпитализации и смертности с поправкой на демографические данные участников и ковариаты. Из 58 897 участников 14 466 (24,6%) дали положительный результат тестирования на инфекцию COVID-19. Заражение COVID-19 было выше у участников с избыточной массой тела (отношение шансов – ОШ 1,18; 95% ДИ 1,12–1,24) и ожирением (ОШ 1,33; 95% ДИ 1,26–1,41) по сравнению с участниками с нормальной массой тела.

Частота госпитализаций была на 57% выше (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,25–1,97) в группе пациентов с ожирением и

патологией пародонта, чем без сопутствующей патологии пародонта, а частота госпитализаций увеличивалась с категорией ИМТ (нормальная масса тела – 4,4%; избыточная масса тела – 6,8%, страдающие ожирением – 10,1%). Смертность также увеличивалась с категорией ИМТ (нормальная масса тела – 1,9%, избыточная масса тела – 3,17%, ожирение – 4,5%). Кроме того, для участников с ожирением уровень смертности был значимо выше (ОШ 3,11; 95% ДИ 1,91–5,06). По мнению исследователей, ожирение связано с более высокими показателями госпитализации и смертности, а наличие патологии пародонта могут усугубить это влияние [50].

Международной исследовательской группой было проведено исследование «случай–контроль» с использованием национальных электронных медицинских карт Государства Катар в период с февраля по июль 2020 г. [37]. Случаи были определены как пациенты с осложнениями COVID-19 (смерть, госпитализация в отделение интенсивной терапии или искусственная вентиляция легких), и в контрольную группу вошли пациенты с COVID-19, выписанные без серьезных осложнений. Состояние пародонта оценивали с помощью рентгенограмм зубов из той же базы данных. Связи между пародонтитом и осложнениями COVID-19 были проанализированы с использованием моделей логистической регрессии с поправкой на демографические, медицинские и поведенческие факторы. Всего в исследование были включены 568 пациентов. После поправки на потенциальные искажающие факторы пародонтит был связан с осложнениями COVID-19, включая смерть (ОШ 8,81, 95% ДИ 1,00–77,7), госпитализацию в отделение интенсивной терапии (ОШ 3,54, 95% ДИ 1,39–9,05) и потребность во вспомогательной вентиляции (ОШ 4,57, 95% ДИ 1,19–17,4). Точно так же уровни лейкоцитов, D-димера и СРБ в крови были значительно выше у пациентов с COVID-19 и пародонтитом.

Таким образом, по мнению исследователей, пародонтит был связан с более высоким риском госпитализации в отделение интенсивной терапии, потребностью во вспомогательной вентиляции легких и смертью пациентов с COVID-19, а также с повышенным уровнем биомаркеров в крови, связанным с худшими исходами заболевания [37].

В проспективное обсервационное исследование, проведенное бразильскими учеными, были включены 128 пациентов в возрасте от 20 до 97 лет с диагнозом COVID-19 [51]. Состояние зубов и пародонта оценивали с помощью клинических обследований, включая индекс кариеса, отсутствия и пломбирования зубов, состояние пародонта и характер потери зубов (индекс Эйхнера). Связь между показателями гигиены полости рта, тяжестью симптомов COVID-19 и конечными точками госпитализации была проверена с использованием критерия хи-квадрат и оценки коэффициента заболеваемости (IRR) с использованием обобщенной линейной модели с логарифмической регрессией Пуассона. В регрессионных моделях использовался поблочный отбор предикторов для переменных, связанных со

здоровьем полости рта, сопутствующих заболеваний и возраста пациентов. Авторами установлено, что неудовлетворительное гигиеническое состояние полости рта было широко распространено и ассоциировалось с критическими симптомами COVID-19, повышенным риском госпитализации в отделение интенсивной терапии и летальным исходом. Пародонтит был в значительной степени связан с госпитализацией в отделение интенсивной терапии [ОШ 1,44 (95% ДИ 1,07–1,95); $p=0,017$], критические симптомы [ОШ 2,56 (95% ДИ 1,44–4,55); $p=0,001$] и риск смерти [ОШ 2,05 (95% ДИ 1,12–3,76); $p=0,020$] с поправкой на возраст и сопутствующие заболевания. Индекс Эйхнера (классы В и С) ассоциировался с госпитализацией пациентов в ОРИТ [51].

Индийскими учеными было проведено исследование «случай–контроль» с целью определения связи пародонтита и плохой гигиены полости рта с COVID-19 [52]. Пациенты, у которых были положительные результаты полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией в режиме реального времени на инфекцию тяжелого острого респираторного синдрома, вызванного коронавирусом 2 (SARS-CoV-2), были включены в группу случаев ($n=79$), а пациенты с отрицательными результатами были включены в контрольную группу ($n=1$). Обследование пародонта включало регистрацию количества зубного налета, оценки зубного камня, подвижности зубов, кровоточивости десен, глубины зондирования, рецессии и уровня клинического прикрепления (CAL).

Логистический регрессионный анализ показал значимую связь среднего балла налета ≥ 1 (ОШ 7,01; 95% ДИ 1,83–26,94), гингивита (ОШ 17,65; 95% ДИ 5,95–52,37), средний CAL ≥ 2 мм (ОШ 8,46; 95% ДИ 3,47–20,63) и тяжелый пародонтит (ОШ 11,75; 95% ДИ 3,89–35,49) с COVID-19; эти результаты были более распространены в группе случаев.

На основании вышеупомянутых наблюдений авторы делают вывод о наличии связи между тяжестью пародонтита и COVID-19. Кровоточивость десен и накопление зубного налета также чаще встречаются у пациентов с COVID-19 [52].

Исследование, проведенное международной исследовательской группой, было направлено на клиническую оценку связи между пародонтитом и исходами, связанными с COVID-19 [28].

Данные, касающиеся демографических данных пациентов, анамнеза, параметров крови, клинического осмотра пародонта и диагностики по месту оказания медицинской помощи, были зарегистрированы для 82 пациентов с COVID-19. В исследовании оценивались исходы, связанные с COVID-19, такие как пневмония COVID-19, смерть/выживание, типы госпитализации и потребность в искусственной вентиляции легких.

Чаще болели COVID-19 мужчины, при этом в пожилом возрасте отмечена большая связь с наличием пародонтита. Более высокая тяжесть пародонтита привела к 7,45 вероятности того, что потребуются вспомогательная вентиляция легких, 36,52 – вероятности госпитализации,

14,58 – вероятности смерти и 4,42 – вероятности пневмонии, связанной с COVID-19 [28].

Китайские ученые провели исследование менделевской рандомизации (MR) с двумя выборками и впервые исследовали возможное причинное влияние болезней пародонта на восприимчивость к COVID-19 и его тяжесть [53].

В качестве основного подхода для анализа причинно-следственных связей между патологией пародонта и COVID-19 использовался метод взвешенной обратной дисперсии (IVW). Были приняты три дополнительных метода, допускающих наличие горизонтальной плеiotропии, включая регрессию MR-Egger, методы взвешенной медианы и взвешенной моды.

Оценки MR показали, что патология пародонта была значительно связана с более высокой восприимчивостью к COVID-19 с использованием IVW (ОШ 1,024, $p=0,017$, 95% ДИ 1,004–1,045) и метода взвешенной медианы (ОШ 1,029, $p=0,024$, 95% ДИ 1,003–1,055). Кроме того, было обнаружено, что патология пародонта была в значительной степени связана с тяжестью COVID-19 на основе сравнения госпитализации с контрольной популяцией (IVW, ОШ 1,025, $p=0,039$, 95% ДИ 1,001–1,049; взвешенная медиана, ОШ 1,030, $p=0,027$, 95% ДИ 1,003–1,058) [53].

В систематический обзор [54], в котором авторами проведен поиск статей в пяти базах данных и в «серой» литературе с 1 декабря 2019 г. по 1 марта 2021 г., были включены исследования, в которых сообщалось о состоянии полости рта у участников с COVID-19 и/или изучались связи между здоровьем полости рта и COVID-19. Авторы нашли 15 статей, охватывающих 5377 участников с COVID-19 из 10 стран. Сухость во рту была наиболее распространенным симптомом (41,0%), за которым следовали поражения слизистых полости рта (38,8%), орофациальная боль (18,3%) и пародонтальные симптомы (11,7%). На основании объединенного ОШ пародонтальные симптомы не были связаны с положительным результатом на COVID-19 (ОШ 1,1; 95% ДИ 0,73–1,65) или смертностью (ОШ 2,71; 95% ДИ 0,64–0,64), но были связаны с тяжестью течения COVID-19 (ОШ 3,18; 95% ДИ 1,81–5,58) [54].

В целом ряде исследований продемонстрирована связь пародонтита с повышенным риском развития новой коронавирусной инфекции (COVID-19) и ее осложнений [14, 28, 43–46, 50, 52, 55].

Бразильские исследователи провели видеоэндоскопическую минимально инвазивную посмертную биопсию в семи случаях со смертельным исходом от COVID-19, используя обычную эндоскопическую видеосистему, связанную со смартфоном, для обнаружения тканей пародонта [56]. Авторы проанализировали образцы с помощью ОТ-ПЦР для выявления РНК SARS-CoV-2 и гистопатологического анализа. Указанные семь изученных вскрытий с положительными лабораторными тестами на COVID-19 включали 57,14% пациентов женского пола в среднем возрасте 47,4 лет (от 8 до 74 лет). В пяти случаях ткань пародонта была

положительной на SARS-CoV-2 (ОТ-ПЦР). Гистопатологический анализ показал морфологические изменения в кератиноцитах соединительного эпителия, вакуолизацию цитоплазмы и ядра и ядерный плеоморфизм [56].

Приведенные данные клинических исследований подтверждают наличие клинической ассоциации между пародонтитом и новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Результаты нескольких исследований [39] позволяют предполагать возможный положительный эффект пародонтальной терапии в улучшении функции легких с уменьшением частоты заболеваний, обострений сопут-

ствующей бронхолегочной патологии и снижением риска неблагоприятных респираторных событий. В этой связи, в заключение, необходимо обратить внимание на практические рекомендации ряда авторов [15, 21, 22, 38, 49, 52, 53], отмечающих важность поддержания здоровья пародонта и необходимость соблюдения надлежащей гигиены полости рта в качестве одного из важных аспектов профилактики и лечения COVID-19 [15, 21, 22, 38, 49, 53].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/ [Clinical guidelines (treatment protocols) in the diagnosis of periodontitis. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/ (in Russian).]
2. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. *J Am Heart Assoc* 2013; 2 (6): e000657. DOI: 10.1161/JAHA.113.000657
3. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Взаимоотношения болезней пародонта и сердечно-сосудистых заболеваний. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2016; 4 (11): 15–24. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28407695> [Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Vzaimootnosheniia boleznei parodonta i serdechno-sosudistykh zabolovaniy. *Mezhdunarodnyi zhurnal serdtsa i sosudistykh zabolovaniy*. 2016; 4 (11): 15–24. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=28407695> (in Russian).]
4. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012. [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Trukhan L.Yu. Changing the organs and tissues of the oral cavity at diseases of internal organs. Moscow: Practical Medicine, 2012 (in Russian).]
5. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? *Consilium Medicum*. 2015; 5: 73–9. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074> [Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Parodontit i serdechno-sosudistyie zabolovaniia: parallel'no ili v odnoi svyazke? *Consilium Medicum*. 2015; 5: 73–9. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=23762074> (in Russian).]
6. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Некоторые аспекты коморбидности пародонтита и сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинский совет*. 2015; 17: 12–6. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25450351> [Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Nekotorye aspekty komorbidnosti parodontita i serdechno-sosudistykh zabolovaniy. *Meditsinskii sovet*. 2015; 17: 12–6. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=25450351> (in Russian).]
7. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов и возможные пути их решения. *Медицинский совет*. 2016; 19: 134–7. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27683715> [Trukhan L.Yu., Trukhan D.I. Stomatologicheskie problemy gastroenterologicheskikh patsientov i vozmozhnye puti ikh resheniia. *Meditsinskii sovet*. 2016; 19: 134–7. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27683715> (in Russian).]
8. Трухан Д.И., Трухан Л.Ю., Иванова Д.С. Коморбидность заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней органов пищеварения с изменениями органов и тканей полости рта. *Клинический разбор в общей медицине*. 2021; 3: 6–17. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00044 [Trukhan D.I., Trukhan L.Yu., Ivanova D.S. Komorbidnost' zabolovaniy serdechno-sosudistoi sistemy i boleznei organov pishchevareniia s izmeneniami organov i tkanei polosti rta. *Klinicheskii razbor v obshchei meditsine*. 2021; 3: 6–17. DOI: 10.47407/kr2021.2.3.00044 (in Russian).]
9. Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)* 2015; 145 (1): 31–5. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.07.019
10. Гришечкина И.А., Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Коншу Н.В. Оценка состояния гигиены полости рта и тканей пародонта у больных сахарным диабетом II типа. *Dental Forum*. 2014; 3: 45–50. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21615957> [Grishechkina I.A., Trukhan L.Yu., Trukhan D.I., Konshu N.V. Otsenka sostoianiia gigieny polosti rta i tkanei parodonta u bol'nykh sakharnym diabetom II tipa. *Dental Forum*. 2014; 3: 45–50. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=21615957> (in Russian).]
11. Трухан Д.И., Иванова Д.С., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические проблемы пациентов с сахарным диабетом. *FOCUS Эндокринология*. 2021; 3: 52–61. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0035 [Trukhan D.I., Ivanova D.S., Trukhan L.Yu. Gastroenterological problems of patients with diabetes mellitus. *FOCUS Endokrinologiya*. 2021; 3: 52–61. DOI: 10.47407/ef2021.2.3.0035 (in Russian).]
12. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630. [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L. et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. *National Consensus Statement 2020. Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19 (4): 2630. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2630 (in Russian).]
13. Espinoza-Espinoza DAK, Dulanto-Vargas JA, Cáceres-LaTorre OA et al. Association Between Periodontal Disease and the Risk of COVID-19 Complications and Mortality: A Systematic Review. *J Int Soc Prev Community Dent* 2021; 11 (6): 626–38. DOI: 10.4103/jispcd.JISPCD_189_21
14. Campisi G, Bizzoca ME, Lo Muzio L. COVID-19 and periodontitis: reflecting on a possible association. *Head Face Med* 2021; 17 (1): 16. DOI: 10.1186/s13005-021-00267-1
15. Grigoriadis A, Räisänen IT, Pärnänen P et al. Is There a Link between COVID-19 and Periodontal Disease? A Narrative Review. *Eur J Dent* 2022. DOI: 10.1055/s-0041-1740223
16. Hajishengallis G. Interconnection of periodontal disease and comorbidities: Evidence, mechanisms, and implications. *Periodontol* 2000. 2022 Jun; 89 (1): 9–18. DOI: 10.1111/prd.12430.
17. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Временные методические рекомендации Минздрава России. 15-я версия от 22.02.2022*. URL: https://statico.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V15.pdf [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). *Vremennye metodicheskie rekomendatsii Minzdrava Rossii*. 15-ia versia ot 22.02.2022. URL: https://statico.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/392/original/VMR_COVID-19_V15.pdf (in Russian).]
18. Casillas Santana MA, Arreguín Cano JA, Dib Kanán A et al. Should We Be Concerned about the Association of Diabetes Mellitus and Periodontal Disease in the Risk of Infection by SARS-CoV-2? A Systematic Review and Hypothesis. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57 (5): 493. DOI: 10.3390/medicina57050493.
19. Kusiak A, Cichońska D, Tubaja M et al. COVID-19 manifestation in the oral cavity – a narrative literature review. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2021; 41 (5): 395–400. DOI: 10.14639/0392-100X-N1584
20. Jafer MA, Hazazi MA, Mashi MH et al. COVID-19 and Periodontitis: A Reality to Live with. *J Contemp Dent Pract* 2020; 21 (12): 1398–403.

21. Basso L, Chacun D, Sy K et al. Periodontal Diseases and COVID-19: A Scoping Review. *Eur J Dent* 2021; 15 (4): 768–75. DOI: 10.1055/s-0041-1729139
22. Brock M, Bahammam S, Sima C. The Relationships Among Periodontitis, Pneumonia and COVID-19. *Front Oral Health* 2022; 2: 801815. DOI: 10.3389/froh.2021.801815
23. Silvestre FJ, Márquez-Arrico CF. COVID-19 and Periodontitis: A Dangerous Association? *Front Pharmacol* 2022; 12: 789681. DOI: 10.3389/fphar.2021.789681
24. Gupta S, Mohindra R, Chauhan PK et al. SARS-CoV-2 detection in gingival crevicular fluid. *J Dent Res* 2021; 100 (2): 187–93. DOI: 10.1177/0022034520970536
25. Sahni V. SARS CoV-2 load in periodontal disease. *SARS CoV-2 load in periodontal disease. J Am Dent Assoc* 2022; 153 (1): 14. DOI: 10.1016/j.adaj.2021.10.010
26. Gomes SC, Fachin S, da Fonseca JG et al. Dental biofilm of symptomatic COVID-19 patients harbours SARS-CoV-2. *J Clin Periodontol* 2021; 48 (7): 880–5. DOI: 10.1111/jcpe.13471
27. Berton F, Rupel K, Florian F, et al. Dental calculus: a reservoir for detection of past SARS-CoV-2 infection. *Clin Oral Investig* 2021; 25 (8): 5113–4. DOI: 10.1007/s00784-021-04001-8
28. Gupta S, Mohindra R, Singla M et al. The clinical association between Periodontitis and COVID-19. *Clin Oral Investig* 2022; 26 (2): 1361–74. DOI: 10.1007/s00784-021-04111-3
29. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Periodontol* 2013; 40 (Suppl. 14): S51–69. DOI: 10.1111/jcpe.12060
30. Badran Z, Struillou X, Verner C et al. Periodontitis as a risk factor for systemic disease: Are microparticles the missing link? *Med Hypotheses* 2015; 84 (6): 555–6. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.02.013
31. Kodovazenis G, Pitsavos C, Papadimitriou L et al. Periodontal disease is associated with higher levels of C-reactive protein in non-diabetic, non-smoking acute myocardial infarction patients. *J Dent* 2011; 39 (12): 849–54. DOI: 10.1016/j.jdent.2011.09.005
32. Kalburgi V, Sravya L, Warad S et al. Role of systemic markers in periodontal diseases: a possible inflammatory burden and risk factor for cardiovascular diseases? *Ann Med Health Sci Res* 2014; 4 (3): 388–92. DOI: 10.4103/2141-9248.133465
33. Ramírez JH, Parra B, Gutierrez S et al. Biomarkers of cardiovascular disease are increased in untreated chronic periodontitis: a case control study. *Aust Dent J* 2014; 59 (1): 29–36. DOI: 10.1111/adj.12139
34. Ghosh A, Joseph B, Anil S. Does periodontitis influence the risk of COVID-19? A scoping review. *Clin Exp Dent Res* 2022; May 17. DOI: 10.1002/cre2.584
35. Sahni V, Gupta S. COVID-19 & Periodontitis: The cytokine connection. *Med Hypotheses* 2020; 144: 109908. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109908
36. Sukumar K, Tadepalli A. Nexus between COVID-19 and periodontal disease. *J Int Med Res* 2021; 49 (3): 3000605211002695. DOI: 10.1177/03000605211002695
37. Marouf N, Cai W, Said KN et al. Association between Periodontitis and Severity of COVID-19 Infection: A Case-Control Study. *J Clin Periodontol* 2021; 48 (4): 483–91. DOI: 10.1111/jcpe.13435
38. Bao L, Zhang C, Dong J et al. Oral Microbiome and SARS-CoV-2: Beware of Lung Co-infection. *Front Microbiol* 2020; 11: 1840. DOI: 10.3389/fmicb.2020.01840
39. Kouanda B, Sattar Z, Geraghty P. Periodontal Diseases: Major Exacerbators of Pulmonary Diseases? *Pulm Med* 2021; 2021: 4712406. DOI: 10.1155/2021/4712406
40. Aquino-Martínez R, Hernández-Vigueras S. Severe COVID-19 Lung Infection in Older People and Periodontitis. *J Clin Med* 2021; 10 (2): 279. DOI: 10.3390/jcm10020279
41. Imai K, Iinuma T, Sato S. Relationship between the oral cavity and respiratory diseases: Aspiration of oral bacteria possibly contributes to the progression of lower airway inflammation. *Jpn Dent Sci Rev* 2021; 57: 224–30. DOI: 10.1016/j.jdsr.2021.10.003
42. Boyapati R, Dhulipalla R, Kolaparthi LK, Bodduru R. COVID-19 and oral implications: An updated review. *J Oral Maxillofac Pathol* 2021; 25 (3): 400–3. DOI: 10.4103/jomfp.jomfp_198_21
43. Magán-Fernández A, O'Valle F, Abadía-Molina F et al. Characterization and Comparison of Neutrophil Extracellular Traps in Gingival Samples of Periodontitis and Gingivitis: A Pilot Study. *J Periodontol Res* 2019; 54 (3): 218–24. DOI: 10.1111/jre.12621
44. Borges L, Pithon-Curi TC, Curi R, Hatanaka E. COVID-19 and neutrophils: the relationship between hyperinflammation and neutrophil extracellular traps. *Mediators Inflamm* 2020; 2020: 8829674. DOI: 10.1155/2020/8829674
45. Gupta S, Sahni V. The intriguing commonality of NETosis between COVID-19 & Periodontal disease. *Med Hypotheses* 2020; 144: 109968. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109968
46. Magán-Fernández A, Rasheed Al-Bakri SM, O'Valle F et al. Neutrophil Extracellular Traps in Periodontitis. *Cells* 2020; 9 (6): 1494. DOI: 10.3390/cells9061494
47. Larvin H, Wilmott S, Wu J, Kang J. The impact of periodontal disease on hospital admission and mortality during COVID-19 pandemic. *Front Med (Lausanne)* 2020; 7: 604980. DOI: 10.3389/fmed.2020.604980
48. Kapila YL. Oral health's inextricable connection to systemic health: Special populations bring to bear multimodal relationships and factors connecting periodontal disease to systemic diseases and conditions. *Periodontol-2000* 2021; 87 (1): 11–6. DOI: 10.1111/prd.12398
49. Thakkar P, Banks JM, Rahat R et al. Viruses of the oral cavity: Prevalence, pathobiology and association with oral diseases. *Rev Med Virol* 2021; e2311. DOI: 10.1002/rmv.2311
50. Larvin H, Wilmott S, Kang J et al. Additive Effect of Periodontal Disease and Obesity on COVID-19 Outcomes. *J Dent Res* 2021; 100 (11): 1228–35. DOI: 10.1177/00220345211029638
51. Costa CA, Vilela ACS, Oliveira SA et al. Poor oral health status and adverse COVID-19 outcomes: a preliminary study in hospitalized patients. *J Periodontol* 2022; 10.1002/JPER.21-0624. DOI: 10.1002/JPER.21-0624
52. Anand PS, Jadhav P, Kamath KP et al. A case-control study on the association between periodontitis and coronavirus disease (COVID-19). *J Periodontol* 2022; 93 (4): 584–90. DOI: 10.1002/JPER.21-0272
53. Wang Y, Deng H, Pan Y et al. Periodontal disease increases the host susceptibility to COVID-19 and its severity: a Mendelian randomization study. *J Transl Med* 2021; 19 (1): 528. DOI: 10.1186/s12967-021-03198-2
54. Doceda MV, Gavriiloglou M, Petit C, Huck O. Oral Health Implications of SARS-CoV-2/COVID-19: A Systematic Review. *Oral Health Prev Dent* 2022; 20 (1): 207–18. DOI: 10.3290/j.ohpd.b2960801
55. Takahashi Y, Watanabe N, Kamio N et al. Aspiration of Periodontopathic Bacteria Due to Poor Oral hygiene Potentially Contributes to the Aggravation of COVID-19. *J Oral Sci* 2020; 63 (1): 1–3. DOI: 10.2334/josnusd.20-0388
56. Fernandes Matuck B, Dolhnikoff M, Maia GVA et al. Periodontal tissues are targets for Sars-Cov-2: a post-mortem study. *J Oral Microbiol* 2020; 13 (1): 1848135. DOI: 10.1080/20002297.2020.1848135

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Сулимов Анатолий Филиппович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. челюстно-лицевой хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Anatoly F. Sulimov – D. Sci. (Med.), Prof., Omsk State Medical University. E-mail: afsulimov@yandex.ru

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук., врач-стоматолог. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

Larisa Yu. Trukhan – Cand. Sci. (Med.), Dentist. E-mail: larissa_trukhan@mail.ru; ORCID 0000-0002-4721-6605

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.06.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.06.2022

Еще раз о COVID-19 (клиническая лекция)

В.В. Борисов

Российское общество урологов, Москва, Россия
vvb56@yandex.ru

Аннотация

В статье обобщены современные научные данные о сущности, распространении, клиническом течении и патогенезе осложнений и последствий инфекции COVID-19. Рассмотрены возникающие когнитивные расстройства, эректильная и эндотелиальная дисфункции, окислительный стресс, гормональные нарушения. Уточнено место использования антиоксидантов, витаминов и микроэлементов у больных COVID-19 и постковидным синдромом в терапии и профилактике осложнений на примере комплекса Селцинк Плюс.

Ключевые слова: пандемия, коронавирус, патогенность, вирулентность, окислительный стресс, когнитивные расстройства, микроэлементы, витамины, антиоксиданты, постковидный синдром.

Для цитирования: Борисов В.В. Еще раз о COVID-19 (клиническая лекция). Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 13–21. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00121

Once again about COVID-19 (clinical lecture)

Vladimir V. Borisov

Russian of Society Urology, Moscow, Russia
vvb56@yandex.ru

Abstract

The paper summarizes current research data on the nature, spread, clinical course, pathogenesis of complications and sequelae of COVID-19. The developing cognitive disorders, erectile and endothelial dysfunctions, oxidative stress, and hormone imbalances are discussed. The role of using antioxidants, vitamins, and micronutrients for treatment and prevention of complications in patients with COVID-19 and post-COVID syndrome is clarified by the example of the Selzinc Plus premix.

Key words: pandemic, coronavirus, pathogenicity, virulence, oxidative stress, cognitive disorders, micronutrients, vitamins, antioxidants, post-COVID syndrome.

For citation: Borisov V.V. Once again about COVID-19 (clinical lecture). Clinical review for general practice. 2022; 2: 13–21. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00121

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 г. объявила вспышку COVID-19 пандемией, которая стала серьезным испытанием для здравоохранения, повлекла за собой беспрецедентные меры по переориентации многопрофильных и специализированных клиник для увеличения возможностей оказания медицинской помощи пациентам с коронавирусной инфекцией, приостановке выполнения плановых операций, ограничению стационарного и амбулаторного обслуживания тяжелобольных пациентов [1–3]. Пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, распространяемая вирусом SARS-CoV-2, стала вызовом здравоохранению всех стран. В настоящее время актуальность приобретают ближайшие и отдаленные последствия COVID-19 для здоровья населения. В глобальном масштабе исходы и осложнения, вызванные вирусом SARS-CoV-2, еще только предстоит определить и осознать в полной мере. Однако уже сегодня врачи разных специальностей сталкиваются с пациентами, предъявляющими жалобы, которые возможно связаны с перенесенной инфекцией [4].

В наше время общедоступности информации можно четко проследить трансформацию общественного мнения по множеству проблем, и в частности пандемии COVID-19. Возможности ознакомления со специальными сведениями, которые ранее были доступны исключительно врачам-эпидемиологам, инфекционис-

там, специалистам лучевой диагностики, лечебного звена, медицинской статистики и пр., создали иллюзию упрощенного познания и возможностей влияния по своему разумению на эпидемический процесс. Свою роль в этом сыграли особенности советской медицины. Каждый советский врач был обязан заниматься санитарным просвещением (от лат. *sanus* – здоровый) пациентов. Для этого отводили специальное время в рамках ежемесячной часовой нагрузки. Однако многие сведения о здоровом образе жизни и профилактике различных заболеваний, «идеологию» которых требовалось постоянно грамотно и доступно совершенствовать в соответствии с жизненными условиями, стали подменять более легким и выгодным процессом пропаганды медицинских знаний. Широкому кругу людей стали порой излишне подробно и пафосно рассказывать об успехах современной медицины, новых методах диагностики и лечения заболеваний. Это, в свою очередь, послужило благоприятной почвой для иллюзии возможности всестороннего «познания» современной медицины широким кругом населения с помощью Интернета. В результате возникли ряды скороспелых поверхностно образованных доморощенных «специалистов» эпидемиологов, инфекционистов, организаторов здравоохранения, особенно в среде чиновников, журналистов и политологов. Именно они своими порой разноречивыми волонтеристскими оценками создавали некавалифицирован-

ную путаницу организационных, диагностических и лечебных мероприятий, особенно на начальных этапах развития пандемии. В данной ситуации, к сожалению, стали забывать, что вопросы эпидемиологии и инфекционных болезней всегда были и будут «доктриной» со своими строгими закономерностями, попытки нарушения которых к добру не приводят. Этим и отличаются грамотные врачи, получившие полноценное высшее образование, постоянно совершенствующие свой врачебный опыт, от скороспелых интернет-образованных дилетантов.

Возвращаясь к полноценному медицинскому образованию, прежде всего следует вспомнить главные понятия этого раздела медицины. Инфекционность – свойство паразитического микроорганизма (возбудителя) выживать в организме хозяина, преодолевая неспецифические защитные механизмы. В сочетании с другими свойствами возбудитель может определять развитие инфекционного заболевания, однако и способствует возникновению в организме хозяина иммунитета (невосприимчивость) к данному возбудителю [5]. К этому понятию близки контагиозность (лат. *contagiosus* – заразительный, заразный; син. заразительность) – свойство инфекционной болезни передаваться от больных людей и животных здоровым. Заразительность – легкость, с которой возбудитель болезни передается от зараженного организма незараженному, определяет быстроту распространения инфекционного заболевания. Патогенность (от греч. *pathos* – страдание – болезнь и ...ген) – болезнетворность, способность микроорганизмов вызывать инфекционное заболевание, зависит от вирулентности микроба и восприимчивости заражаемого организма. Вирулентность (от лат. *virulentus* – ядовитый) – степень болезнетворности (патогенности) данного микроорганизма, зависит от инфекционных свойств агента и от восприимчивости заражаемого организма. Искусственное изменение вирулентности микробов применяется при получении вакцин и «разработке» новых возбудителей. Распространенность – общее число случаев болезни или расстройства в определенной популяции в определенный момент времени.

Известно около 300 возбудителей респираторных инфекций, более 200 из них – вирусы – представители 4 семейств РНК-содержащих вирусов (ортомиксовирусы, парамиксовирусы, пикорнавирусы и коронавирусы) и 2 семейств ДНК-содержащих вирусов (аденовирусы и герпесвирусы). Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение дыхательной системы – интерстициальная вирусная пневмония, нередко приводящая к тяжелому респираторному дистресс-синдрому и бурно прогрессирующей дыхательной недостаточности. Однако для этого заболевания характерны высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганному поражению.

Группа ученых из Имперского колледжа Лондона, Кембриджского университета и Чикагского университета пришла к выводу, что коронавирус – возбудитель COVID-19 негативно влияет на умственные способности

человека. Их исследование было опубликовано в журнале *The Lancet*. В эксперименте участвовали 81 337 человек, из них 12 689 перенесли COVID-19 разной степени тяжести. Тест включал набор задач, цель которых – измерить аспекты когнитивных возможностей. В результате у большинства переболевших, в том числе в легкой форме, проблемы с выполнением заданий возникали гораздо чаще, чем у тех, кто с вирусом не сталкивался. Наибольшую сложность выявили при решении задач, требующих навыков аргументации и планирования. Кроме того, результаты подтвердили более ранние данные о симптомах продолжительного COVID-19, в частности о «мозговом тумане», проблемах с концентрацией внимания и подбором слов.

Серьезность когнитивных нарушений отчасти была связана с тяжестью заболевания. Так, у пациентов, которым требовалось подключение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), выявили наибольшие затруднения: их коэффициент интеллекта упал на 7 пунктов. Такого не наблюдали даже у тех, кто перенес инсульт и оказался не в состоянии обучаться чему-либо в дальнейшем. Изучая корреляцию между снижением когнитивных способностей и временем от начала заражения, никакой связи не увидели: следовательно, COVID-19 вызвал необратимые последствия. Ранее биологи из университетской клиники *Charite* в Берлине установили, что SARS-CoV-2 проникает в мозг человека через нервные клетки в обонятельной слизи. Это приводит к головной боли, усталости и ощущению «тумана» в голове.

Специалисты Оксфордского университета сообщили о возможном риске развития ментальных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19. В США проанализированы более 70 млн электронных медицинских карт, где были данные о 62 тыс. переболевших. По оценкам медиков, психические расстройства встречались у 18,1% пациентов, причем у 5,8% участников исследования они были выявлены впервые. Чаще всего у таких пациентов наблюдали тревогу, посттравматическое стрессовое расстройство, депрессию, бессонницу и нарушения памяти.

С января по декабрь 2020 г. 81,3 тыс. жителей Великобритании провели когнитивные тесты в рамках программы *Great British Intelligence Test*, которые включали задачи на планирование, рассуждение, концентрацию внимания, тренировку памяти и эмоциональное восприятие. Вместе с тестами респондентам предлагали ответить на вопросы о перенесенном COVID-19 и сопровождавшихся симптомах. Более 12,6 тыс. участников сообщили, что перенесли COVID-19. Во время исследования учитывали пол, возраст, уровень дохода и образования. После анализа результатов эксперты пришли к выводу, что у тяжело перенесших болезнь и тех, кого подключали к ИВЛ, сводный балл интеллекта снизился на уровень, соответствующий 7 баллам в IQ-тестах. Если человек перенес коронавирусную инфекцию в среднетяжелой форме, то последствия были сравнимы с инсультом. Когнитивные спо-

способности могут ухудшиться даже после легкой формы болезни. Так, респонденты, которым не требовалась госпитализация, все равно хуже справлялись с тестированием, чем контрольная группа. Больше всего страдала способность к логическим рассуждениям, планированию и концентрации внимания. Самое неприятное было в невозможности восстановления интеллекта после выздоровления. Это утверждение основано на анализе подгруппы людей, которые проходили тестирование в разное время после выявления первых признаков заболевания.

В ноябре прошлого года российские неврологи сообщили о возросшей частоте жалоб пациентов на проблемы с памятью, концентрацией внимания и ориентированием во времени и пространстве после перенесенного COVID-19. Подобные результаты не единственные в мире. Так, эпизоды неврологических осложнений у перенесших COVID-19 стали поводом для исследования бразильских и американских ученых. Специалисты предположили, что в отдельных случаях инфекция может приводить к неврологическим признакам, характерным для болезни Альцгеймера и Паркинсона, и даже шизофрении [6].

На амбулаторном урологическом приеме стали обращать внимание на увеличение числа пациентов с сексуальными расстройствами, которые они хронологически четко связывают с перенесенной инфекцией COVID-19 [6]. В настоящее время только намечаются возможные представления о влиянии перенесенного COVID-19 на мужское здоровье в целом и эректильную функцию в частности, проблема сегодня представляет значительный научно-практический интерес [7].

Нарушения газообмена, вызванные сложностями с дыханием в острой стадии COVID-19, в ряде случаев могут приводить к последующим проблемам с эрекцией. Помимо этого, на возникновение сексуальных дисфункций могут влиять нарушение работы сосудов и сердца, а также психологические факторы: страх перед инфекцией, депрессия от самоизоляции. Российские специалисты говорят, что подобные проблемы обратимы, однако их необходимо учитывать вовремя и в комплексе – совместно с урологом, эндокринологом и психотерапевтом. У переболевших коронавирусной инфекцией мужчин возможные проблемы с эрекцией могут быть связаны с нарушениями работы сердца, приводящими к снижению кровоснабжения репродуктивных органов. Второй причиной может быть коронавирусное повреждение сосудов. Ученые США предположили, что инфекция может приводить к фиброзу легких, связанному с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), что негативно сказывается на газообмене в организме в целом и может приводить к изменениям гладкой мускулатуры сосудов полового члена. ОРДС, приводящий к легочному фиброзу, снижает легочный газообмен, ухудшает насыщение крови кислородом, что приводит к невозможности достижения величины внутрикавернозного давления, необходимого для адекватной эрекции.

Состояние легких может непосредственно влиять на мужскую сексуальность только в острую фазу COVID-19 – при общей интоксикации и ослаблении всех функций организма. При развитии сексуальных нарушений гораздо важнее фактор непосредственного воздействия вируса на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (АСЕ2) при эндотелиальной дисфункции. Для коронавируса мишенями являются эндотелиальные клетки сосудов. Эрекция – сосудистая реакция, поэтому при поражении мелких сосудов полового члена она может быть нарушена. Что касается поражения легких, то для клинической картины эректильной дисфункции снижение концентрации кислорода в крови должно быть значительным. Это, как правило, характерно для острого периода заболевания COVID-19 либо для пациентов, у которых еще до заражения были исходные проблемы с дыхательной системой, например хроническая обструктивная болезнь легких, ранее перенесенные пневмонии.

За последние годы проведено немало исследований, касающихся особенностей функционирования различных генов и содержания определенных белков в зависимости от тканей. Так, при сравнении уровня белка АСЕ2 было выявлено, что, кроме легких и почек, его много в яичках, а в яичниках его почти нет. Это дает основание полагать, что именно яички – один из резервуаров, который удерживает вирус в мужском организме. Чтобы утверждать это с полной уверенностью, следует убедиться, что SARS-CoV-2 действительно проникает в ткани яичек и размножается там. Поскольку у некоторых мужчин с COVID-19 было отмечено снижение уровня половых гормонов по сравнению со здоровыми, можно говорить о косвенном действии вируса на яички. Далее остается понять, как удалить оттуда вирус – разумеется, с наименьшими потерями для мужского организма.

Подобные исследования подтвердили, что COVID-19 является гендерно зависимым заболеванием, и большая часть пациентов с тяжелым течением инфекции – мужчины. Изучение механизма проникновения вируса в клетку показало, что он может оказывать глубокое повреждающее действие на клетки репродуктивной системы и отсроченно приводить к нарушениям репродуктивной функции у молодых мужчин и подростков. Вирус негативно воздействует на АСЕ2, который высоко экспрессируется в ткани яичек и обеспечивает формирование плотных контактов между клетками сперматогенного эпителия (гематотестикулярный барьер), что зависит от возраста и с возрастом снижается.

Поскольку данный активный фермент встречается, прежде всего, в клетках молодой репродуктивной системы, одной из главных мишеней SARS-CoV-2 в части отсроченных последствий в виде нарушения репродуктивной функции могут являться молодые мужчины и подростки. Сейчас большинство из них могут переносить заболевание в бессимптомной или легкой форме. Но повреждающее воздействие вируса у бессимптомных носителей может быть не менее существенным,

чем у перенесших заболевание. Опасность в том, что нарушение гематотестикулярного барьера может вызывать аутоиммунные поражения яичек и без выраженной симптоматики орхита. Не имея видимых признаков заболевания, жалоб, боли, став взрослым и решив создать семью, пациент может не понять причину своего бесплодия [7].

Специалисты Института клинической морфологии и цифровой патологии подвергли аутопсии 15 тел мужчин, умерших от коронавирусной инфекции. Во всех случаях врачи обнаружили отчетливые изменения в яичках, и все они соответствовали общим посмертным изменениям в тканях погибших. Это позволяет считать, что основной удар по гормональной системе происходит на пике заболевания. Исследования, проведенные в Сеченовском Университете, подтвердили выраженное снижение мужских гормонов у 1/4 всех больных. Наиболее вероятно, что эти нарушения были связаны с тяжелым воспалительным процессом при COVID-19. Как-либо воспалений или нарушения кровотока у переболевших не обнаружили, а уровень тестостерона значительно снижался. Но, как оказалось, временно. Уровень гормонов пришел к норме через 3 мес после выздоровления. То же касается спермы: если на фоне заболевания отмечается выраженное снижение ее качества, то через 3 мес все изменения исчезают. Однако при тяжелом течении осложнением COVID-19 возможен и геморрагический инфаркт яичка.

Оценка жалоб пациента должна быть комплексной: на либидо могут влиять биохимические, анатомические и психосоциальные причины. Некоторые факторы стресса, характеризующие жизнь в мире во время пандемии, такие как домашняя изоляция, отсутствие или недостаток движений, социальных контактов, потеря работы и экономические проблемы, страх перед инфекцией и смертью, также, безусловно, влияют на либидо и сексуальность.

Во время выздоровления после легкой формы коронавируса маловероятно поражение легких, влекущее за собой развитие эректильной дисфункции. Дефицит кислорода в крови приведет скорее к симптомам, указывающим на нарушение работы сердечно-сосудистой системы: сильной одышке, удушью, сердцебиению и т.д. В этом состоянии обычно сексуальные вопросы уходят на второй план. Однако связь между дыханием и репродуктивными расстройствами дает возможность проследить и обратную связь: проблемы с эрекцией могут сигнализировать не только о повреждении сосудов, но и о том, что в легких прогрессирует фиброз.

У мужчин, перенесших пневмонию COVID-19 и обратившихся с жалобами на выраженное снижение либидо, ухудшение эректильной функции и качества половых актов после перенесенного заболевания связано с дисфункцией эндотелия, длительной астенизацией и возможным снижением уровня тестостерона. Опосредованно на его снижение очевидно влияют депрессия и апатия. В последние годы и до пандемии у мужчин отмечено резкое падение уровня тестостерона. Если брать

за основу нормальный уровень тестостерона от 13 до 33 нмоль/л, у мужчин с сильной половой конституцией он будет оставаться в этих пределах и в возрасте старше 80 лет. У мужчин со средней половой конституцией нижний порог будет пройден уже к 65 годам, при изначально низкой половой конституции дефицит тестостерона может дать знать о себе уже к 45 годам.

Мужчина не всегда может сразу понять, что коронавирус отрицательно повлиял на интимное здоровье. Ярких симптомов (боль, выделения, повышение температуры тела и пр.) не возникает, так что к врачу пациент может обратиться, когда процесс уже зашел далеко и требуется серьезное лечение. Пациенты с низким уровнем тестостерона подвержены более тяжелому течению болезни. Получается своеобразный замкнутый круг проблем. Однако снижение уровня тестостерона, равно как и поражение сосудистого эндотелия, может носить обратимый, транзитный характер, о чем свидетельствует возможность реабилитации на фоне приема тонизирующих средств и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа. Именно с них следует начинать терапию и лишь при отсутствии эффекта добавлять препараты тестостерона. Эффекта терапии в течение 3 мес можно добиться взаимодействием уролога, эндокринолога и психотерапевта.

В популяции оксидативный стресс имеет место у 38–50% мужчин с нарушениями качества спермы. Окислительный стресс активирует окисление жиров с образованием соединений, нарушающих функции сперматозоидов и активирующих внутренний каскад механизмов их гибели. Поскольку оксидативный стресс является ведущим механизмом снижения фертильности и у мужчин, перенесших COVID-19, необходимо применение антиоксидантной терапии. К ней относят витамины, минералы, аминокислоты и другие органические вещества, прием которых дает возможность усилить обменные процессы, снизить активность воспаления, а также ослабить аутоиммунные реакции окислительного стресса. Так, применение препаратов, содержащих L-карнитин, витамины E, C, B₉ (фолиевая кислота), цинк, селен, коэнзим Q₁₀, позволяет улучшать показатели эякулята. А так как цикл сперматогенеза длится 75 дней, курсовое лечение должно проводиться от трех до шести месяцев. В современных условиях пандемии COVID-19 стремление бороться за сохранение жизни и здоровья человека с применением всех санитарно-противоэпидемических мер, совершенных диагностических и лечебных средств в отдаленной перспективе предполагает и сохранение фертильности населения, и позитивные решения демографических проблем государства.

Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней. Современный подход к неспецифической профилактике и лечению острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) заключается в применении препаратов, повышающих защит-

ные силы организма, способствующих созданию барьера на пути проникновения вируса.

Традиционно с этой целью используются витаминно-минеральные комплексы, а также ряд других препаратов различных групп, обладающих иммуномодулирующими эффектами. Они проявляют специфическое действие при ОРВИ, что позволяет применять их против различных типов респираторных вирусов без точной лабораторной диагностики и расширяет клинические возможности. Европейское управление по безопасности пищевых продуктов (EFSA) оценило и считает 6 витаминов (А, С, D, В₆, В₉, В₁₂) и 4 минерала (цинк, селен, железо и медь) необходимыми для нормального функционирования иммунной системы и роли этих питательных веществ в контексте пандемии COVID-19.

Дефицит питательных микроэлементов, особенно витаминов А, В, С и D, селена, цинка и железа, широко распространен среди уязвимых групп населения в целом и среди пациентов с COVID-19 в частности и может значительно повысить риск смерти [8]. Цинк, селен и другие микроэлементы жизненно важны для запуска Th1-клеток и цитокин-опосредованного иммунного ответа для существенного производства провоспалительных цитокинов. Противовирусная активность некоторых микроэлементов объясняется их ингибирующим действием на проникновение вирусов, репликацию и другие последующие процессы. Микроэлементы, обладающие антиоксидантной активностью, не только регулируют иммунные ответы хозяина, но также модифицируют вирусный геном [9].

В анализе диетических рекомендаций, представленными диетологами и специалистами в области здравоохранения в разных странах, отмечено, что добавление селена, цинка, витаминов С и D рассматривается как потенциально полезное для людей с респираторными вирусными инфекциями или находящихся в группе риска, или для тех, у кого обнаружен дефицит питательных веществ [10].

Организм в целом имеет эффективные средства борьбы с окислительным стрессом (ОС). Особо он защищает репродуктивную систему. Так, сперма взрослого здорового мужчины, кроме сперматозоидов, содержит более 80 компонентов, среди которых и естественные антиоксиданты, витамин С, натрий, кальций, цинк, лимонная кислота, фруктоза, белок. Их существенно дополняют употребляемые пищевые продукты. Известно, что фрукты и овощи желтого, оранжевого и красного цветов, особенно морковь и помидоры, повышают мужскую фертильность примерно на 10%. Они содержат антиоксиданты – бета-каротин (провитамин А) и ликопин. Антиоксиданты помогают организму нейтрализовать свободные радикалы, которые могут повредить клеточные мембраны и ДНК. Морковь способствует повышению количества и качества спермы лучше всего – на 6,5–8%. Потребление красных овощей и фруктов, особенно томатов, оказалось связано со снижением количества патологических форм сперматозоидов на 8–10%.

Контролируемая выработка активных форм кислорода (АФК) необходима для гиперактивации спермы, капацитации, акросомной реакции и естественного оплодотворения. Избыточная выработка АФК незрелыми зародышевыми клетками и лейкоцитами (ОС) усиливает перекисное окисление липидов, потерю подвижности сперматозоидов и их повреждение. ОС – результат дисбаланса между выработкой АФК и их захватом естественными антиоксидантами, несостоятельность антиоксидантной системы организма, при которой клетки подвергаются воздействию чрезмерных уровней или молекулярного кислорода, или его активных форм (свободных радикалов).

Как показали исследования последних лет, ОС, который нарушает функции сперматозоидов человека и активирует внутренний каскад механизмов гибели этих клеток (апоптоз), является одним из основных факторов, определяющих мужскую фертильность. Ключевой особенностью влияния ОС на сперматозоиды является активизация окисления жиров, что приводит к образованию соединений, способных нарушать структуру и функцию сперматозоидов.

Одним из главных факторов, который запускает механизм программированной клеточной гибели, считается ОС [11]. В любом живом организме постоянно происходит окисление, в результате которого поступившие в организм питательные вещества распадаются, а высвобождаемая при этом энергия аккумулируется в виде макроэргических соединений (в основном – аденозинтрифосфат). Данные соединения в дальнейшем используются организмом в качестве источника энергии для осуществления различных биологических процессов. Побочный эффект окисления – появление реактивных форм кислорода (свободных радикалов), что требует от живого организма реализации действия антиоксидантов. При целом ряде патологических состояний нарушается баланс между количеством образующихся свободных радикалов и возможностью организма по их утилизации. В результате свободные радикалы, которые антиоксидантная система не смогла нейтрализовать, повреждают клеточные структуры (мембраны, митохондрии, ДНК и др.).

Взаимодействие между окисью азота (NO) и АФК является одним из важных механизмов в патогенезе сексуальных расстройств, и в частности эректильной дисфункции:

- высокие уровни ОС ингибируют рост гладкомышечных клеток пещеристых тел [12];
- супероксид имеет прямой сосудосуживающий эффект за счет мобилизации ионов кальция [13]. Супероксид связывает образующийся NO с образованием пероксинитрита [14, 15];
- пероксинитрит и супероксид способны увеличивать частоту апоптоза эндотелия.

Это приводит к дальнейшему сокращению синтеза NO, а снижение концентрации NO усиливает адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию и способствует высвобождению веществ (тромбоксан А₂ и лейкотриены), которые обладают сосудосуживающим эффектом [16].

Снижение нагрузки АФК у мужчин может уменьшить секрецию ингибина В в клетках Сертоли, независимо от концентрации сперматозоидов в эякуляте, а чрезмерная продукция АФК, возможно, вызывает нарушение секреции ингибина В у субфертильных мужчин. Подтверждено, что эстрогены у мужчин усиливают секрецию ингибина В клетками Сертоли *in vitro*. Высокий уровень ингибина В может вызвать как прямое подавление сперматогенеза, так и косвенное влияние через сокращение обратной связи секреции фолликулостимулирующего гормона гипофизом. Поэтому клетки Сертоли в избытке эстрогенов и перегрузке АФК могут поддерживать нарушения сперматогенеза. Кроме того, АФК вызывают окислительное повреждение мембран сперматозоидов, ДНК и нарушают митохондриальную активность.

Хотя контролируемая выработка АФК необходима для гиперактивации спермы, капацитации, акросомной реакции и естественного оплодотворения [17], избыточная выработка АФК незрелыми зародышевыми клетками и лейкоцитами усиливает перекисное окисление липидов, потерю подвижности сперматозоидов и повреждение их ДНК [18].

ОС – результат дисбаланса между выработкой АФК и его захватом естественными антиоксидантами. ОС приводит к повреждению хромосом и последующим генетическим нарушениям. Это можно представить следующим образом. Воспалительные изменения половых органов мужчины, в том числе хронический простатит, инфекции, передаваемые половым путем, сахарный диабет, алиментарный дефицит антиоксидантов обуславливают гиперпродукцию АФК (ОС), что приводит к нарушениям акросомальной реакции, снижает подвижность сперматозоидов, за счет окисления повреждает их ДНК. Повреждение ДНК хромосом сперматозоида и инициирует апоптоз, что приводит к бесплодию, а применение вспомогательных акушерских технологий, в частности ИКСИ-метода, способно вследствие мутаций в половых клетках вызвать не только раннее прерывание беременности, но и доминантные генетические мутации плода вплоть до злокачественных новообразований [19, 20].

Сперматозоиды особенно чувствительны к окислительному повреждению из-за большого количества полиненасыщенных жирных кислот в клеточной мембране [21–23]. Именно они обеспечивают подвижность, которая необходима для соединения мембран (например, акросомная реакция и взаимодействие сперматозоид – яйцеклетка), а также для повышения подвижности сперматозоидов. Тем не менее ненасыщенный характер этих молекул делает их уязвимыми к воздействиям свободных радикалов и процессам перекисного окисления липидов в цитоплазматической оболочке сперматозоидов. С началом этого процесса на поверхности сперматозоида происходит накопление липидных пероксидов (это и приводит к потере подвижности сперматозоидов), как результат – окислительное повреждение ДНК [24, 25].

Жидкая часть спермы взрослого здорового мужчины содержит витамин С, натрий, кальций, цинк, лимонную кислоту, фруктозу, белки – всего более 80 компонентов. Изучению влияния микроэлементов на здоровье в последние годы уделяют большое внимание. Это связано со значительной (до 70%) распространенностью их недостатка среди всех групп населения, чувствительностью органов и систем человека к их недостатку, доступностью выявления дефицитных состояний и наличием эффективных методов и средств коррекции.

Примером являются такие элементы, как цинк и селен, не обладающие способностью накапливаться в организме.

Цинк:

- участвует в сперматогенезе;
- синтезе тестостерона;
- входит в состав алкогольдегидрогеназы, фермента, нейтрализующего избытки активных форм кислорода;
- отвечает за сохранность генов в сперматозоидах, их нормальное созревание и подвижность;
- обеспечивает нормальную консистенцию спермы.

Цинк обнаружен во всех клетках и органах, наиболее богаты цинком гипофиз, сетчатка глаза, предстательная железа (более 150 мг); печень, почки, мышцы, волосы, костная ткань – более 100 мг. Для взрослого мужчины потребность в цинке составляет 15 мг/сут.

Предстательная железа наиболее богата цинком и накапливает его. Количество цинка в ткани простаты в 10 раз больше, чем в ткани других органов. Ее антимикробная защита связана с наличием свободного цинка. При бактериальном простатите отмечается снижение уровня цинка, который мало изменяется на фоне потребления этого микроэлемента с пищей. При абактериальном простатите, напротив, наблюдается восстановление уровня цинка при его поступлении с пищей.

Цинк (Zn) обладает множеством прямых и косвенных противовирусных свойств, которые реализуются посредством различных механизмов. Введение добавки Zn может усилить противовирусный иммунитет, как врожденный, так и гуморальный, а также восстановить истощенную функцию иммунных клеток или улучшить нормальную функцию иммунных клеток, в частности у пациентов с ослабленным иммунитетом или пожилых пациентов.

Zn также может действовать синергически при совместном применении со стандартной противовирусной терапией, как было продемонстрировано на пациентах с гепатитом С, вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) и SARS-CoV-1 [26].

Zn может защищать или стабилизировать клеточную мембрану, что может способствовать блокированию проникновения вируса в клетку [26].

Zn может ингибировать вирусную репликацию путем изменения протеолитического процессинга полипротеинов репликазы и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) в риновирусах, вирусах гепатита С и гриппа, а также снижать РНК-синтезирующую активность нидовирусов, к которому относится SARS-CoV-2 [26].

Статус цинка также тесно связан с факторами риска тяжелой формы COVID-19, включая старение, иммунную недостаточность, ожирение, диабет и атеросклероз, поскольку они являются известными группами риска дефицита цинка [27].

В индийском исследовании выявлены значительно более низкие уровни цинка по сравнению со здоровым контролем. У этих пациентов выше частота осложнений ($p=0,009$) ОРДС (18,5% против 0%, $p=0,06$), терапии кортикостероидами ($p=0,02$), длительного пребывания в больнице ($p=0,05$) и повышенная смертность (18,5% против 0%, $p=0,06$). Отношение шансов (ОШ) развития осложнений составляло 5,54 для пациентов с дефицитом цинка, перенесших COVID-19 [28].

В немецком исследовании также выявлены низкие уровни цинка по сравнению со здоровым контролем. Большинство образцов сыворотки, собранных в разные моменты времени у не выживших (73,5%), и почти 1/2 образцов, отобранных у выживших (40,9%), были ниже порогового значения для дефицита цинка [29].

Более ранние исследования документально подтвердили, что дефицит цинка предрасполагает пациентов к вирусной инфекции, такой как простой герпес, простуда, гепатит С, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-1), ВИЧ, из-за снижения противовирусного иммунитета [30].

Селен (Se) является важным микроэлементом, имеющим большое значение для здоровья человека, особенно для сбалансированного иммунного ответа. Риск смерти от тяжелого заболевания, такого как сепсис или политравма, обратно пропорционален статусу Se [31]. Статус Se рассматривается как один из нескольких факторов риска, которые могут повлиять на исход инфекции, вызванной SARS-CoV-2, особенно в группах населения, где потребление селена неоптимально или низко [32].

Исследования показали наличие дефицита селена у почти 1/2 пациентов с COVID-19 [33–35].

Хотя повышенная концентрация Se в крови может быть достигнута с помощью различных фармакологических препаратов, только одна химическая форма (селенит натрия) может обеспечить истинную защиту. Селенит натрия, но не селенат, может окислять тиоловые группы в дисульфидизомеразе вирусного белка, делая его неспособным проникнуть через мембрану здоровой клетки. Таким образом, именно селенит препятствует проникновению вирусов в здоровые клетки и снижает их инфекционность [36].

Высокой активностью в нейтрализации токсичных недоокисленных продуктов обмена веществ обладают витамины E, C и A (содержится в моркови в виде предшественника – бета-каротина). Для успешного проявления антиоксидантных свойств организму необходимы дозы витаминов, значительно превышающие суточную потребность. В этом отношении ярким примером может служить антиоксидантный комплекс Селцинк Плюс, в 1 таблетке которого содержится 200 мг (333% суточной потребности) витамина C и 23,5 мг

(235% суточной потребности) витамина E. Таблетка Селцинк Плюс содержит 8,0 мг цинка, 0,05 мг селена и 4,8 мг бета-каротина (провитамина A). Он обладает высокой эффективностью при лечении мужского бесплодия и хронического простатита, что достоверно подтверждено данными клинических и инструментальных исследований.

Возможная активность витаминов A, D, E и C в восстановлении нормальной функции противовирусной иммунной системы предполагает их потенциальную терапевтическую роль в рамках терапевтической стратегии против инфекции SARS-CoV-2 [37]. Витамин A может играть аналогичную роль при COVID-19.

Во-первых, он важен для поддержания врожденного и адаптивного иммунитета, способствуя избавлению от первичной инфекции, а также минимизируя риски вторичных инфекций. Во-вторых, витамин A играет уникальную роль в дыхательных путях, сводя к минимуму повреждающее воспаление, поддерживая восстановление респираторного эпителия и предотвращая фиброз [38]. В-третьих, его дефицит может развиваться во время COVID-19 из-за специфического воздействия на запасы в легких и печени, вызванного воспалением и нарушением функции почек, что позволяет предположить, что для восстановления адекватного статуса могут потребоваться добавки. В-четвертых, добавка витамина A может противодействовать побочным эффектам SARS-CoV-2 на ангиотензиновую систему, а также сводить к минимуму побочные эффекты некоторых методов лечения COVID-19 [38].

В немецком исследовании уровни витамина A у госпитализированных пациентов были значительно ниже, чем у выздоравливающих ($p<0,01$). Среди госпитализированных пациентов у тех, кто был в критическом состоянии, уровень витамина A был значительно ниже, чем у больных средней тяжести ($p<0,05$). Уровни витамина A в плазме ниже 0,2 мг/л были достоверно связаны с развитием ОРДС (относительный риск – ОР 5,54; 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–30,26; $p=0,048$) и смертностью (ОР 5,21; 95% ДИ 1,06–25,5; $p=0,042$) [39].

В метаанализе показано, что добавки витамина C снижали риск ОРВИ (ОР 0,96; 95% ДИ 0,93–0,99; $p=0,01$) и сокращали продолжительность симптомов (разница в процентах: -9%; 95% ДИ от -16% до -2%; $p=0,014$) [40]. Витамин C считается противовирусным средством, поскольку повышает иммунитет. Введение витамина C увеличивало выживаемость пациентов с COVID-19 за счет ослабления чрезмерной активации иммунного ответа. Витамин C увеличивает противовирусные цитокины и образование свободных радикалов, снижая выход вирусов. Он также ослабляет чрезмерные воспалительные реакции и гиперактивацию иммунных клеток [41]. Прием витамина C помогает нормализовать уровень витамина C как в сыворотке крови, так и в лейкоцитах.

Витамин C обладает множеством фармакологических характеристик, противовирусным, антиоксидантным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием, что делает его потенциальным терапевтиче-

ским вариантом при лечении COVID-19. Целесообразно добавить его в протокол управления COVID-19 [42].

Витамин Е оказывает антиоксидантное действие, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма, предупреждает гемолиз эритроцитов, препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров; стимулирует синтез белков и коллагена.

У большинства пациентов, выздоровевших после COVID-пневмонии, наиболее часто наблюдается синдром хронической усталости. Для синдрома хронической усталости характерна крайняя степень усталости, при этом состояние ухудшается при физической или умственной активности, но не отмечается улучшения после отдыха. Микроэлементы, прежде всего цинк, позитивно влияют на баланс между продолжающимся плохим здоровьем («недомогание») или восстановлением оптимального физического и психического благополучия.

Исследовалась возможность применения витамина С при поствирусной, особенно при длительной COVID-усталости. В систематическом обзоре было выявлено 9 клинических исследований с 720 участниками. В трех из четырех контролируемых испытаний наблюдалось значительное снижение показателей утомляемости в

группе витамина С по сравнению с контрольной группой. В четырех из пяти наблюдательных исследований или исследований «до и после» наблюдалось значительное снижение уровня утомляемости до и после операции. Также часто уменьшались сопутствующие симптомы усталости, такие как нарушение сна, отсутствие концентрации, депрессия и боль [43].

Дополнительный прием Селцинк Плюс в период реабилитации после перенесенной коронавирусной инфекции позволяет уменьшить явления синдрома хронической усталости, постковидной астении и повысить уровень естественной иммунной защиты организма.

Проблема терапии коморбидных пациентов в условиях пандемии требует комплексного подхода, направленного как на специфическую и неспецифическую профилактику, оптимальное ведение состояний пациентов в условиях самоизоляции, вынужденных ограничений посещения медицинских учреждений, так и на ведение коморбидных состояний у пациентов, заболевших COVID-19, и в реабилитационном периоде, в частности при развитии постковидного синдрома.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Сивков А.В., Корякин А.В., Синягин А.А. и др. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты. Экспериментальная и клиническая урология. 2020; 2: 18–23. [Sivkov A.V., Koryakin A.V., Sinyagin A.A. et al. The genitourinary system and COVID-19: some aspects. *Experimental and clinical urology*. 2020; 2: 18–23 (in Russian).]
2. Кармазановский Г.Г., Замятина К.А., Сташків В.И. и др. Компьютерно-томографическая диагностика и мониторинг течения вирусной пневмонии, обусловленной вирусом SARS-CoV-2, при работе «Госпиталя COVID-19» на базе Федерального специализированного медицинского научного центра. Медицинская визуализация. 2020; 24 (2): 11–36. [Karmazanovskiy G.G., Zamyatina K.A., Stashkiy V.I. et al. Kompyuternotomograficheskaya diagnostika i monitoring techeniya virusnoy pnevmonii, obuslovennoy virusom SARS-CoV-2, pri rabote «Gospitalya COVID-19» na baze Federalnogo spetsializirovannogo meditsinskogo nauchnogo tsentra. *Medical Visualization*. 2020; 24 (2): 11–36 (in Russian).]
3. Sansone A, Mollaioli D, Ciocca G et al. Addressing male sexual and reproductive health in the wake of COVID-19 outbreak. *J Endocrinol Invest* 2021; 44 (2): 223–31. DOI: 10.1007/s40618-020-01350-1
4. Selvaraj K, Ravichandran S, Krishnan S et al. Testicular Atrophy and Hypothalamic Pathology in COVID-19: possibility of the incidence of male infertility and HPG axis abnormalities. *Reprod Sci* 2021; 1: 1–8. DOI: 10.1007/s43032-020-00441-x
5. Фирсов Н.Н. Микробиология: словарь терминов. М.: Дрофа, 2006. [Firsov N.N. *Mikrobiologiya: slovar' terminov*. Moscow: Drofa, 2006 (in Russian).]
6. Асфандияров Ф.Р., Круглов В.А., Выборнов С.В. и др. Постковидный транзиторный гипогонадизм и эректильная дисфункция. Экспериментальная и клиническая урология. 2021; 14 (3): 112–8. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-112-118 [Asfandiayrov F.R., Kruglov V.A., Vybornov S.V. et al. Postkovidnyi tranzitornyi hipogonadizm i erektil'naya disfunktsiya. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2021; 14 (3): 112–8. DOI: 10.29188/2222-8543-2021-14-3-112-118 (in Russian).]
7. Рекомендации Американского общества андрологии, 2016. [Guidelines. *American Society of Andrology*, 2016 (in Russian).]
8. Akhtar S, Das JK, Ismail T et al. Nutritional perspectives for the prevention and mitigation of COVID-19. *Nutr Rev* 2021; 79 (3): 289–300. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa063
9. Dharmalingam K, Birdi A, Tomo S et al. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Indian J Clin Biochem* 2021: 1–11. DOI: 10.1007/s12291-021-00961-6
10. de Faria Coelho-Ravagnani C, Corgosinho FC, Sanches FFZ et al. Dietary recommendations during the COVID-19 pandemic. *Nutr Rev* 2021; 79 (4): 382–93. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa067
11. Barosso G, Morshadi M, Oehinger S. Analysis of DNA fragmentation, plasma membrane translocation of phosphatidyl-serin and oxidative stress in human spermatozoa. *Hum Reprod* 2000; 15 (6): 1338–44. DOI: 10.1093/humrep/15.6.1338
12. Sikka S et al. Redox signaling mechanisms and apoptotic response in human cavernosa under oxidative stress. In: 30th Annual Meeting of American Society of Andrology, March 30-April 5, 2005.
13. Katusic ZS et al. Superoxide anion is an endothelium-derived contracting factor. *Am J Physiol* 1989.
14. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996; 271: 1424–37.
15. Khan MA et al. The effect of nitric oxide and peroxynitrite on rabbit cavernosal smooth muscle relaxation. *World J Urol* 2001; 19: 220–224. DOI: 10.1007/s003450000162
16. Jeremy JY et al. Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 50–4. DOI: 10.1016/S0008-6363(00)00009-2
17. Aitken RJ, Paterson M, Fisher H et al. Redox regulation of tyrosine phosphorylation in human spermatozoa and its role in the control of human sperm function. *J Cell Sci* 1995; 108 (Pt 5): 2017–25.
18. Agarwal A, Nallella KP, Allamaneni SS, Said TM. Role of antioxidants in treatment of male infertility: an overview of the literature. *Reprod Biomed Online* 2004; 8: 616–27. 19.
19. Божедомов В.А. Мужское бесплодие. М., 2009. [Bozhedomov V.A. *Muzhskoe besplodie*. Moscow, 2009 (in Russian).]
20. Armand Zini, Naif Al-Hathal. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J Androl* 2011; 13: 374.
21. Aitken RJ, Clarkson JS. Cellular basis of defective sperm function and its association with the genesis of reactive oxygen species by human spermatozoa. *J Reprod Fertil* 1987; 81: 459–69.
22. De Lamirande E, Gagnon C. Reactive oxygen species and human spermatozoa. I. Effects on the motility of intact spermatozoa and on sperm axonemes. *J Androl* 1992; 13: 368–78.

23. Zini A, Garrels K, Phang D. Antioxidant activity in the semen of fertile and infertile men. *Urology* 2000; 55: 922–6.
24. Alvarez JG, Touchstone JC, Blasco L, Storey BT. Spontaneous lipid peroxidation and production of hydrogen peroxide and superoxide in human spermatozoa. Superoxide dismutase as major enzyme protectant against oxygen toxicity. *J Androl* 1987; 8: 338–48.
25. Twigg J, Fulton N, Gomez E et al. Analysis of the impact of intracellular reactive oxygen species generation on the structural and functional integrity of human spermatozoa: lipid peroxidation, DNA fragmentation and effectiveness of antioxidants. *Hum Reprod* 1998; 13: 1429–36.
26. El-Khoury J, Perera M, Neto AS et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93 (5): 3261–7.
27. Skalny AV, Rink L, Ajsuwakova OP et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2020; 46 (1): 17–26. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4575
28. Jothamani D, Kailasam E, Danielraj S et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* 2020; 100: 343–9. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.09.014
29. Heller RA, Sun Q, Hackler J et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol* 2021; 38: 101764. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101764
30. Samad N, Sodunke TE, Abubakar AR et al. The Implications of Zinc Therapy in Combating the COVID-19 Global Pandemic. *J Inflamm Res* 2021; 14: 527–50. DOI: 10.2147/JIR.S295377
31. Moghaddam A, Heller RA, Sun Q et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients* 2020; 12 (7): 2098. DOI: 10.3390/nu12072098
32. Bermano G, Méplan C, Mercer DK, Hesketh JE. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? *Br J Nutr* 2021; 125 (6): 618–27. DOI: 10.1017/S0007114520003128
33. Im JH, Je YS, Baek J et al. Nutritional status of patients with COVID-19. *Int J Infect Dis*. 2020; 100: 390–3. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.08.018
34. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules* 2020; 25 (22): 5346. DOI: 10.3390/molecules25225346
35. Younesian O, Khodabakhshi B, Abdolahi N et al. Decreased Serum Selenium Levels of COVID-19 Patients in Comparison with Healthy Individuals. *Biol Trace Elem Res* 2021: 1–6. DOI: 10.1007/s12011-021-02797-w
36. Kieliszek M, Lipinski B. Selenium supplementation in the prevention of coronavirus infections (COVID-19). *Med Hypotheses* 2020; 143: 109878. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109878
37. Fiorino S, Gallo C, Zippi M et al. Cytokine storm in aged people with CoV-2: possible role of vitamins as therapy or preventive strategy. *Aging Clin Exp Res* 2020; 32 (10): 2115–31. DOI: 10.1007/s40520-020-01669-y
38. Stephensen CB, Lietz G. Vitamin A in resistance to and recovery from infection: relevance to SARS-CoV2. *Br J Nutr* 2021: 1–10. DOI: 10.1017/S0007114521000246
39. Tepasse PR, Vollenberg R, Fobker M et al. Vitamin A Plasma Levels in COVID-19 Patients: A Prospective Multicenter Study and Hypothesis. *Nutrients* 2021; 13 (7): 2173. DOI: 10.3390/nu13072173
40. Abioye AI, Bromage S, Fauzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021; 6 (1): e003176. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003176
41. Bae M, Kim H. Mini-Review on the Roles of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in the Immune System against COVID-19. *Molecules* 2020; 25 (22): 5346. DOI: 10.3390/molecules25225346
42. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA. Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. *Pharmacol Rep* 2020; 72 (6): 1517–28. DOI: 10.1007/s43440-020-00176-1
43. Vollbracht C, Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutrients* 2021; 13 (4): 1154. DOI: 10.3390/nu13041154

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Владимир Викторович Борисов – д-р мед. наук, проф., Российское общество урологов. E-mail: vvb56@yandex.ru
Vladimir V. Borisov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian of Society Urology. E-mail: vvb56@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 06.06.2022
 Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.06.2022

СЕЛЦИНК

ПЛЮС®

- **Цинк** 8,0 мг
- **Селен** 50 мкг¹
- **Витамин С** 200 мг
- **Витамин Е** 23,5 мг
- **β-Каротин** 4,8 мг



ВИТАМИННО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ МУЖСКОГО И ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

- Компоненты Селцинк Плюс® способствуют укреплению иммунитета¹⁻²
- Селен и Цинк увеличивают сопротивляемость организма человека при вирусной инфекции, в том числе при COVID-19³⁻⁶



1. Rani Jayawardena, et al. Enhancing immunity in viral infections, with special emphasis on COVID-19: A review. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; July-August; 14(4): 367-382.
 2. Herli H. Vitamin C and SARS coronavirus. *Antimicrob Chemother*. 2003;52:1049-50.
 3. Yehliu Awan den Worrel S55ms A et al. Zn2+ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathogens* 2010; 6(11): e1001111.
 4. Junaidi B Barreto, Davidson H Hamee, and Simin N. Meiyadan. Low zinc status: a new risk factor for pneumonia in the elderly. *Nutr Rev*. 2010; June; 68(1): 38-57.
 5. Michalanni Harthill. Micronutrient Selenium Deficiency Influences Evolution of Some Viral Infectious Diseases. *Biological Trace Element Research* 148(3): 1125-16.
 6. Jinsong Zhang, Erhan Villi, Kater Kater, Kate Bennett, Barry Sand, Margaret P Rayman. Association between regional selenium status and reported outcome of COVID-19 cases in China. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2020; 00: 1-3.

1 таблетка в день



PRO.MED.CS
Praha a.s.

Уполномоченный представитель держателя регистрационного удостоверения в России:
 ЗАО «ПРО.МЕД.ЦС», 115193, Москва,
 ул. 7-я Кожуховская, 15с1
 Тел./факс: 8 (495) 679-07-03,
 e-mail: info@promedcs.ru

www.selzink.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Паранеопластическая нефропатия. Клиническое наблюдение

Л.И. Дворецкий¹, Н.А. Сидорук¹, С.А. Кривушкин², Е.С. Столяревич³, С.Е. Колендо¹,
А.П. Степанченко²

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

² ГБУЗ «Государственная клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ ГБУЗ «Государственная клиническая больница №52» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия
dvoretski@mail.ru

Аннотация

Описание случая мембранозной нефропатии, проявляющейся нефротическим синдромом у больного с впервые диагностированным раком легкого. Приводятся краткие данные о паранеопластических нефропатиях, подчеркивается необходимость проведения онкопоиска у больных нефротическим синдромом в пожилом возрасте

Ключевые слова: паранеопластические синдромы, паранеопластическая нефропатия, нефротический синдром, мембранозная нефропатия.

Для цитирования: Дворецкий Л.И., Сидорук Н.А., Кривушкин С.А. и др. Паранеопластическая нефропатия. Клиническое наблюдение. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 22–24. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00122

Paraneoplastic glomerular disease. Case study

Leonid I. Dvoretzky¹, Nina A. Sidoruk¹, Sergei A. Krivushkin², Ekaterina S. Stolyarevich³,
Svetlana E. Kolendo¹, Andrei P. Stepanchenko²

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

² Yudin City Clinical Hospital of the Department of Health of the city of Moscow, Moscow, Russia;

³ City Clinical Hospital №52 of the Department of Health of the city of Moscow, Moscow, Russia
dvoretski@mail.ru

Abstract

The case of membranous nephropathy manifested in nephrotic syndrome in a patient, newly diagnosed with lung cancer, is reported. Brief data on the paraneoplastic glomerular disease are provided, the need for cancer screening in elderly patients with nephrotic syndrome is emphasized.

Key words: paraneoplastic syndromes, paraneoplastic glomerular disease, nephrotic syndrome, membranous nephropathy.

For citation: Dvoretzky L.I., Sidoruk N.A., Krivushkin S.A. et al. Paraneoplastic glomerular disease. Case study. Clinical review for general practice. 2022; 2: 22–24. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00122

Среди паранеопластических синдромов (ПНС), наблюдающихся у 10–15% больных злокачественными опухолями [1], особые трудности в расшифровке паранеопластического характера имеющихся синдромов представляют случаи развития ПНС до появления органной опухолевой симптоматики. Одним из таких ПНС являются различные нефропатии. Приводим клиническое наблюдение.

Больной П., 63 лет, поступил в ГКБ им. С.С. Юдина с жалобами на одышку, отеки передней брюшной стенки, поясничной области, наружных половых органов, верхних и нижних конечностей. По данным анамнеза, длительное время страдает артериальной гипертензией с максимальным подъемом артериального давления (АД) до 200/110 мм рт. ст., гипотензивную терапию не принимал. В 2000 г. впервые установлен диагноз бронхиальной астмы и назначено лечение салбутамолом и бекламетазоном. В последующем у врачей не наблюдался, терапию не менял в связи с отсутствием

жалоб. С августа 2019 г. впервые отметил отеки нижних конечностей, в связи с чем был госпитализирован.

Общее состояние при поступлении средней тяжести. Кожные покровы обычного цвета, теплые, нормальной влажности. Отеки конечностей, наружных половых органов, поясничной области, передней брюшной стенки. Температура тела – 36,6 °С. Дыхание ровное, ритмичное. Частота дыхательных движений – 19/мин. При перкуссии легочный звук. Аускультативно везикулярное дыхание, сухие хрипы с обеих сторон. Тоны сердца приглушены, ритмичные. Шумы не выслушиваются, АД – 170 /100 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений – 88/мин. Язык розовый, влажный без налета. Живот симметричный, не вздут, мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Перистальтические шумы обычной звучности. Стул оформленный, обычного цвета, однократный. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание самостоятельное. Диурез сохранен.

Рис. 1. Гистологическая картина почечного биоптата: а – клубочек без мезангиальной и эндокапиллярной гиперклеточности, стенки капиллярных петель фокально утолщены, одноконтурные (окраска PAS, $\times 200$); б – диффузно-очаговый фиброз интерстиция и атрофия канальцев без сопутствующей интерстициальной инфильтрации (окраска Трихром по Массону, $\times 100$); в – иммунофлуоресцентное исследование: мелкогранулярное свечение IgG на периферии капиллярных петель.

Fig. 1. Histological picture of renal biopsy. A. Glomerulus showing no mesangial or endocapillary hypercellularity, focal thickening of walls of capillary loops, with single contouring (PAS staining, $200\times$). B. Mixed diffuse and focal interstitial fibrosis, and tubular atrophy with no interstitial infiltration (Masson's trichrome stain, $100\times$). C. Immunofluorescence assay: fine granular IgG fluorescence in peripheral capillary loops.

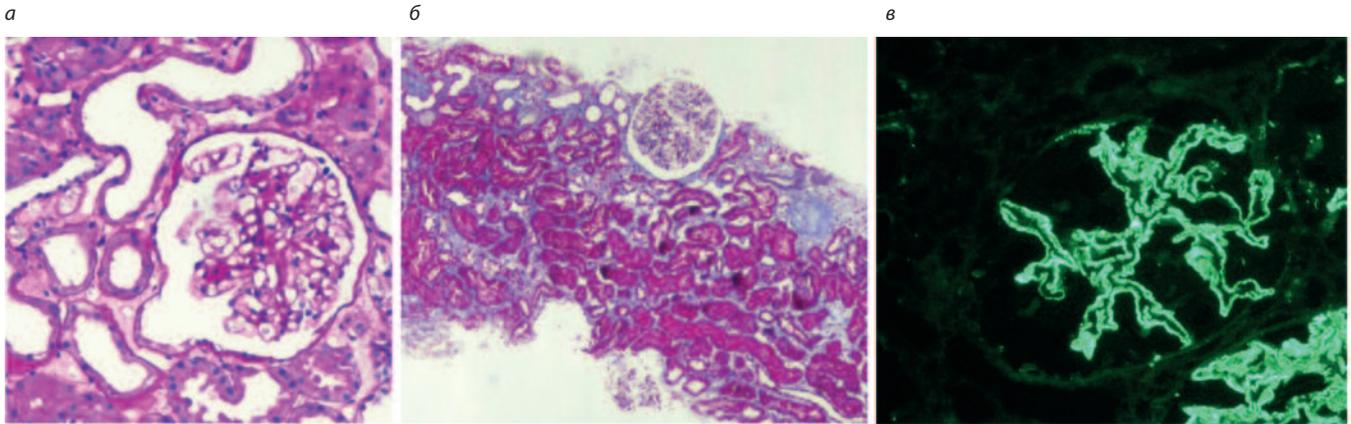
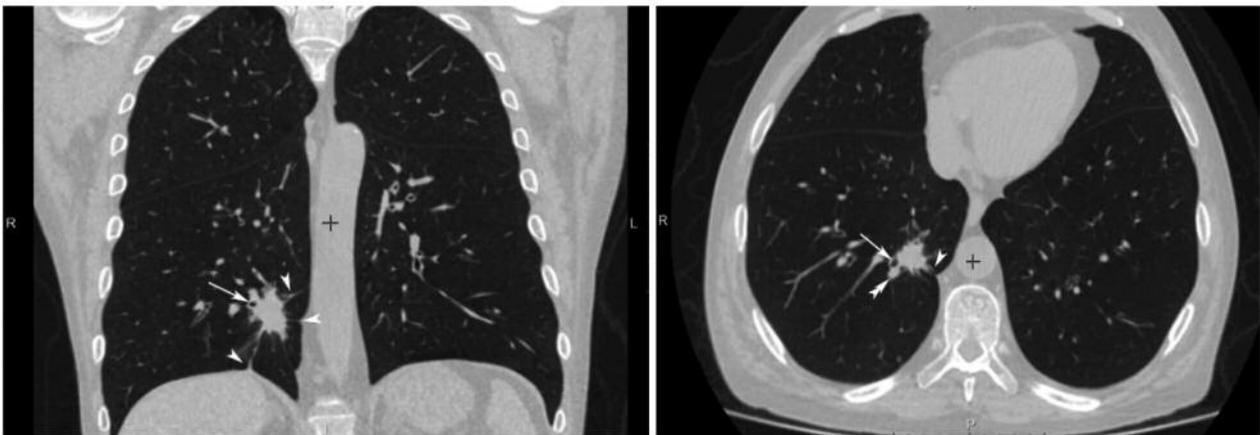


Рис. 2. Компьютерная томография органов грудной клетки. Объемное образование в центральных отделах S10 сегмента с полициклической формой, однородной структурой и зонами перифокального лимфангоита (головки стрелок).

Fig. 2. Chest CT. Mass in the central parts of the posterior basal segment (S 10) with polycyclic contour, homogenous structure, and the zones of perifocal lymphangitis (arrow heads).



Общий анализ крови: Hb – 152 г/л, эритроциты – $4,66 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $10,9 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 2, палочкоядерные – 6, сегментоядерные – 74, лимфоциты – 15, моноциты – 3. Тромбоциты – 221×10^9 /л. Общий анализ мочи: относительная плотность – 1012, белок – 3,0‰, реакция на кровь – 5 эр/мкл. Суточная протеинурия до 5,60 г/сут без тенденции к снижению. Биохимический анализ крови: общий белок – 44 г/л, альбумин – 11 г/л, холестерин – 10,1 ммоль/л, мочевая кислота – 360 ммоль/л, мочевины – 3,9 ммоль/л, креатинин – 87 ммоль/л, калий – 4,6 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации – 90,84 мл/мин.

Рентгенография грудной клетки: легкие без свежих очаговых и инфильтративных изменений. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости: признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы. УЗИ почек: правая почка: 112×58 мм, левая почка: 110×51 мм, УЗИ-картина диффузных изменений обеих почек. Эхокардиография: размеры камер сердца не изменены. Сократительная функция мио-

карда в норме. Клапаны интактны. Разделения листков перикарда нет. Функция внешнего дыхания: нарушение бронхиальной проходимости по обструктивному типу, жизненная емкость легких незначительно снижена, проба с сальбутамолом положительная, коэффициент бронходилатации – 32%.

С целью морфологической верификации характера почечного процесса у больного нефротическим синдромом (НС) с согласия пациента выполнена пункционная нефробиопсия. При гистологическом исследовании выявлена картина мембранозной нефропатии 2-й стадии (рис. 1).

Таким образом, у больного НС был диагностирован один из вариантов хронического гломерулонефрита – мембранозная нефропатия (МН). С учетом возраста пациента и морфологической картины был инициирован онкопоиск, поскольку наиболее часто у больных МН, проявляющейся НС, особенно у пожилых, выявляются злокачественные опухоли [2]. В связи с этим больному проведены дополнительные исследования, в частности

компьютерная томография грудной клетки с болюсным контрастированием, при которой была выявлена опухоль (рис. 2).

С учетом выраженного НС, по согласованию с онкологом, до принятия решения о дальнейшей тактике ведения больному назначена патогенетическая терапия системными глюкокортикостероидами – пульсовое введение метилпреднизолона (1000 мг × 3 внутривенно), с последующим переходом на пероральную форму (60 мг в преднизолоновом эквиваленте). На фоне проводимого лечения отмечено уменьшение выраженности отека при отсутствии отрицательной динамики лабораторных показателей. Пациент был выписан под наблюдение онколога с рекомендацией продолжения лечения и принятия решения о дальнейшей тактике ведения.

Обсуждение

Данное клиническое наблюдение мы рассматриваем как паранеопластическую нефропатию в виде МН, проявляющуюся НС у больного с впервые диагностированным раком легкого. Примечательно, что первыми признаками опухолевого процесса были не симптомы органного поражения (одышка, кашель и др.), а именно ПНС, опередивший легочные проявления и послужив-

ший поводом для проведения онкопоиска. Частота выявления злокачественных опухолей при МН колеблется от 5 до 20% [3], а по данным анализа 249 больных с МН, частота неоплазий составляла 10%, достигая 30% среди лиц старше 65 лет [4]. Среди причин паранеопластической МН первое место занимают так называемые «опухоль интернистов» – карциномы легких и желудочно-кишечного тракта, возможно ее развитие при раке почки и урогенитальных карциномах. Паранеопластическая МН клинически протекает сходно с идиопатической, но имеет ряд особенностей: наличие более 8–9 полиморфно-ядерных лейкоцитов в капиллярных петлях клубочков, преобладание IgG1 и IgG2 в субэндотелиальных депозитах, отсутствие антител к трансмембранному М-типа рецептору фосфолипазы А2. С учетом высокой частоты злокачественных опухолей у больных морфологически верифицированным МН рекомендуется целенаправленный онкопоиск, особенно у лиц в возрасте старше 60 лет, с целью выявления опухолей и проведения своевременного хирургического и медикаментозного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Bilynsky BT, Dzhus MB, Litvinyak RI. The conceptual and clinical problems of paraneoplastic syndrome in oncology and internal medicine. *Exp Oncol* 2015; 37 (2): 82–8. PMID: 26112932.
2. Mendonça L, Silva R, Nunes AT. Cancer screening in membranous nephropathy: How deep should we go? – A case report and literature review. *Port J Nephrol Hypert* 2020; 34 (2): 107–9. DOI: 10.32932/pjnh.2020.07.075
3. Plaisier E, Ronco P. Screening for Cancer in Patients with Glomerular Diseases. *CJASN* 2020; 15 (6): 886–8. DOI: 10.2215/CJN.09000819
4. Alnasrallah B, Collins JF, Zwi LJ. Malignancy in Membranous Nephropathy: Evaluation of Incidence. *Int J Nephrol* 2017; 2017: ID 8409829, 7. DOI: 10.1155/2017/8409829

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Сидорук Нина Андреевна – клин. ординатор каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: nina.sidoruk@inbox.ru

Nina A. Sidoruk – Clinical Resident, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: nina.sidoruk@inbox.ru

Кривушкин Сергей Александрович – зав. нефрологическим отд-нием, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина». E-mail: aps65@mail.ru

Sergei A. Krivushkin – Head of the Nephrological Department, Yudin City Clinical Hospital of the Department of Health of the city of Moscow. E-mail: aps65@mail.ru

Столяревич Екатерина Сергеевна – д-р мед. наук, проф., врач-патологоанатом, ГБУЗ «ГКБ №52». E-mail: stolyarevich@yandex.ru

Ekaterina S. Stolyarevich – D. Sci. (Med.), Prof., City Clinical Hospital №52 of the Department of Health of the city of Moscow. E-mail: stolyarevich@yandex.ru

Колендо Светлана Евгеньевна – канд. мед. наук, доцент каф. госпитальной терапии №2, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: telets.28.piter@mail.ru

Svetlana E. Kolendo – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: telets.28.piter@mail.ru

Степанченко Андрей Петрович – канд. мед. наук, зав. рентгенологическим отд-нием, ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина».

E-mail: aps65@mail.ru

Andrei P. Stepanchenko – Cand. Sci. (Med.), Yudin City Clinical Hospital of the Department of Health of the city of Moscow.

E-mail: aps65@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 07.05.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 12.05.2022

Патогенетические комплексы в лечении пациентов с респираторными вирусными инфекциями

Е.Н. Попова, Л.А. Пономарева, А.А. Чинова

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

Аннотация

По данным Всемирной организации здравоохранения, на долю острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) приходится около 70–90% всех инфекционных заболеваний. Несмотря на относительно кратковременное течение, они несут значительный экономический ущерб из-за высокой обращаемости среди населения и временной утраты нетрудоспособности. Особенно с конца 2019 г., когда инфекция SARS-CoV-2 заняла приоритетное значение и внимание всего мирового медицинского сообщества. ОРВИ – разнородная группа инфекционных заболеваний органов дыхания, вызываемая огромным числом вирусов (их насчитывается более 200, среди них: вирус гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, коронавирус и др.). Симптомы и патогенез заболевания во многом схожи (лихорадка, кашель, боль в грудной клетке, миалгии, астения, головные боли, anosmia и другие), но есть и различия. В статье подробно рассматриваются симптомы ОРВИ (в том числе COVID-19) и лекарственные средства, их компоненты, наиболее широко применяемые в эпидемический период, также приводится патогенетическое обоснование применения. В эпидемический период (в России он длится с октября по март–апрель) традиционно повышается спрос на различные лекарственные средства у населения. Поскольку ОРВИ относятся к группе заболеваний, по отношению к которым велика доля самоназначений лекарственных средств и случаев самолечения, то представляет интерес более подробное рассмотрение различных препаратов и компонентов препаратов с точки зрения патогенеза заболевания.

Ключевые слова: парацетамол, аскорбиновая кислота, фенилэфрин, COVID-19, острые респираторные заболевания.

Для цитирования: Попова Е.Н., Пономарева Л.А., Чинова А.А. Патогенетические комплексы в лечении пациентов с респираторными вирусными инфекциями. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 25–32. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00123

Pathogenetic complexes in treatment of patients with viral respiratory infections

Elena N. Popova, Liubov A. Ponomareva, Alina A. Chinova

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

Abstract

According to WHO, the share of acute respiratory infections (ARVI) is about 70–90% of all infectious diseases. Despite their relatively short-term course, they suffer significant economic damage due to high turnover among the population and temporary disability. Especially since the end of 2019, when SARS-Cov-2 infection has taken priority and the attention of the entire global medical community. ARVI is a heterogeneous group of infectious diseases of the respiratory system caused by a huge number of viruses (there are more than 200 of them, among them: influenza virus, parainfluenza, respiratory syncytial virus, adenovirus, coronavirus and others). The symptoms and pathogenesis of the disease are similar in many ways (fever, cough, chest pain, myalgia, asthenia, headaches, anosmia and others), but there are also differences. The article discusses in detail the symptoms of acute respiratory viral infections (including COVID-19) and medicines, their components, which are most widely used in the epidemic period, and also provides a pathogenetic justification for the use. During the epidemic period (in Russia it lasts from October to March-April), the demand for various medicines (drugs) among the population traditionally increases. Since ARVI belong to a group of diseases, in relation to which a large proportion of self-prescribing drugs and cases of self-medication, it is of interest to consider in more detail the various drugs and components of drugs from the point of view of the pathogenesis of the disease.

Key words: paracetamol, ascorbic acid, phenylephrine, COVID-19, acute respiratory infections.

For citation: Popova E.N., Ponomareva L.A., Chinova A.A. Pathogenetic complexes in treatment of patients with viral respiratory infections. Clinical review for general practice. 2022; 2: 25–32. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00123

Пандемия SARS-CoV-2 серьезно повлияла на клинические проявления острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) в целом, приведя к резкому нарастанию числа пациентов с более выраженной интоксикацией, риносинусопатией, затяжным периодом восстановления. Сохраняющиеся после острого периода вирусной инфекции разнообразные симптомы, проявляющиеся астенией, неврологическими нарушениями, субфебрильной лихорадкой, респираторными и

когнитивными расстройствами, в последнее время стали обозначать как постковидный синдром. Как в острую стадию заболевания, так и при наличии остаточных расстройств, связанных с COVID-19, не исключается одновременное присутствие у больного различных, в том числе и непандемических, штаммов вирусов [1, 3].

Лечение респираторных заболеваний, вызванных как SARS-CoV-2, так и другими вирусными агентами, основано на контроле симптомов, обусловленных молеку-

лярной активностью клеток воспаления, индуцированной вирусным материалом. Реакции вирусного повреждения эпителия дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта универсальны и не зависят от этиологического фактора. Элементы «цитокинового шторма», отнесенного, прежде всего, к определенному временному периоду COVID-19 (условно в течение недели от начала болезни), обнаруживаются и при других вирусных инфекциях, что стирает нозологические границы заболеваний и обосновывает необходимость подбора симптоматических средств, ингибирующих выброс медиаторов воспаления и купирующих острые проявления болезни [7, 8].

Провоспалительные цитокины, среди которых в цепи межклеточных взаимодействий лидируют интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-1, накапливаясь в легких, повреждают аэрогематический барьер, вызывая нарушение диффузии газов и респираторные проявления, включая кашель, одышку, повышение температуры тела. Недавние исследования показали, что вирус SARS-CoV-2 вызывает накопление железа, способствуя увеличенной экспрессии гепсидина – пептидного гормона, системного регулятора метаболизма железа, действие которого приводит к снижению уровня железа в плазме [3]. Изучение вируса SARS-CoV-2 показало, что он стимулирует экспрессию гепсидина, тем самым увеличивая содержание ферритина. Инфекция COVID-19 приводит к воспалительному процессу, включая цитокиновый шторм, при котором ИЛ-6 стимулирует синтез ферритина и гепсидина. Как увеличение уровня гепсидина, так и подавление ферритина значительно препятствует выведению железа, что приводит к его переизбытку и ферроптозу в клетках [1]. Гиперферритинемия усиливает оксидативный стресс и перекисное окисление липидов, что увеличивает митохондриальную аутофагию и приводит к ферроптозу [1, 4]. Сверхэкспрессия гепсидина и избыток железа играют критическую роль при развитии инфекции COVID-19. В связи с этим гепсидин был предложен в качестве специфического биомаркера для контроля эффективности проводимой терапии [1]. Другими органами-мишенями, кроме легких, при COVID-19 являются сердце и почки. Исследования показали, что большое количество окисленных фосфолипидов накапливается в клетках миокарда и почек у пациентов с COVID-19. Это свидетельствует об участии ферроптоза в повреждении данных органов и развитии реперфузионного повреждения [6, 7].

Вызванные вирусной инвазией повреждение эндотелия, повышение свертываемости крови, коагулопатия (тромбоваскулит, тромботическая микроангиопатия) и тромбоэмболические осложнения, повреждение микроциркуляторного русла создают замкнутый круг воспаления в дыхательных путях и, как следствие, определяют длительность симптомов, таких как повышенная температура тела, желудочно-кишечные расстройства, кашель в разгар заболевания и на постковидном этапе. Гипертермия при коронавирусной инфекции обуслов-

лена повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера и накоплением в центральной нервной системе пирогенных субстанций, что усиливает и поддерживает симптомы, связанные с интоксикацией (рис. 1).

Основным источником как сезонных ОРВИ, так и COVID-19 является больной человек, в том числе находящийся в инкубационном периоде заболевания. Передача инфекции осуществляется воздушно-капельным путем [2].

Согласно временным рекомендациям по лекарственной терапии ОРВИ, в амбулаторной практике в период эпидемии COVID-19 основным методом этиологической диагностики ОРВИ и COVID-19 является исследование биологического материала из верхних и нижних дыхательных путей с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот, наиболее распространенным из которых является ПЦР-метод [1, 6].

В соответствии с определением, любой случай острой респираторной инфекции (температура тела выше 37,5 °C и как минимум один из следующих признаков: кашель – сухой или со скудной мокротой, одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, насыщение крови кислородом, по данным пульсоксиметрии, $\leq 95\%$, боль в горле, насморк и другие катаральные симптомы) при отсутствии других известных причин, которые объясняют клиническую картину вне зависимости от эпидемиологического анамнеза, считается подозрительным на COVID-19 [1, 2].

Необходимо дифференцировать COVID-19 с гриппом, острыми инфекциями, вызываемыми вирусами из группы ОРВИ (риновирус, аденовирус, РС-вирус, человеческие метапневмовирусы, MERS-CoV, парагрипп), вирусными гастроэнтеритами, бактериальными возбудителями респираторных инфекций [2].

Инкубационный период большинства ОРВИ, как правило, не превышает 3 дней, тогда как длительность инкубационного периода COVID-19 может колебаться от 1 до 14 дней, однако в среднем составляет 5 дней. При гриппе заболевание начинается остро, при COVID-19 и ОРВИ, как правило, выраженность симптоматики нарастает постепенно. Как при COVID-19, так и при гриппе может отмечаться высокая температура, кашель, слабость. Однако при гриппе и ОРВИ одышка и затрудненное дыхание отмечаются реже и выражены в меньшей степени, чем при COVID-19. Типичным признаком COVID-19 считается десатурация, регистрируемая даже при отсутствии типичных для вирусной инфекции повышения температуры тела, кашля [1, 2, 6].

Основным проявлением респираторных вирусных заболеваний является повышение температуры тела (70–90% случаев), достигающее при коронавирусной инфекции фебрильного уровня, сопровождающееся ознобом, у части больных одышкой (53–80%) и сухим кашлем (60–86%). Другие симптомы – астения (38%), миалгии (15–44%), тошнота/рвота или диарея (15–39%), головная боль, слабость (25%) и ринорея (7%), anosmia (10–15% больных, у 3% описывается как единственный симптом) – встречаются реже, но могут сохраняться

длительное время, создавая наряду с когнитивными расстройствами, фибромиалгиями и широким спектром других нереспираторных проявлений своеобразный симптомокомплекс постковидного синдрома, или длинного ковида (рис. 2).

Кашель при коронавирусной инфекции может сохраняться длительное время, и тогда заболевание трактуют как постковидный синдром. Были предложены различные механизмы для объяснения кашля, вызванного длительной гиперчувствительностью кашлевого рефлекса после вирусных инфекций, и в частности при SARS-CoV-2 [8, 9]. Клинические исследования, включавшие провокацию капсаицином при кашле (распространенный метод измерения чувствительности кашлевого рефлекса), продемонстрировали, что чувствительность кашлевого рефлекса повышается в острую стадию ОРВИ и остается таковой в течение 1 мес или более после исчезновения вирусного синдрома [10].

В исходе коронавирусной инфекции, особенно осложнившейся пневмонией, в легких возможно развитие фиброзных изменений [11]. При этом кашель приобретает признаки заболеваний из группы нозологий с прогрессирующим фиброзирующим фенотипом, определяемых также как легочный фиброз.

Общие лабораторные отклонения при вирусных инфекциях, и прежде всего при COVID-19, включают лимфопению (83%), повышенные воспалительные маркеры (например, СОЭ, С-реактивный белок, ферритин, ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6) и аномальные параметры свертывания крови. Например, пролонгированное протромбиновое время, тромбоцитопению, повышенный уровень D-димера (46% пациентов), низкий уровень фибриногена [1, 7].

Установлено, что снижение общего количества лимфоцитов, особенно CD4+ и CD8+ Т-клеток, коррелирует с тяжестью заболевания, а также с развитием критических осложнений [9]. Точно так же роль интерферонов (INF) типа I в COVID-19 была подчеркнута, когда наблюдения показали, что 10% пациентов с опасной для жизни пневмонией имеют нейтрализующие аутоантитела против INF типа I, что предполагает потенциальную терапевтическую роль INF [10]. Кроме того, исследования показали, что неблагоприятные исходы можно прогнозировать в случаях снижения уровня CD8+ Т-клеток и В-клеток или увеличения соотношения CD4+/CD8+ [11, 12]. Сообщалось, что усиление ответа Т-клеток на инфекции SARS-CoV-2 коррелирует с тяжестью заболевания и возрастом больных [16].

У пожилых пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, значительно реже, чем у молодых могут проявляться такие типичные симптомы, как лихорадка или кашель [17]. Лихорадка у пожилых пациентов может быть замаскирована, а инфекция COVID-19 может проявляться только в виде когнитивного или функционального снижения, особенно у больных с ранее существовавшими когнитивными расстройствами [18, 19]. Кроме того, у пожилых пациентов с COVID-19 в клинической картине могут преобладать астенические проявления, миалгии

и желудочно-кишечные расстройства, включая анорексию, рвоту без лихорадки или кашель [20]. Таким образом, атипичные проявления инфекции SARS-CoV-2 у пожилых пациентов являются частыми и могут отсрочить диагностику заболевания. Кроме того, у них, как правило, чаще наблюдаются госпитальные осложнения.

Многоцентровые исследования показали, что в группах у пожилых пациентов с доказанным COVID-19 острый респираторный дистресс-синдром, острое почечное повреждение, сепсис и пневмоторакс, сердечно-сосудистые события наблюдаются значимо чаще (до 40%), чем у более молодых пациентов (14,1%), искусственная вентиляция легких (ИВЛ) также чаще используется у пожилых пациентов, чем у лиц более молодого возраста [16, 20].

Тяжесть прогноза нарастает с возрастом, что обусловлено:

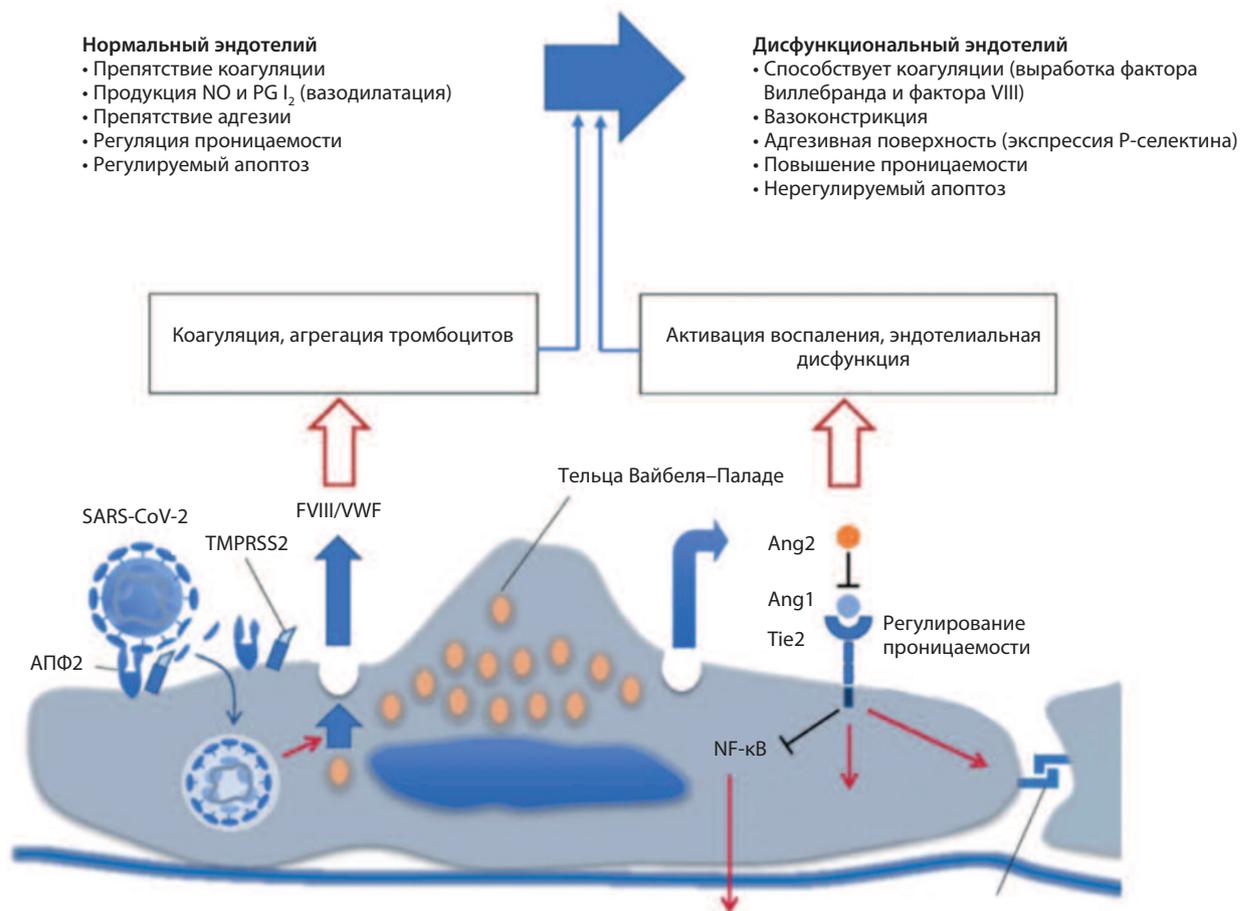
- наличием сопутствующих заболеваний, особенно гипертонии, диабета, ожирения и респираторных заболеваний;
- атипичными проявлениями болезни или отсутствием каких-либо специфических симптомов основного заболевания COVID-19 у пожилых людей, что затрудняет диагностику и раннее лечение этих пациентов;
- с возрастом происходит снижение врожденного иммунного ответа и сдвиг в субпопуляциях Т-клеток, что ограничивает ответ против новых инфекционных агентов.

Возрастные когнитивные расстройства также затрудняют организацию медицинской помощи [20, 21].

КТ-признаки поражения легких при респираторных инфекциях отличаются в зависимости от этиологического фактора. Типичными для COVID-19 изменениями считаются феномен «матового стекла», зоны консолидации, выявляемые в случае прогрессирования болезни, а у части пациентов – в ассоциации с фиброзом и уменьшением объема легких. Симптом «матового стекла» встречается и при других заболеваниях, связанных с воспалением в интерстиции легких. Альвеолит и признаки в виде матового стекла, сопровождающиеся респираторными симптомами, описывают как нежелательные эффекты лекарственных средств (например, кордарона), при системных заболеваниях (ревматоидном артрите), гиперчувствительном пневмоните и при других типах интерстициальных болезней легких. Эти варианты характеризуются нарушением функций легких по рестриктивному типу. В отличие от интерстициальной болезни легких при коронавирусной инфекции ФВД-показатели хотя и остаются в пределах нормы, но при долговременном наблюдении регистрируется снижение диффузионной способности легких и результатов нагрузочных тестов. Авторы объясняют затяжной характер симптомов и устойчивый дефицит функции легких в том числе и тем, что у пациентов, получавших респираторную поддержку, вне зависимости от способа доставки кислорода, отсутствовала возможность полноценного фармакологического контроля цитокиновой

Рис. 1. Функциональное изменение эндотелиоцитов через ангиопоэтин. Ангиопоэтин (Ang)-1 связывается с рецептором Tie2 и оказывает различные эффекты, в том числе противовоспалительные, путем ингибирования передачи сигналов ядерного фактора каппа В (NF-κB), апоптоза и поддержания проницаемости сосудов посредством регулирующей структуры цитоскелета и VE-кадгерина. Тяжелый острый респираторный синдром – инфекция CoV-2 стимулирует эндотелиоциты, а те, в свою очередь, вырабатывают накопленный Ang 2 из телец Вайбеля–Паладе в просвет сосуда. Ang 2 конкурентно противодействует передаче сигналов Ang 1/Tie2, таким образом, превращая антикоагулянтные и противовоспалительные свойства эндотелиальных клеток в прокоагулянтные и провоспалительные [54].

Fig. 1. Functional change of the endothelial cell via angiopoietin pathways. Angiopoietin (Ang)-1 binds to Tie2 receptor and promotes variable actions including an anti-inflammatory through inhibiting the nuclear factor kappa B (NF-κB) signaling, apoptosis, and maintain vascular permeability by through the regulating cytoskeletal architecture and VE-cadherin. Severe acute respiratory syndrome (SARS)-CoV-2 infection stimulates endothelial cells to release stored Ang2 from Weibel Palade bodies into the circulation. Ang2 competitively antagonizes Ang1/Tie2 signaling, thus turns the anticoagulant, and anti-inflammatory features of endothelial cells to the opposite ways [54].



Примечание. NO – оксид азота, простагландин I₂ – PGI₂, ангиотензинпревращающий фермент – АПФ2, трансмембранная протеаза серин 2 – TMPRSS2.

активности, включая лечение глюкокортикостероидами и другими патогенетическими средствами [22].

На основании анализа большинства исследований, в том числе систематических обзоров, было установлено, что ни одно из лекарственных средств, за исключением глюкокортикостероидов, не имело достоверно подтвержденного влияния на продление жизни больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции, находящихся в стационаре и требующих респираторной поддержки. С другой стороны, не вызывает сомнения, что снижение температуры тела, поддержание неспецифических реакций иммунного ответа, облегчение кашлевого синдрома остается главной краткосрочной целью в лечении как на амбулаторной стадии, так и в стационаре, хотя единого мнения относительно необходимости дополнительного использования витаминов, деконгестантов, жаропонижающих средств так и не сложилось.

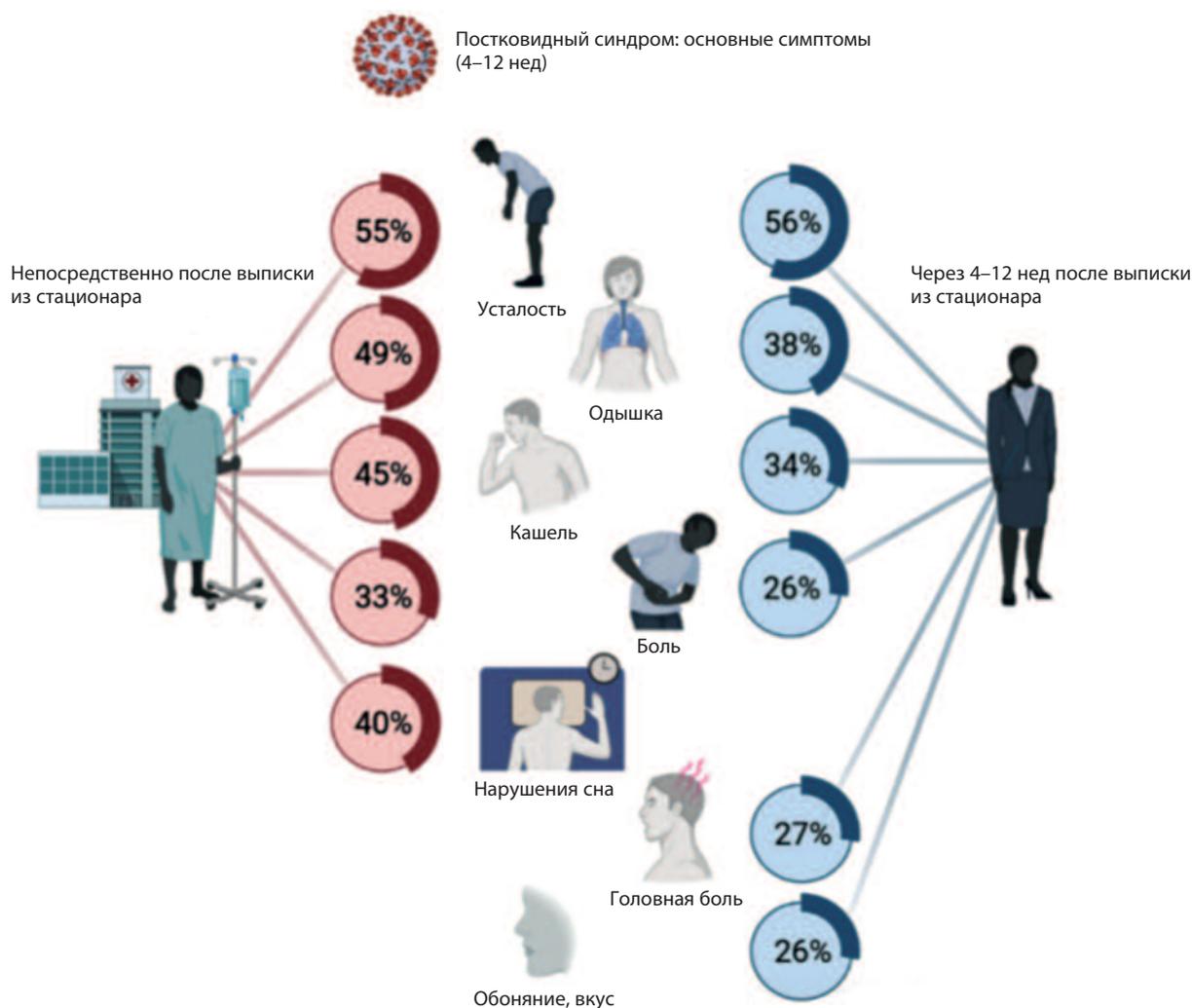
В период пандемии в лечении острых респираторных заболеваний все шире применяются комбинированные препараты, направленные на контроль клинических симптомов: лихорадки, проявлений ринита и/или ринофарингита (жаропонижающие препараты, например, парацетамол или ибупрофен, деконгестанты).

Кроме того, большое значение приобретает доставка биологически активных субстанций, витаминов, усиливающих резистентность организма к инфекции и обладающих противовирусными, иммуномодулирующими, противовоспалительными и антиоксидантными эффектами [23, 24].

Известно, что витамин С снижает оксидативный стресс, увеличивает продукцию интерферона, поддерживает противовоспалительное действие глюкокортикостероидов. Нормальный уровень витамина С в крови – 50 ммоль/л. Норма потребления с пищей, по рекомен-

Рис. 2. Распространенность основных симптомов при постковидном синдроме у госпитализированных или амбулаторных больных, оцениваемых между 4-й и 12-й неделями после постановки диагноза. Среднее значение проявления симптомов появляется с учетом всех исследований, которые вносят свой вклад [55].

Fig. 2. Prevalence of main symptoms in post-COVID-19 syndrome, hospitalized or outpatients, evaluated between 4 and 12 weeks after diagnosis. The mean of the presentation of symptoms appears considering all the studies that contribute [55].



дации Института питания РАМН (ныне ФГБНУ «ФИЦ питания и биотехнологий») и по нормам других стран, – 90–100 мг для мужчин и 80 мг для женщин [25]. Рекомендована суточная доза 200 мг в день, особенно для людей старше 65 лет. При респираторных инфекциях хорошо зарекомендовали себя высокие дозы витамина С в сутки (1000–2000 мг), установлено, что при тяжелых пневмониях и сепсисе они снижают продолжительность пребывания пациентов на ИВЛ и смертность [26].

В последних систематических обзорах и метаанализах содержатся данные о том, что употребление витамина С снижает в целом заболеваемость, длительность или тяжесть обычных простудных заболеваний при непрерывном регулярном ежедневном применении или курсом при первых симптомах простуды. Продолжительность простудных заболеваний снижалась на 8% (3–12%) при регулярном приеме витамина С (в качестве профилактики). У детей при применении 1–2 г/сут снижалась тяжесть и продолжительность заболевания на

18%. Авторы отмечают, что регулярное применение не обосновано, но может быть эффективно у людей, которые подвергаются непродолжительным усиленным физическим нагрузкам.

На результатах различных плацебо-контролируемых исследований было показано, что высокая доза витамина С – 3–4 г/сут – во время простудного заболевания уменьшает его продолжительность и облегчает симптомы (заложенность в грудной клетке, лихорадку, озноб) [28, 29].

Внутривенное введение витамина С снижало больничную смертность, уменьшало количество дней пребывания в клинике и к тому же не имело побочных эффектов со стороны почек. Предполагают, что аскорбиновая кислота как водорастворимый витамин, известный антиоксидантными свойствами, снижает интенсивность оксидативного стресса во время заболевания [30].

Применение витамина С снижало риск развития инфекции дыхательных путей и уменьшало продолжи-

тельность симптомов. Этот эффект аскорбиновой кислоты был сильнее выражен у мужчин в странах со средним уровнем доходов и у женщин в странах с высоким средним уровнем доходов [31].

С другой стороны, при анализе 8 систематических обзоров, включавших 31 рандомизированное исследование, убедительного доказательства влияния регулярного приема витамина С на заболеваемость и продолжительность ОРВИ найдено не было. Не отмечено разницы в длительности пребывания в клинике между контрольной группой и группой пациентов, получавших витамин С внутривенно в высоких дозах. Хотя у второй группы и была снижена внутрибольничная смертность, разница с контрольной группой была несущественной [28, 29, 32].

В 12 исследованиях с участием 1766 пациентов витамин С уменьшал время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в среднем на 7,8%. В 6 исследованиях при пероральном приеме аскорбиновой кислоты в дозах 1–3 г/сут (в среднем 2 г) уменьшалась длительность пребывания в ОРИТ на 8,6%. В 3 исследованиях витамин С сокращал продолжительность ИВЛ у тяжелых пациентов на 18,2% [33, 34].

Жаропонижающие назначают при температуре тела >38,0–38,5 °С. Но при плохой переносимости лихорадочного синдрома, головных болях, повышении артериального давления и выраженной тахикардии (особенно при наличии ишемических изменений или нарушениях ритма) жаропонижающие препараты используют и при более низких цифрах.

Несмотря на появление новых анальгетиков, парацетамол по-прежнему остается одним из наиболее используемых анальгетиков-антипиретиков [35]. У многих клиницистов парацетамол является препаратом 1-й линии для обезболивания и контроля лихорадки у различных пациентов, включая детей, беременных женщин, пожилых людей и пациентов с остеоартритом [36]. Клиницисты все чаще поддерживают идею замены парацетамола ибупрофеном в качестве препарата 1-й линии для лечения лихорадки у младенцев и детей [37].

Парацетамол эффективен при легкой и умеренной головной, зубной боли, при дисменорее и послеоперационной боли [38–40]. Он подходит для симптоматического облегчения боли в горле и лихорадки при инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП). В двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании с участием пациентов с болью в горле, связанной с ИВДП, В. Schachtel и соавт. продемонстрировали, что однократная доза парацетамола 650 мг у 13 пациентов уменьшила боль в горле, не вызвав при этом побочных эффектов [41]. В аналогичном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании после однократного приема 1000 мг парацетамола у 40 пациентов значительно уменьшилась боль в горле, не спровоцировав побочного действия. В последнем исследовании было показано, что доза 1000 мг парацетамола обеспечивает облегчение боли в горле на срок до 6 ч [42].

Однократные дозы в 500 и 1000 мг парацетамола показали лучший эффект, чем плацебо в снижении температуры тела у пациентов с лихорадкой, связанной с ИВДП, и облегчении других симптомов: интоксикации, головной боли, слабости, озноба [43].

Парацетамол особенно эффективен при лечении боли и лихорадки у младенцев и детей, так как он более безопасен, чем аспирин, и не вызывает синдром Рея [36]. Большинство клинических данных об эффективности парацетамола при лечении лихорадки у детей было получено в ходе клинических испытаний, когда сравнивали эффективность ибупрофена и парацетамола [44]. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием детей в возрасте 2–12 лет было показано, что однократная доза парацетамола 15 мг/кг лучше плацебо в лечении боли в горле и лихорадки при ОРВИ. Авторы обзора, охватившего первые 40 лет применения парацетамола у детей, заявляют, что «Парацетамол остается безрецептурным препаратом 1-й линии терапии как обезболивающее и жаропонижающее средство у детей» [45, 46].

В состав комбинированных средств от простуды и гриппа входит системный деконгестант фенилэфрин – единственный разрешенный для безрецептурного отпуска в Российской Федерации. Фенилэфрин эффективно улучшает носовое дыхание при инфекционном рините за счет устранения отека слизистой оболочки носа. В небольших дозах он не влияет на артериальное давление и не имеет центрального стимулирующего эффекта. Систематическое применение фенилэфрина не приводит к возникновению сухости слизистой оболочки носа и формированию медикаментозного ринита [47]. При простуде противодействует вазодилатации, особенно в зоне назальной слизистой оболочки, не снижая при этом активность реснитчатого эпителия. Кроме того, фенилэфрин снимает спастические явления в трахее, разжижает секрет, уменьшая концентрацию белка в нем [48].

По сравнению с типичными деконгестантами (α_2 -адреномиметиками) фенилэфрин обладает менее выраженным, более мягким анемизирующим действием и существенно не нарушает кровоток в слизистой оболочке носа. Его эффект развивается в течение 5 мин и длится до 6–7 ч. Кроме того, он значительно менее опасен в плане развития тахифилаксии и медикаментозного ринита [49].

В отличие от взрослых у детей осложнением применения назальных сосудосуживающих препаратов чаще является не развитие медикаментозного ринита, а острое отравление α_2 -адреномиметиками. По последним данным, в структуре причин госпитализации детей в педиатрические токсикологические отделения не менее 20–30% составляют случаи отравления нафазолином. Поэтому в детской практике широко применяют фенилэфрин [50].

Комбинация фенилэфрина и парацетамола при пероральном применении вызывает большее повышение артериального давления, чем отдельное применение

фенилэфрина. В исследовании было показано, что при совместном применении 10 мг фенилэфрина и 1000 мг парацетамола у пациентов с имеющейся артериальной гипертензией среднее артериальное давление повышается на 12,3 мм рт. ст., в то время как при отдельном применении 10 мг фенилэфрина – на 4,2 мм рт. ст. [51].

Фенилэфрин метаболизируется в энтероцитах путем присоединения сульфатной группы (реакция конъюгации), а парацетамол вмешивается в этот процесс и нарушает метаболизм фенилэфрина, что способствует большей концентрации второго в крови. В исследованиях показано, что при пероральном введении 5 мг фенилэфрина и 1000 мг парацетамола кривая «концентрация–время» была аналогична кривой при отдельном применении 10 мг фенилэфрина [51, 52].

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало эффективность и безопасность совместного применения 400 мг парацетамола, 4 мг фенилэфрина, 4 мг хлорфенамина при симптомах простуды у взрослых [52].

Таким образом, комбинация парацетамола с витамином С и фенилэфрином, с учетом доказанного профиля их безопасности и эффективности, может применяться в качестве универсальной симптоматической и этиотропной терапии острых вирусных инфекций в период пандемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): клинические рекомендации. Минздрав России. Версия 15 (22.02.2022). URL: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf [Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19): клинические рекомендации. Минздрав России. Версия 15 (22.02.2022). URL: https://static-o.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attach/000/059/392/original/BMP_COVID-19_V15.pdf (in Russian).]
2. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Клинические рекомендации. Минздрав России. 2021. URL: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KP%20OPVI.pdf> [Ostrye respiratornye virusnye infektsii (ORVI) u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii. Minzdrav Rossii. 2021. URL: https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/KR_ORVI.pdf (in Russian).]
3. Xu X, Yu C, Qu J et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020; 47 (5): 1275–80. DOI: 10.1007/s00259-020-04735-9
4. Hani C, Trieu NH, Saab I et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging* 2020; 101 (5): 263–8. DOI: 10.1016/j.diii.2020.03.014
5. Gül Ü. COVID-19 and dermatology. *Turk J Med Sci* 2020; 50 (8): 1751–9. DOI: 10.3906/sag-2005-182
6. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L et al. On Behalf Of The CAMFIC Long Covid-Study Group. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (8): 4350. DOI: 10.3390/ijerph18084350
7. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* 2020; 181 (7): 1489–1501.e15. DOI: 10.1016/j.cell.2020.05.015
8. Larici AR, Cicchetti G, Marano R et al. Multimodality imaging of COVID-19 pneumonia: from diagnosis to follow-up. A comprehensive review. *Eur J Radiol* 2020; 131: 109217. DOI: 10.1016/j.ejrad.2020.109217
9. Puzyrenko A, Felix JC, Ledebor NA et al. Cytotoxic CD8-positive T-lymphocyte infiltration in the lungs as a histological pattern of SARS-CoV-2 pneumonitis. *Pathology* 2021; 2022; 54 (4): 404–8. DOI: 10.1016/j.pathol.2021.09.005
10. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020; 8 (8): 807–15. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3
11. Wu LP, Wang NC, Chang YH et al. Duration of antibody responses after severe acute respiratory syndrome. *Emerg Infect Dis* 2007; 13 (10): 1562–4. DOI: 10.3201/eid1310.070576
12. Chen P, Nirula A, Heller B et al; BLAZE-1 Investigators. SARS-CoV-2 Neutralizing Antibody LY-CoV555 in Outpatients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384 (3): 229–37. DOI: 10.1056/NEJMoa2029849
13. Frieman M, Heise M, Baric R. SARS coronavirus and innate immunity. *Virus Res* 2008; 133 (1): 101–12. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.03.015
14. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020; 370 (6515): eabd4585. DOI: 10.1126/science.abd4585
15. Le Bert N, Tan AT, Kunasegaran K et al. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature* 2020; 584 (7821): 457–62. DOI: 10.1038/s41586-020-2550-z
16. Heald-Sargent T, Muller WJ, Zheng X et al. Age-Related Differences in Nasopharyngeal Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Levels in Patients With Mild to Moderate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Pediatr* 2020; 174 (9): 902–3. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.3651
17. Smorenberg A, Peters EJ, van Daele P et al. How does SARS-CoV-2 targets the elderly patients? A review on potential mechanisms increasing disease severity. *Eur J Intern Med* 2021; 83: 1–5. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.11.024
18. Poletti P, Tirani M, Cereda D et al; ATS Lombardy COVID-19 Task Force. Association of Age With Likelihood of Developing Symptoms and Critical Disease Among Close Contacts Exposed to Patients With Confirmed SARS-CoV-2 Infection in Italy. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (3): e211085. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1085
19. Norman DC. Fever in the elderly. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (1): 148–51. DOI: 10.1086/313896
20. Guo T, Shen Q, Guo W et al. Clinical Characteristics of Elderly Patients with COVID-19 in Hunan Province, China: A Multicenter, Retrospective Study. *Gerontology* 2020; 66 (5): 467–75. DOI: 10.1159/000508734
21. Mueller AL, McNamara MS, Sinclair DA. Why does COVID-19 disproportionately affect older people? *Aging (Albany NY)* 2020; 12 (10): 9959–81. DOI: 10.18632/aging.103344
22. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013 (1): CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4
23. Pascarella G, Strumia A, Piliago C et al. COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med* 2020; 288 (2): 192–206. DOI: 10.1111/joim.13091
24. Wu X, Liu X, Zhou Y et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med* 2021; 9 (7): 747–54. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0
25. Коденцова В.М., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминно-минеральные комплексы в лечебном питании. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (12): 76–83. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.76-83 [Kodentsova V.M., Risnik D.V., Nikitiuk D.B., Tutel'ian V.A. Vitaminno-mineral'nye komplekсы v lechebno-m pitanii. *Consilium Medicum*. 2017; 19 (12): 76–83. DOI: 10.26442/2075-1753_19.12.76-83 (in Russian).]
26. Gómez E, Quidel S, Bravo-Soto G, Ortigoza Á. Does vitamin C prevent the common cold? *Medwave* 2018; 18 (4): e7235. DOI: 10.5867/medwave.2018.04.7236
27. Quidel S, Gómez E, Bravo-Soto G, Ortigoza Á. What are the effects of vitamin C on the duration and severity of the common cold? *Medwave* 2018; 18 (6): e7261. DOI: 10.5867/medwave.2018.06.7260
28. Ran L, Zhao W, Wang J et al. Extra Dose of Vitamin C Based on a Daily Supplementation Shortens the Common Cold: A Meta-Analysis of 9

- Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 1837634. DOI: 10.1155/2018/1837634
29. Abioye AI, Bromage S, Fauzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health* 2021; 6 (1): e003176. DOI: 10.1136/bmjgh-2020-003176
 30. Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR et al. Vitamin C in Critically Ill Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2021; 13 (10): 3564. DOI: 10.3390/nu13103564
 31. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C Can Shorten the Length of Stay in the ICU: A Meta-Analysis. *Nutrients* 2019; 11 (4): 708. DOI: 10.3390/nu11040708
 32. Kwak SG, Choo YJ, Chang MC. The effectiveness of high-dose intravenous vitamin C for patients with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med* 2022; 64: 102797. DOI: 10.1016/j.ctim.2021.102797
 33. Rawat D, Roy A, Maitra S et al. Vitamin C and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15 (6): 102324. DOI: 10.1016/j.dsx.2021.102324
 34. Hemilä H. Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. *Br J Nutr* 1997; 77 (1): 59–72. DOI: 10.1017/S000711450002889
 35. Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31 (4): 309–19. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2006.00754.x
 36. Brune K, Renner B, Tegs G. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain* 2015; 19 (7): 953–65. DOI: 10.1002/ejp.621
 37. Kantor TG. Ibuprofen. *Ann Intern Med* 1979; 91 (6): 877–82. DOI: 10.7326/0003-4819-91-6-877
 38. Hersh EV, Moore PA, Ross GL. Over-the-counter analgesics and antipyretics: a critical assessment. *Clin Ther* 2000; 22 (5): 500–48. DOI: 10.1016/S0149-2918(00)80043-0
 39. Cooper SA. Comparative analgesic efficacies of aspirin and acetaminophen. *Arch Intern Med* 1981; 141 (3 Spec No): 282–5. DOI: 10.1001/archinte.141.3.282
 40. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Aspirin for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1 (1): CD011888. DOI: 10.1002/14651858.CD011888.pub2
 41. Schachtel BP, Fillingim JM, Beiter DJ et al. Rating scales for analgesics in sore throat. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36 (2): 151–6. DOI: 10.1038/clpt.1984.154
 42. Schachtel BP, Fillingim JM, Thoden WR et al. Sore throat pain in the evaluation of mild analgesics. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44 (6): 704–11. DOI: 10.1038/clpt.1988.215
 43. Bachert C, Chuchalin AG, Eisebitt R et al. Aspirin compared with acetaminophen in the treatment of fever and other symptoms of upper respiratory tract infection in adults: a multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, 6-hour dose-ranging study. *Clin Ther* 2005; 27 (7): 993–1003. DOI: 10.1016/j.clinthera.2005.06.002
 44. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158 (6): 521–6. DOI: 10.1001/archpedi.158.6.521
 45. Schachtel BP, Thoden WR. A placebo-controlled model for assaying systemic analgesics in children. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53 (5): 593–601. DOI: 10.1038/clpt.1993.75
 46. Cranswick N, Coghlan D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years. *Am J Ther* 2000; 7 (2): 135–41. DOI: 10.1097/00045391-200007020-00010
 47. Зайцева О.В. Современные возможности профилактики и лечения острых респираторных заболеваний. *PMЖ*. 2011; 19 (23): 1458–61. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_20168443_81663491.pdf [Zaitseva O.V. Sovremennye vozmozhnosti profilaktiki i lecheniia ostrykh respiratornykh zabolevaniy. *RMZh*. 2011; 19 (23): 1458–61. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_20168443_81663491.pdf (in Russian).]
 48. Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Лучшева Ю.В. и др. Некоторые аспекты лечения остро го ринита местными комплексными препаратами. *Лечебное дело*. 2017; 3: 37–43. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_30538680_39422433.pdf [Kunel'skaia N.L., Turovskii A.B., Luchsheva Yu.V. et al. Nekotorye aspekty lecheniia ostrogo rinita mestnymi kompleksnymi preparatami. *Lechebnoe delo*. 2017; 3: 37–43. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_30538680_39422433.pdf (in Russian).]
 49. Atkinson HC, Potts AL, Anderson BJ. Potential cardiovascular adverse events when phenylephrine is combined with paracetamol: simulation and narrative review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71 (8): 931–8. DOI: 10.1007/s00228-015-1876-1
 50. Atkinson HC, Stanescu I, Anderson BJ. Increased phenylephrine plasma levels with administration of acetaminophen. *N Engl J Med* 2014; 370 (12): 1171–2. DOI: 10.1056/NEJM1313942
 51. Picon PD, Costa MB, da Veiga Picon R et al. Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorphenamine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 556. DOI: 10.1186/1471-2334-13-556
 52. Atkinson HC, Stanescu I, Salem II et al. Increased bioavailability of phenylephrine by co-administration of acetaminophen: results of four open-label, crossover pharmacokinetic trials in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71 (2): 151–8. DOI: 10.1007/s00228-014-1788-5
 53. Gelotte CK. An open-label, randomized, four-treatment crossover study evaluating the effects of salt form, acetaminophen, and food on the pharmacokinetics of phenylephrine. *Regul Toxicol Pharmacol* 2018; 95: 333–8. DOI: 10.1016/j.yrtph.2018.04.008
 54. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res* 2020; 69 (12): 1181–9. DOI: 10.1007/s00011-020-01401-6. PMID: 32918567; PMCID: PMC7486586.
 55. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18 (10): 5329. DOI: 10.3390/ijerph18105329. PMID: 34067776; PMCID: PMC8156194.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Попова Елена Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ela12@yandex.ru

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

Пономарева Любовь Андреевна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

E-mail: liubaponomareva18@yandex.ru

Liubov A. Ponomareva – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).

E-mail: liubaponomareva18@yandex.ru

Чинова Алина Александровна – студент, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)

Alina A. Chynova – Student, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Статья поступила в редакцию / The article received: 17.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 07.04.2022

Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа в Российской Федерации

С.В. Недогода¹, М.Ш. Шамхалова², А.С. Саласюк¹, В.О. Лутова¹, И.Н. Барыкина¹, Е.А. Попова¹

¹ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия
salasyukas@outlook.com

Аннотация

Обоснование. Экономические затраты, ассоциированные с хронической болезнью почек (ХБП), являются существенным бременем для системы здравоохранения. Применение дапаглифлозина является прорывной стратегией при ведении пациентов с ХБП и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), позволяющей замедлить прогрессирование заболевания и снизить затраты системы здравоохранения.

Цель. Оценить клинико-экономическую эффективность применения дапаглифлозина у пациентов с СД 2 и ХБП в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведен анализ затраты-эффективность/пользность. Расчет прямых затрат проводился в модели, адаптированной к условиям здравоохранения РФ, путем использования российских стоимостных показателей и характеристик популяции пациентов.

Результаты. Применение дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении с ней позволит дополнительно получить в среднем 0,253 и 0,219 года жизни, скорректированных по качеству, на 1 пациента с ХБП стадии 2–4 и СД 2 в течение 10 лет терапии. При этом снижение затрат в случае применения дапаглифлозина и стандартной терапии по сравнению только со стандартной терапией составило 49 350 руб. на пациента. Назначение в дополнение к стандартной терапии дапаглифлозина пациентам с ХБП стадии 2–4 и СД 2 на горизонте моделирования в 10 лет позволяет продлить пребывание в преддиализных стадиях ХБП в среднем на 7 мес для каждого пациента. Применение дапаглифлозина у 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 26 случаев госпитализаций по поводу сердечной недостаточности (NNT – number need to treat – число пациентов, которое нужно пролечить для предотвращения одного события – 39), а также предотвратить 44 случая развития острого повреждения почек (NNT – 23) и 51 случай смерти по всем причинам (NNT – 20).

Заключение. Интенсификация стандартной терапии ХБП дапаглифлозином у пациентов с СД 2 является клинически и экономически обоснованной.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, сахарный диабет, дапаглифлозин, анализ затраты-эффективность, анализ затрат, фармакоэкономическое моделирование.

Для цитирования: Недогода С.В., Шамхалова М.Ш., Саласюк А.С., Лутова В.О., Барыкина И.Н., Попова Е.А. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дапаглифлозин у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом 2-го типа в Российской Федерации. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 33–43. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00128

Pharmacoeconomic analysis of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes in the Russian Federation

Sergey V. Nedogoda¹, Minara S. Shamkhalova², Alla S. Salasyuk¹, Viktoriya O. Lutova¹, Irina N. Barykina¹, Ekaterina A. Popova¹

¹ Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

² Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia
salasyukas@outlook.com

Abstract

Background. The economic costs associated with chronic kidney disease (CKD) are a significant burden on the health care system. The use of dapagliflozin is a breakthrough strategy in the management of patients with CKD and type 2 diabetes mellitus (T2DM) to slow the progression of the disease and reduce healthcare costs.

Aim. To evaluate the clinical and economic efficiency of dapagliflozin in patients with T2DM and CKD in the Russian Federation.

Materials and methods. A cost-effectiveness/utility analysis was carried out. The calculation of direct costs was carried out in a model adapted to the conditions of healthcare in the Russian Federation by using Russian cost indicators and characteristics of the patient population.

Results. Dapagliflozin in addition to standard therapy compared with standard therapy will provide an additional average of 0.253 life years and 0.219 quality-adjusted life years per patient with stage 2–4 CKD and T2DM during 10 years of therapy. Cost reduction in case of using dapagliflozin and standard therapy compared with standard therapy alone amounted to an average of 49,350 rubles per patient. Dapagliflozin and standard therapy compared with standard therapy alone on the modeling horizon of 10 years allows to extend the stay in the pre-dialysis stages of CKD by an average of 7 months per patient. The use of dapagliflozin in 1000 targeted patients for 10 years will help to avoid 26 hospitalizations for heart failure (NNT – 39), as well as prevent 44 cases of acute kidney injury (NNT – 23) and 51 deaths from all causes (NNT – 20). Probabilistic sensitivity analysis showed the robustness of the results to changes in parameters of cost of therapy, clinical efficacy and usefulness of the studied medical interventions.

Conclusion. Intensification of standard CKD therapy with dapagliflozin in patients with T2DM is clinically and economically justified.

Keywords: chronic kidney disease, diabetes mellitus, dapagliflozin, cost-effectiveness analysis, cost analysis, pharmacoeconomic modeling.

For citation: Nedogoda S.V., Shamkhalova M.S., Salasyuk A.S., Lutova V.O., Barykina I.N., Popova E.A. Pharmacoeconomic analysis of dapagliflozin in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes in the Russian Federation. Clinical review for general practice. 2022; 2: 33–43. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00128

Обоснование

Хроническая болезнь почек (ХБП) – надэпидемиологическое понятие, определяется как нарушение структуры или функции почек, сохраняющееся более 3 мес и имеющее последствия для здоровья [1]. Ожидается, что к 2040 г. ХБП займет пятое место в списке основных причин смерти в мире [2]. Признаки повреждения почек и/или снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявляют как минимум у каждого десятого представителя общей популяции [3].

В Российской Федерации, по данным эпидемиологических исследований, признаки ХБП отмечаются более чем у 1/3 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН); снижение функции почек наблюдается у 36% лиц в возрасте старше 60 лет, у лиц трудоспособного возраста – в 16% случаев, а при наличии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) частота возрастает до 26% [4]. По данным ретроспективного когортного исследования Эпидемиология ХБП, в одном из городов РФ установлена встречаемость ХБП по обращаемости в выборке амбулаторных пациентов на уровне 8,7% с низкой степенью выявляемости на ранних стадиях и широкой распространенностью артериальной гипертензии, цереброваскулярных заболеваний и сахарного диабета (СД) [5]. Согласно данным Общероссийского регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества на 31.12.2019 в РФ все виды заместительной почечной терапии (ЗПТ) получали суммарно 59 153 пациента. Темп прироста пациентов в 2019 г. по отношению к предыдущему составил 7,6% [6]. Средний возраст больных, начавших ЗПТ в России (в абсолютном большинстве – диализные методы ЗПТ) в 2018 г., был ниже, чем в среднем в странах Европы, и составил 56,3 года ($\pm 11,7$). Средний возраст пациентов, получавших в целом ЗПТ на конец 2018 г. в РФ, был также ниже, чем в среднем в странах Европы [7].

ХБП при СД – лидирующая причина в структуре терминальной почечной недостаточности (ТПН), достигающая в ряде стран 60% [8, 9]. В РФ, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным Федерального регистра СД, в РФ на 01.01.2021 состояли на диспансерном учете 4 799 552 человека (3,23% населения) [10]. Однако эти данные недооценивают реальное число пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания. Данные национального эпидемиологического исследования NATION, проведенного в период 2013–2015 гг., свидетельствуют о том, что реальное число пациентов с СД 2-го типа (СД 2) превышает зарегистрированное в 1,5 [11], а по данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation) – в 2 раза [12]. Таким образом, реальная численность пациентов с СД в РФ не менее 10 млн человек (около 7% населения), что представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочной перспективы, поскольку значительная часть пациентов остаются недиагностированными, а следовательно, не получают лечения и имеют высокий риск развития сосудистых осложнений.

ХБП у больных СД остается ведущим микрососудистым осложнением. Так, по данным Федерального регистра СД 2021 г. частота регистрации ХБП при СД 1-го типа (СД 1) составила 25,9%, при СД 2 – 18,4%. Основную угрозу представляет терминальная стадия ХБП. За 2016–2020 гг. отмечается снижение ее частоты при СД 1 с 147,05 до 137,65/10 тыс. взрослых пациентов; при СД 2 – с 25,83 до 20,16/10 тыс. взрослых пациентов [10]. Следует отметить, что риск развития микрососудистых осложнений начинает повышаться уже на стадии преддиабета [13]. Примерно у 20% пациентов с СД 2 уже отмечаются повышение экскреции альбумина с мочой и снижение расчетной СКФ (рСКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² на момент установления диагноза СД [14]. В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) частота развития альбуминурии у больных СД 2 составляла 2% в год, а показатель распространенности через 10 лет после установления диагноза – 25% [15].

ХБП – независимый фактор риска ССЗ, которые являются основными причинами депопуляции пациентов с почечной патологией. Взаимоотношения между сердечно-сосудистой патологией и ХБП базируются на общности традиционных популяционных и нетрадиционных факторов риска (анемия, гиперпаратиреоз, дефицит витамина D, гипоальбуминемия, гиперфосфатемия, снижение СКФ, альбуминурия и др.), ускоряющих развитие атеросклеротических ССЗ (АССЗ) и неатеросклеротических ССЗ (гипертрофия миокарда левого желудочка, аритмии, кальцификация артерий, кальцификация клапанов и др.) [16]. Особую угрозу для лиц с ХБП представляет ХСН, частота которой превосходит сердечно-сосудистую смерть. Кроме того, большинство жизненно важных методов лечения сердечной патологии имеет прямое влияние на почечную функцию, что в ряде случаев может быть лимитирующим фактором [17].

В связи с тяжестью, недостаточной эффективностью и высокой стоимостью лечения терминальных стадий ХБП с учетом повышенного сердечно-сосудистого риска актуальность изучения терапии данной патологии приобретает ключевое значение. Экономические затраты, ассоциированные с ХБП, являются существенным бременем для системы здравоохранения [18]. В первую очередь, это касается проведения ЗПТ (диализа и трансплантации почки), которая жизненно необходима пациентам с ТПН. Поэтому существует выраженный диссонанс между долей больных с ТПН и долей расходов бюджетов здравоохранения. Так, значимая расходная часть бюджетов систем здравоохранения, направляемая на обеспечение ЗПТ, непропорциональна относительно небольшой доли этих пациентов в общей структуре заболеваемости [8, 9]. По оценке отечественных исследователей, выполненной в 2021 г., годовая стоимость ХБП в РФ с позиции государства составляет от 111,9 до 200 млрд руб., при этом доля затрат на поздних стадиях, в том числе ассоциированных с проведением ЗПТ, составляет 73,2–93,4% от всех медицинских затрат [19]. В то же время возможности нефропротективной терапии, которая позволяет затормозить про-

грессирование ХБП и стабилизировать функцию почек, используются неэффективно. Таким образом, быстрый рост в популяции числа пациентов со сниженной функцией почек – не узкоспециальная, а общемедицинская междисциплинарная проблема, имеющая серьезные социально-экономические последствия для РФ.

Ингибиторы натрий-глюкозного контранспортера 2-го типа (ИНГЛТ2) переживают бурный период становления как препараты с высоким потенциалом нефро- и кардиопротекции. Их применение как приоритетных препаратов для нефропротекции зарегистрировано регуляторными органами в 2021 г. на основании результатов исследований CREDENCE и DAPA-CKD для канаглифлозина и дапаглифлозина [20, 21]. В 10-м дополненном выпуске (2021 г.) «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов применение ИНГЛТ2 как приоритетных препаратов (ранее ограниченных стадией ХБП С3а) расширено до стадий ХБП 3б–5 с инструкционными ограничениями по рСКФ [22]. Дополнительные преимущества препаратов (снижение госпитализации по поводу ХСН или прогрессирования ХБП у лиц с высоким риском АССЗ) усиливают позиции ИНГЛТ2 в широкой популяции пациентов с СД 2.

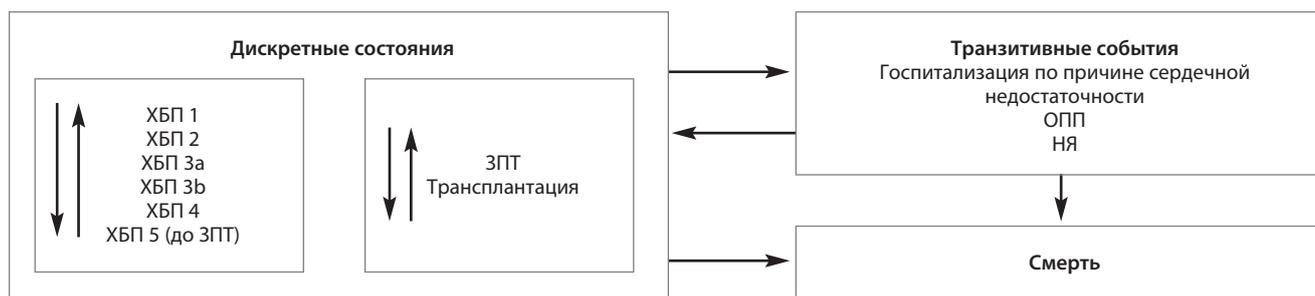
Дапаглифлозин (Форсига®) является первым одобренным к применению в России селективным ИНГЛТ2, который предназначен для приема внутрь один раз в сутки в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии для улучшения контроля гликемии в дополнение к диете и физическим упражнениям у взрослых пациентов с недостаточно контролируемым СД 2. Относительно недавно были опубликованы результаты исследования DECLARE-TIMI 58, в котором оценивались сердечно-сосудистые эффекты приема дапаглифлозина у пациентов с СД 2 и сопутствующим заболеванием, обусловленным атеросклерозом (или с высоким риском его развития) [23]. У пациентов, получавших дапаглифлозин, частота случаев вторичной почечной конечной точки (устойчивое снижение рСКФ на 40% и более, развитие терминальной стадии почечной недостаточности или смерть от почечной либо сердечно-сосудистой причины) составила 4,3% у пациентов, получавших дапаглифлозин, и 5,6% в группе плацебо (относительный риск – ОР 0,76; 95% доверительный интервал – ДИ 0,67–0,87), что представляет собой снижение ОР на 24%. Следует отметить, что эти преимущества применения дапаглифлозина наблюдались независимо от наличия или отсутствия установленного АССЗ или от степени исходного снижения почечной функции, как это было показано в субанализе данных по почечным исходам, опубликованном в журнале «Lancet» в 2019 г. [24]: 221 пациент со снижением рСКФ 40% и более от исходного значения получали плацебо и лишь 120 пациентов – дапаглифлозин, что соответствует 46% снижению риска ухудшения почечной функции (отношение шансов 0,54; $p < 0,0001$). Анало-

гичный показатель в отношении снижения рисков ТПН или смерти от «почечных причин» составил 59% (ОР 0,41; $p = 0,012$). Важно отметить, что на этапе скрининга лишь небольшая доля пациентов имела выраженное снижение почечной функции. Столь значимые результаты, продемонстрированные у пациентов с относительно сохранной фильтрационной функцией почек, являются подтверждением тезиса о том, что применение препарата с целью профилактики развития почечной недостаточности оправдано среди пациентов не только со скомпрометированной функцией почек, но и в качестве возможной первичной профилактики почечных осложнений.

Полученные результаты инициировали проведение исследования DAPA-CKD, беспрецедентные результаты которого признаны наиболее значимым достижением в лечении ХБП более чем за 20 лет. Исследование DAPA-CKD – это международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы с участием 4304 пациентов, целью которого было оценить эффективность препарата дапаглифлозин в дозе 10 мг по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП с рСКФ 25–75 мл/мин/1,73 м² и показателем соотношения альбумин/креатинин в моче 200–5000 мг/г независимо от наличия СД 2 [21]. Показано, что дапаглифлозин в дополнение к стандартной нефропротективной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента или блокаторами рецепторов ангиотензина II снижает риск событий первичной конечной точки (снижение рСКФ $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем, подтвержденное повторным измерением в течение 28 дней по уровню креатинина сыворотки; развитие терминальной стадии болезни почек [стойкое снижение рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², необходимость в проведении диализа (оба подтверждены в течение 28 дней и более)] или трансплантация почки; почечная или сердечно-сосудистая смерть) на 39% по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$). Снижение абсолютного риска составило 5,3% за медиану времени в исследовании продолжительностью 2,4 года. Дапаглифлозин также значительно снижал отношение риска общей смертности на 31% (снижение абсолютного риска 2,1%; $p = 0,0035$) по сравнению с плацебо. При этом факт наличия СД 2 не снижал эффективности дапаглифлозина в лечении ХБП, что было показано в запланированном субанализе результатов исследования DAPA-CKD, а именно снижение риска наступления событий первичной конечной точки (ОР 0,64; 95% ДИ 0,52–0,79), вторичных конечных точек: композитная почечная конечная точка (ОР 0,57; 95% ДИ 0,45–0,73), сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по причине сердечной недостаточности (ОР 0,70; 95% ДИ 0,53–0,92) и смерть по всем причинам (ОР 0,74; 95% ДИ 0,56–0,98) [25].

Таким образом, применение дапаглифлозина является прорывной стратегией при ведении пациентов с СД 2 и ХБП, в связи с чем проведение фармакоэкономического анализа лекарственного препарата дапаглифлозин в добавление к стандартной терапии в

Рис. 1. Схема аналитической модели принятия решений.
Fig. 1. Scheme of the analytical decision making model.



сравнении со стандартной терапией у пациентов с СД 2 и ХБП стадии 2–4 методом моделирования с использованием анализа затраты-эффективность (полезность) и анализа чувствительности результата исследования к переменным исходным данным, а также анализа влияния на бюджет является актуальным, что и определило цель настоящего исследования.

Материалы и методы

В ходе исследования проведена адаптация аналитической модели принятия решений в MS Excel 2016, которая позволяет провести анализ затраты-эффективность/полезность и анализ влияния на бюджет при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией у пациентов с ХБП стадии 2–4 и СД 2.

При проведении клинико-экономического анализа руководствовались рекомендациями – Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од.

Исходно в качестве индивидуальных данных пациентов в модели были заложены характеристики пациентов рандомизированного клинического исследования (РКИ) DAPA-CKD [26]. При адаптации модели для РФ были использованы данные ретроспективного когортного исследования Эпидемиология ХБП, цель которого: описание доступных клинических и демографических характеристик больных с ХБП, оценка ее встречаемости по обращаемости в первичное звено, а также анализ клинических исходов и текущей терапии ХБП в г. Киров [5].

Аналитическая модель принятия решений использует марковскую структуру перехода между дискретными состояниями и транзитивными событиями (рис. 1).

Прогрессирование заболевания моделируется посредством переходов между дискретными состояниями здоровья, характеризующимися стадией ХБП, и ЗПТ с уменьшением полезности и исходами в зависимости от состояния. Кроме того, модель фиксирует частоту госпитализаций по поводу ХСН и острого повреждения почек (ОПП) с помощью обобщенных уравнений оценки. Состояния здоровья, описывающие эти события, считаются временными (транзитивными), т.е. пациенты остаются в состоянии здоровья в течение одного цикла,

при этом они несут дополнительные затраты, связанные с конкретным событием, и снижение полезности. Смертность пациентов моделируется путем применения параметрических уравнений выживаемости, описывающих смертность от всех причин, и не стратифицируется по причинам смерти. При параметризации использовалась модель Вейбулла, которая показала наиболее достоверные результаты при оценке долгосрочной выживаемости.

В модель были заложены следующие параметры: численность когорты пациентов – 1 тыс. человек, горизонт моделирования – 10 лет; коэффициент дисконтирования для затрат – 5%; результаты модели «затраты-эффективность/полезность» показывают соотношение затрат в расчете на 1 добавленный год жизни, скорректированный по качеству (QALY – quality adjusted life years), и количество добавленных лет жизни (LYG – life years gained) при лечении больного с ХБП.

В модели были учтены прямые медицинские затраты на 1 пациента, включая следующие виды затрат:

- затраты на лекарственную терапию;
- затраты, связанные с течением и декомпенсацией ХБП (на амбулаторном и госпитальных этапах);
- затраты на терапию нежелательных явлений (НЯ).

Для определения структуры и стоимости стандартной лекарственной терапии, а также стоимости прямых медицинских затрат на ведение пациентов в каждой из стадий ХБП при СД 2 использовались данные фармакоэпидемиологического исследования Стоимость хронической болезни почек в РФ (2021 г.) [19]. Стоимость ведения пациентов с различными стадиями ХБП была рассчитана авторами с использованием методики анализа «стоимости болезни» [включая прямые медицинские затраты на лекарственную терапию, диализ и госпитализации (помимо диализа), а также амбулаторные посещения] в расчете на 1 пациента. При этом средняя стоимость лекарственной терапии рассчитывалась с учетом эпидемиологических данных о распределении приема препаратов, средних дозах и МНН в реальной клинической практике [5].

Стоимость терапии дапаглифлозином определялась по данным мониторинга закупок лекарственных средств IQVIA за 2022 г. [27]. Среднегодовой процент прекращения терапии дапаглифлозином соответствовал таковому в исследовании DAPA-CKD – 6,17% [26].

Для расчета прямых медицинских затрат на оказание стационарной помощи больным с ХБП при плановой и экстренной госпитализации (для купирования НЯ), а также по поводу госпитализаций по причине ХСН и развития ОПП были использованы коэффициенты затратно-емкости (КЗ), предусмотренные системой оплаты по клинико-статистическим группам (КСГ)¹, и средний норматив финансовых затрат на 1 госпитализацию в круглосуточный стационар (КС) – 39 385 руб. или в дневной стационар (ДС) – 23 885,9 руб. в соответствии с Постановлением Правительства РФ от 28 декабря 2021 г. N 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов»².

Поскольку средняя базовая ставка ДС и КС по РФ отличается от среднего норматива финансовых затрат на один случай госпитализации ввиду формирования нормированного страхового запаса в территориальных фондах ОМС и выделения части средств на высокотехнологичную медицинскую помощь, в соответствии с методическими рекомендациями по сравнительной клинико-экономической оценке лекарственного препарата, утвержденными приказом ФГБУ ЦЭКМП

Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од³, использовались поправочные коэффициенты (ПК) – 0,65 для ДС и 0,60 для КС соответственно:

$$C = N_{\text{КС}} \times \text{ПК} \times \text{КЗ},$$

где С – средняя стоимость законченного случая госпитализации, включенного в КСГ, в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях/условиях дневного стационара за счет средств ОМС; $N_{\text{КС}}$ – средний норматив финансовых затрат на 1 случай госпитализации в медицинских организациях (их структурных подразделениях), оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях/условиях дневного стационара за счет средств ОМС; ПК – поправочный коэффициент, отражающий нижний уровень базовой ставки от норматива финансовых затрат (соответственно 0,65/0,60 для круглосуточного/дневного стационара); КЗ – коэффициент затратно-емкости КСГ, к которой отнесен данный случай госпитализации.

Управленческий коэффициент и коэффициент дифференциации были признаны равными 1 в связи с их региональной спецификой, что может быть рассмотрено как ограничение исследования. Вследствие отсутствия данных о распределении госпитализаций

Таблица 1. Показатели затрат, использованные в модели
Table 1. Costs used in the model

Виды затрат/состояния	Стоимость, руб.	Источник
Годовые затраты на лекарственную терапию		
Дапаглифлозин	27 637	[27]
Стандартная терапия	9324	[19]
Стоимость амбулаторного визита для контроля терапии при назначении дапаглифлозина (впервые и через 12 мес)	1600	ПГГ 2022 г.
Ежегодные расходы на состояние здоровья +		
ХБП 1	6388	[19]
ХБП 2	7811	[19]
ХБП 3а	12 584	[19]
ХБП 3б	18 233	[19]
ХБП 4	45 852	[19]
ХБП 5 (до ЗПТ)	539 745	[19]
Диализ	1 089 016	[19]
Трансплантация почки (первый год)	1 886 719	[19]
Трансплантация почки (последующие года)	125 008	[19]
Стоимость событий		
Госпитализация по поводу ХСН	29 870	ПГГ 2022 г.
Развитие ОПП	32 034	ПГГ 2022 г.
Стоимость лечения НЯ		
Дегидратация	23 470	ПГГ 2022 г.
Тяжелая гипогликемия	25 715	ПГГ 2022 г.
Перелом	35 547	ПГГ 2022 г.
Диабетический кетоацидоз	25 989	ПГГ 2022 г.
Ампутация	32 312	ПГГ 2022 г.
Примечание. ПГГ 2022 г. – Программа государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год.		

¹Методические рекомендации по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования (утв. Министерством здравоохранения РФ и Федеральным фондом обязательного медицинского страхования 2 февраля 2022 г. NN 11-7/И/2-1619, 00-10-26-2-06/750). URL: <http://www.ffoms.ru/documents/the-orders-oms/>

²Постановление Правительства Российской Федерации от 28 декабря 2021 г. N 2505 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2022 год и на плановый период 2023 и 2024 годов». URL: <http://government.ru/docs/all/138945/>

³Методические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата. Утверждены приказом ФГБУ ЦЭКМП Минздрава России от 29 декабря 2018 г. №242-од. URL: <http://rosmedex.ru/ocenka-texnologij-zdravooxraneniya/metodicheskie-rekomendacii/>

Таблица 2. Результаты анализа затрат и анализа затраты-эффективность (полезность) на 1 пациента при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии ХБП в сравнении со стандартной терапией, когорта 1 тыс. пациентов, горизонт моделирования 10 лет

Table 2. Analysis of costs and cost-effectiveness (utility) per patient when using dapagliflozin to supplement standard therapy of CKD versus standard therapy, cohort of 1000 patients, 10-year modelling time horizon.

	Дапаглифлозин + стандартная терапия ХБП	Плацебо + стандартная терапия ХБП	Разница
LYGs	8,906	8,654	0,253
QALYs	6,757	6,539	0,219
Прямые затраты, руб., из них:	1 044 594	1 093 944	-49 350
Стоимость ведения пациентов			
Лекарственная терапия	226 445	66 413	160 032
Стоимость ведения ХБП (за исключением ЗПП)	291 034	310 112	-19 078
Стоимость событий			
Диализ	443 879	614 014	-170 134
Трансплантация почки	65 864	86 113	-20 248
Госпитализация по поводу ХСН	1152	1798	-646
ОПП	3266	4409	-1143
НЯ	12 954	11 086	1868

Примечание. LYGs – добавленные годы жизни, QALYs – годы жизни с поправкой на качество.

между круглосуточным и дневным стационарами оно допускалось равным между типами стационаров. Показатели, использованные для расчета затрат, представлены в табл. 1.

Анализ затраты-эффективность/полезность

Поскольку при проведении анализа эффективности была выявлена различная клиническая эффективность дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, при проведении собственно фармакоэкономического анализа применен анализ затраты-эффективность/полезность (критерий эффективности – LYG, эффективности/полезности – QALY).

Анализ затраты-эффективность/полезность с расчетом соответствующего коэффициента [cost-effectiveness (utility) ratio – CE(U)R] проводили с помощью следующей формулы:

$$CE(U)R_i = \text{Cost}_i^t / \text{Eff (Utility)}_i^t,$$

где CE(U)R_i – соотношение «затраты/эффективность» при применении варианта терапии i; Cost_i^t – средние расходы на 1 пациента за t-период при применении соответствующего варианта терапии i; Eff (Utility) – значение критерия эффективности (полезности), измеренного за t-период при применении варианта терапии i.

Данный показатель отражает стоимость дополнительной единицы эффективности (полезности), т.е. дополнительного LYG или QALY при добавлении дапаглифлозина к стандартной терапии.

При расчете затрат было учтено дисконтирование затрат при использовании ставки дисконтирования, равной 5%, по следующей формуле:

$$\text{Costs}_{\text{disc}} = \sum \text{Costs}_i \times (1+i)^{-t},$$

где Costs_{disc} – дисконтированные затраты (руб.); Costs_i – недисконтированные затраты; i – ставка дис-

континирования; t – период дисконтирования (в годовом выражении).

Анализ чувствительности

Для изучения влияния изменчивости параметров разработанной модели на результаты моделирования проведен вероятностный анализ чувствительности:

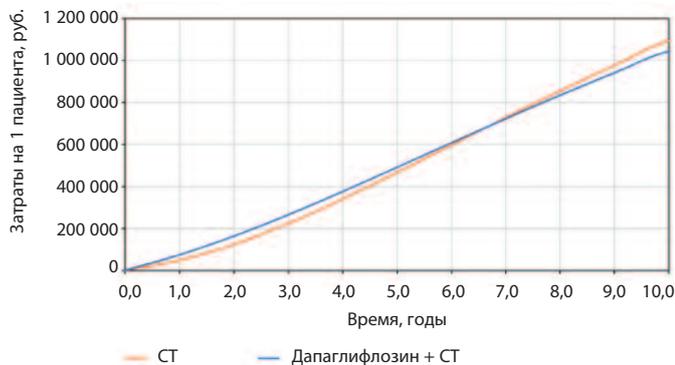
- к изменению цены дапаглифлозина и стоимости стандартной терапии ХБП в рамках +/-15%;
- к изменению значений показателей клинической эффективности и полезности дапаглифлозина в составе стандартной терапии и стандартной терапии ХБП в пределах стандартной ошибки среднего значения.

Результаты

Анализ эффективности (полезности) при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией показал, что применение дапаглифлозина позволит дополнительно получить 0,253 и 0,219 добавленного года жизни с поправкой на качество у каждого пациента с ХБП в сочетании с СД 2 в течение 10 лет терапии. При этом снижение затрат в случае применения дапаглифлозина и стандартной терапии по сравнению со стандартной терапией составило 49 350 руб. на пациента. Таким образом, интенсификация терапии дапаглифлозином у пациентов с ХБП и СД 2 является строго предпочтительной – характеризуется более высокой эффективностью и меньшими затратами (табл. 2).

Стоит отметить, что при анализе общих затрат на 1 пациента, начиная с 6-летнего периода, терапия, включающая дапаглифлозин, начинает быть предпочтительной в плане экономической выгоды над только стандартной терапией (рис. 2).

Рис. 2. Затраты на 1 пациента на 10-летнем горизонте моделирования.
Fig. 2. Costs per patient, 10-year modelling time horizon, rubles.



Примечание. СТ – стандартная терапия.

При анализе вклада отдельных стадий ХБП в прирост показателя QALY отмечено, что более длительное нахождение пациента в преддиализных стадиях ХБП ожидаемо приводит к выраженному улучшению качества их жизни (рис. 3).

Рис. 3. QALY на 1 пациента в зависимости от стадии ХБП на 10-летнем горизонте моделирования.
Fig. 3. QALY per patient based on the CKD stage, 10-year modelling time horizon.

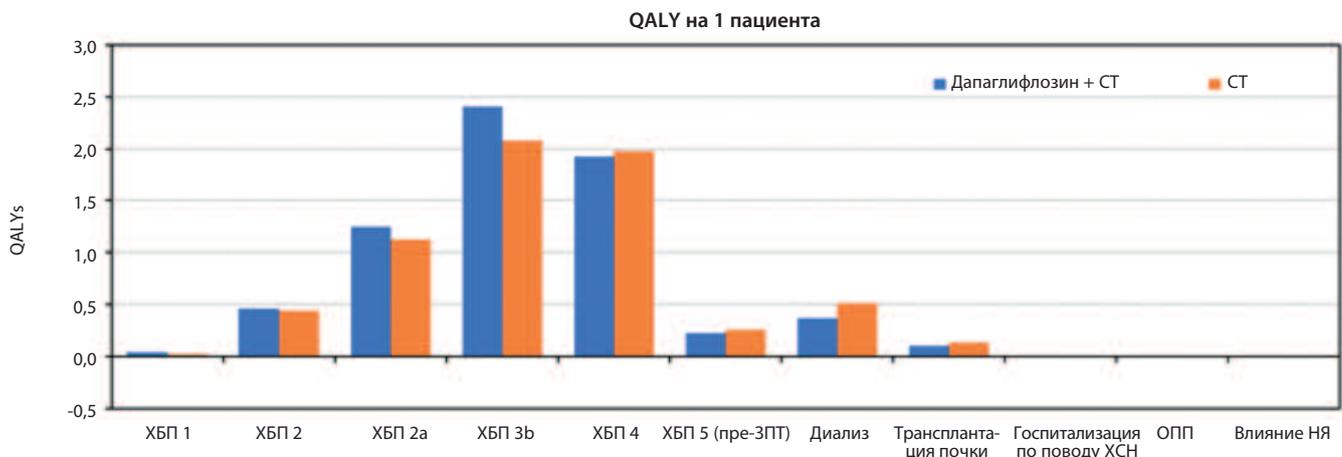
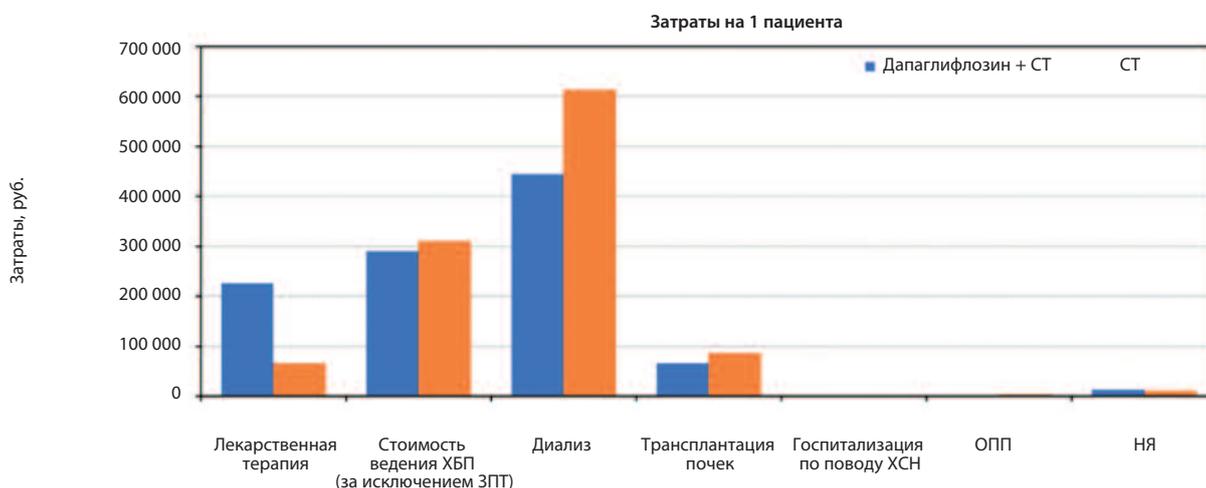


Рис. 4. Затраты на 1 пациента на 10-летнем горизонте моделирования.
Fig. 4. Costs per patient, 10-year modelling time horizon, rubles.



Анализ вклада отдельных компонентов ведения ХБП в общие затраты на ведение 1 пациента еще раз продемонстрировал, что ЗПТ – наиболее дорогостоящий компонент. Терапия, приводящая к отсрочке необходимости ЗПТ, является одновременно и наиболее ресурсосберегающей (рис. 4).

Показано, что при назначении дапаглифлозина пациентам с ХБП стадии 2–4 на горизонте моделирования в 10 лет возможно продление пребывания пациента в преддиализных стадиях ХБП в среднем на 7 мес для каждого пациента (табл. 3).

При этом применение дапаглифлозина у 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 26 случаев госпитализаций по поводу ХСН, предотвратить 44 случая развития ОПП и 51 случай смерти по всем причинам. Показатель NNT (number need to treat – число пациентов, которое нужно пролечить для предотвращения одного события) для предотвращения госпитализации по поводу ХСН при использовании дапаглифлозина составил 39 пациентов, для развития ОПП – 23, смерти по всем причинам – 20 (табл. 4).

Кривые моделирования общей смертности расходятся уже через 1 год терапии, что говорит об устойчи-

Таблица 3. Время нахождения пациента в каждой стадии (годы) при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, горизонт моделирования 10 лет
Table 3. Amount of time spent by patient in each stage when using dapagliflozin to supplement standard therapy versus standard therapy, 10-year modelling time horizon

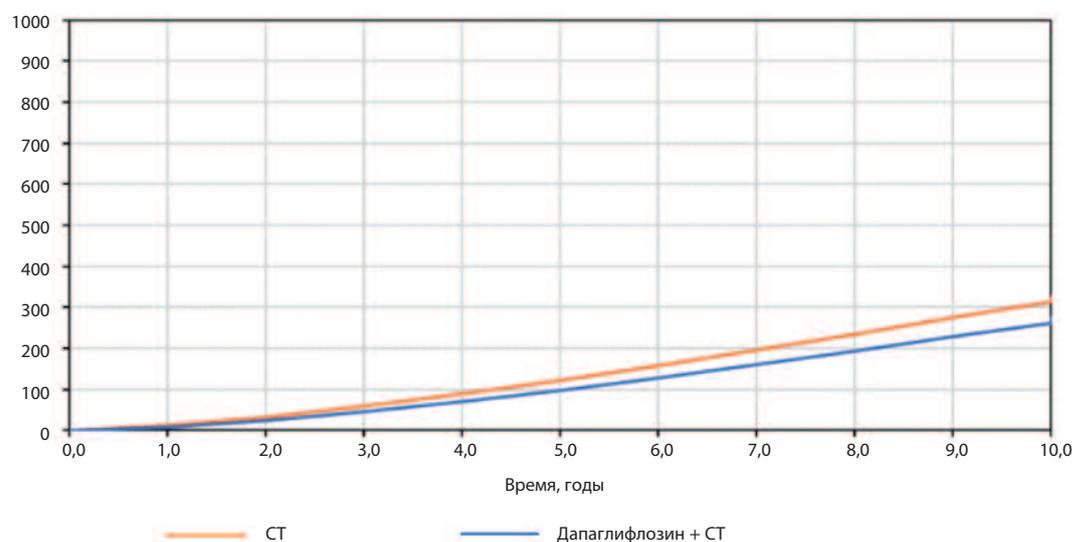
	Дапаглифлозин + СТ	СТ	Разница
ХБП 1	0,04	0,03	0,01
ХБП 2	0,60	0,56	0,04
ХБП 3а	1,63	1,46	0,16
ХБП 3б	3,12	2,70	0,42
ХБП 4	2,52	2,60	-0,08
ХБП 5 (пре-ЭПТ)	0,30	0,35	-0,05
Диализ	0,54	0,75	-0,21
Трансплантат почки	0,15	0,19	-0,04

Таблица 4. Количество предотвращенных конечных точек при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, когорта 1 тыс. пациентов, горизонт моделирования 10 лет
Table 4. Number of prevented health outcomes when using dapagliflozin to supplement standard therapy versus standard therapy, cohort of 1000 patients, 10-year modelling time horizon

	Дапаглифлозин + СТ	СТ	Разница	NNT
Госпитализация по поводу ХСН	48	74	-26	39
ОПП	129	174	-44	23
Смерть по всем причинам	261	312	-51	20

Рис. 5. Кривые выживаемости (количество смертей) при применении дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией, когорта 1 тыс. человек, горизонт моделирования 10 лет.

Fig. 5. Survival curves (number of deaths) when using dapagliflozin to supplement standard therapy versus standard therapy, cohort of 1000 people, 10-year modelling time horizon.



вом и продолжительном эффекте дапаглифлозина (рис. 5).

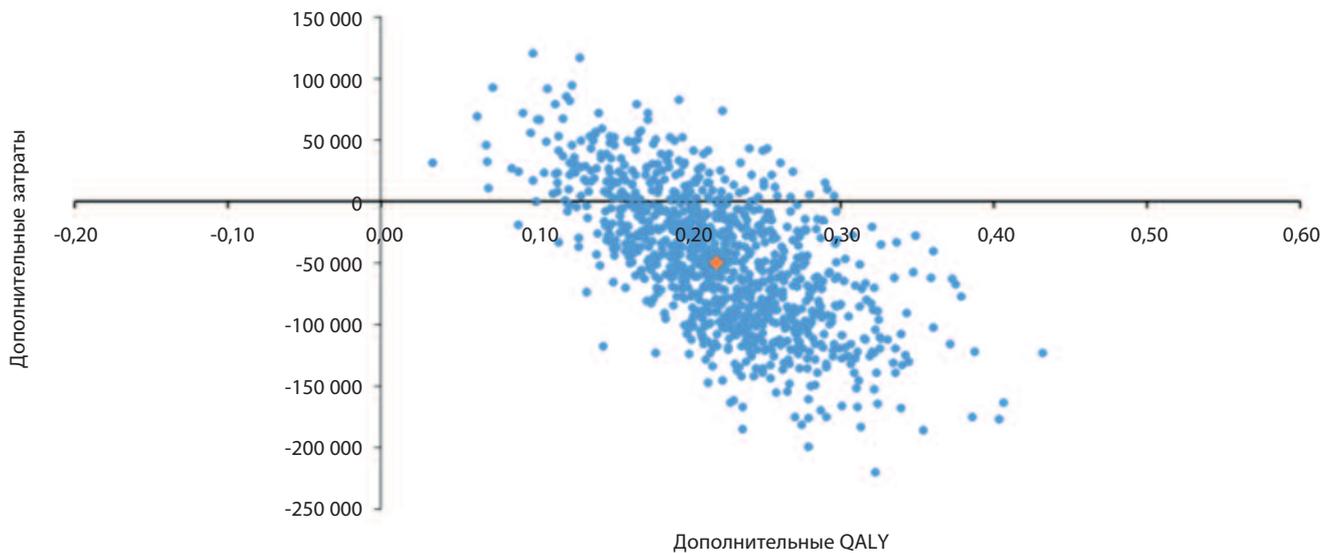
Анализ чувствительности результатов к изменениям исходных параметров

Результаты вероятностного (1 тыс. симуляций) анализа чувствительности показаны на рис. 6. В результате проведенного анализа чувствительности были получены средние значения добавленных LYG и QALY на 1 пациента, которые составили 0,255 и 0,221 соответственно (см. рис. 6). Среднее снижение затрат на 1 пациента в случае применения дапаглифлозина в

дополнение к стандартной терапии ХБП составило 47 250 руб. На плоскости затратной эффективности (полезности) [cost-effectiveness plane – CEP] большинство результатов симуляций (796 из 1000) расположено в нижнем правом квадрате плоскости. Таким образом, большинство результатов симуляций вероятностного анализа чувствительности характеризуется дополнительной эффективностью (полезностью), а именно большим значением – количество лет жизни, скорректированных по качеству (QALY), и меньшим – затратами в случае применения дапаглифлозина в составе стандартной терапии ХБП. При

Рис. 6. Плоскость затратной эффективности (полезности) для терапии дапаглифлозином в составе стандартной терапии по сравнению с только стандартной терапией ХБП.

Fig. 6. Cost-effectiveness plane (utility) when using dapagliflozin as a part of the standard therapy versus standard therapy of CKD only.



этом все результаты симуляций расположены в правой полуплоскости от оси ординат (оси дополнительных затрат) и характеризуются добавленными QALY.

Обсуждение

1. Применение дапаглифлозина в добавление к стандартной терапии в сравнении со стандартной терапией позволит дополнительно получить в среднем 0,253 и 0,219 года жизни, скорректированных по качеству, на 1 пациента с ХБП стадии 2–4 и СД 2 в течение 10 лет терапии. При этом снижение затрат в случае применения дапаглифлозина и стандартной терапии по сравнению только со стандартной терапией составило 49 350 руб. на 1 пациента.

2. Добавление дапаглифлозина к стандартной терапии пациентов с ХБП стадии 2–4 на горизонте моделирования в 10 лет позволит продлить пребывание пациента на преддиализных стадиях ХБП в среднем на 7 мес.

3. Применение дапаглифлозина у 1 тыс. целевых пациентов в течение 10 лет позволит избежать 26 случаев госпитализаций по поводу ХСН (NNT – 39), а также предотвратить 44 случая развития ОПП (NNT – 23) и 51 случай смерти от всех причин (NNT – 20).

4. Вероятностный анализ чувствительности показал устойчивость результатов к изменению параметров стоимости терапии, клинической эффективности и полезности исследуемых медицинских вмешательств.

Ограничения исследования

Проведенный анализ обладает некоторыми ограничениями, которые необходимо учитывать при интерпретации его результатов. Анализ основан на ре-

зультатах зарубежного РКИ DAPA-CKD [21], результаты которого могут отличаться от клинической практики в РФ в силу различия исходных характеристик пациентов и стратегий их терапии. Вместе с тем, основываясь на данных отечественных эпидемиологических исследований [5], можно заключить, что пациенты с ХБП обладают характеристиками, схожими с рассмотренной в РКИ популяцией.

Заключение

Интенсификация стандартной терапии ХБП дапаглифлозином у пациентов с СД 2 является клинически и экономически обоснованной.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовом обеспечении компанией «АстраЗенека», однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

Конфликт интересов. Данное клинико-экономическое исследование было профинансировано фармацевтической компанией «АстраЗенека», однако это не оказало влияния на полученные результаты исследования.

Участие авторов. Недогода С.В. – идея, концепция, редакция статьи; Шамхалова М.Ш. – концепция, редакция статьи, формирование выводов; Саласюк А.С. – разработка концепции, сбор и обработка материала, написание рукописи; Барыкина И.Н. – идея, концепция, редакция статьи; Лутова В.О. – редакция, обработка материала, формирование выводов; Попова Е.А. – редакция, обработка материала, формирование выводов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Литература / References

1. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes mellitus management in chronic kidney disease. *Kidney International* 2020; 98: s1-s115. DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.019
2. Foreman KJ et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories. *Lancet* 2018; 392 (10159): 2052–90.
3. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. Ссылка активна на 26.05.2022. [Khronicheskaya bolezn' pochek. Klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/469_2. Accessed: 26.05.2022 (in Russian).]
4. Бикбов Б.Т., Томила Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2009; 11 (3): 144–233. [Bikbov B.T., Tomilina N.A. Sostoyanie zamestitel'noi terapii bol'nykh s khronicheskoi pochechnoi nedostatochnost'iu v Rossiiskoi Federatsii v 1998–2007 gg. (Analitycheskii otchet po dannym Rossiiskogo registra zamestitel'noi pochechnoi terapii). *Nefrologiia i dializ*. 2009; 11 (3): 144–233 (in Russian).]
5. Батюшин М.М., Касимова И.С., Гаврилов Д.В. и др. Распространенность хронической болезни почек по данным ретроспективного когортного исследования «эпидемиология ХБП» (город Киров). *Нефрология и диализ*. 2021; 23 (2): 192–200. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-2-192-202 [Batiushin M.M., Kasimova I.S., Gavrilov D.V. et al. Rasprostranennost' khronicheskoi boleznii pochek po dannym retrospektivnogo kogortnogo issledovaniia "epidemiologiia KhBP" (gorod Kirou). *Nefrologiia i dializ*. 2021; 23 (2): 192–200. DOI: 10.28996/2618-9801-2021-2-192-202 (in Russian).]
6. Томила Н.А., Андрусов А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017; 19 (4): 1–95. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95 [Tomilina N.A., Andrusov A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Replacement therapy for terminal chronic renal failure in the Russian Federation in 2010–2015. Report according to the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society, Part One. *Nephrology and dialysis*. 2017; 19 (4): 1–95. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95 (in Russian).]
7. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry Annual Report 2018. Amsterdam UMC, location AMC, Department of Medical Informatics, Amsterdam, the Netherlands, 2020. Available at: <https://www.era-edta.org/en/registry/>. Accessed: 26.05.2022.
8. Global, regional and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. GBD chronic kidney disease collaboration. *Lancet* 2020; 395: 709–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
9. United States Renal Data System. 2020 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2020. Available at: <https://adr.usrds.org/>. Accessed: 26.05.2022.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021; 24 (3): 204–21. DOI: 10.14341/DM12759 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021; 24 (3): 204–21. DOI: 10.14341/DM12759 (in Russian).]
11. Dedov I, Shestakova M, Benedetti MM et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the adult Russian population (NATION study). *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 115: 90–5. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.02.010
12. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition Available at: www.idf.org. Accessed: 26.05.2022.
13. Honigberg MC, Zekavat SM, Pirruccello JP et al. Cardiovascular and Kidney Outcomes across the Glycemic Spectrum: Insights from the UK Biobank. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78 (5): 453–64. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.05.004
14. Bonora E, Trombetta M, Dauriz M et al. Chronic complications in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: prevalence and related metabolic and clinical features: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 9. *BMJ Open Diab Res Care* 2020; 8:e001549. DOI: 10.1136/bmjdr-2020-001549
15. Bilous R. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic nephropathy? *Diabetic Medicine* 2008; 25 (s2): 25–9.
16. Sarnak M, Amann K, Bagalore S et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease. JACC STATE-OF-THE-ART REVIEW. *JACC* 2019; 74 (14): 1823–38. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017
17. House AA, Wanner C, Sarnak MJ et al. Heart failure in chronic kidney disease: conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference. *Kidney International* 2019; 95: 1304–17. DOI: 10.1016/j.kint.2019.02.022
18. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2020; 395 (10225): 709–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30045-3
19. Котенко О.Н., Омеляновский В.В., Игнатъева В.И. и др. Стоимость хронической болезни почек в РФ. *Клиническая нефрология*. 2021; 4. [Kotenko ON, Omel'ianovskii VV, Ignat'eva VI et al. Stoimost' khronicheskoi boleznii pochek v RF. *Klinicheskaya nefrologiia*. 2021; 4 (in Russian).]
20. Cannon CP, Perkovic V, Agarwal R et al. Evaluating the effects of canagliflozin on cardiovascular and renal events in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease according to baseline HbA1c, Including those with HbA1c <7%: results, from the CRE-DENCE trial. *Circulation* 2020; 141: 407–10. DOI: 10/1161/CIRCULATIONAHA.1119.044359
21. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383 (15): 1436–46. DOI: 10.1056/NEJMoa2024816
22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск (дополненный). 2021 г. Ссылка активна на https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/algorithm_sd_kniga_10-y_vypusk_dopolnenny.pdf. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 10th edition (updated). 2021. Available at: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/algorithm_sd_kniga_10-y_vypusk_dopolnenny.pdf. Accessed: 26.05.2022 (in Russian).]
23. Wiviott SD et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380 (4): 347–57.
24. Mosenson O et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE–TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7 (8): 606–17.
25. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N et al; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis, from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9 (1): 22–31. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30369-7
26. Heerspink HJL et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383 (15): 1436–46.
27. IQVIA Информационно-аналитическая система IQVIA. Available at: <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia> Ссылка активна на 26.05.2022. [IQVIA Information and analytical system IQVIA. Available at: <https://www.iqvia.com/ru-ru/locations/russia> Accessed: 05/26/2022. Accessed: 26.05.2022 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО ВГМУ. E-mail: nedogodasv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754; Researcher ID: O-4656-2014; Scopus Author ID: 6507198479; eLibrary SPIN: 7005-7846
Sergey V. Nedogoda – D. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: nedogodasv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5981-1754; ResearcherID: O-4656-2014; Scopus Author ID: 6507198479; eLibrary SPIN: 7005-7846

Шамхалова Минара Шамхаловна – д-р мед. наук, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: shamkhalova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3433-0142; eLibrary SPIN: 4942-5481
Minara S. Shamkhalova – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: shamkhalova@mail.ru; ORCID: 0000-0002-3433-0142; eLibrary SPIN: 4942-5481

Саласюк Алла Сергеевна – д-р мед. наук, ФГБОУ ВО ВГМУ. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165; Researcher ID: D-1795-2016; Scopus Author ID: 55807712600; eLibrary SPIN: 2651-2916
Alla S. Salasyuk – D. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: salasyukas@outlook.com; ORCID: 0000-0002-6611-9165; Researcher ID: D-1795-2016; Scopus Author ID: 55807712600; eLibrary SPIN: 2651-2916

Лутова Виктория Олеговна – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ВГМУ. E-mail: zasabird@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0646-5824; Researcher ID: D-1884-2016; Scopus Author ID: 57189647005; eLibrary SPIN: 4601-9910
Viktoriya O. Lutova – Cand. Sci. (Med.), Assistant Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: zasabird@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-0646-5824; Researcher ID: D-1884-2016; Scopus Author ID: 57189647005; eLibrary SPIN: 4601-9910

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, доц., ФГБОУ ВО ВГМУ. E-mail: irinbarykin@yandex.ru ORCID: 0000-0002-7061-6164; Researcher ID: E-2791-2016; Scopus Author ID: 55673000500; eLibrary SPIN: 5894-7499
Irina N. Barykina – Cand. Sci. (Med.), Assistant Prof., Volgograd State Medical University. E-mail: irinbarykin@yandex.ru ORCID: 0000-0002-7061-6164; Researcher ID: E-2791-2016; Scopus Author ID: 55673000500; eLibrary SPIN: 5894-7499

Попова Екатерина Андреевна – канд. мед. наук, ст. преподаватель ФГБОУ ВО ВГМУ. E-mail: kettkrus@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3498-7718; Researcher ID: AAE-7003-2020; Scopus Author ID: 57194330452; eLibrary SPIN: 6983-1086
Ekaterina A. Popova – Cand. Sci. (Med.), Volgograd State Medical University. E-mail: kettkrus@gmail.com; ORCID: 0000-0002-3498-7718; Researcher ID: AAE-7003-2020; Scopus Author ID: 57194330452; eLibrary SPIN: 6983-1086

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.07.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.07.2022

Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. Тактика ведения больных на амбулаторном приеме

Л.И. Глебова, Е.В. Задюонченко

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

z777kat@inbox.ru

Аннотация

На кафедре кожных болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» более 6 лет ведется амбулаторный прием больных с патологией слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. Одной из наиболее частых патологий слизистой оболочки полости рта и губ является лейкоплакия, встречающаяся в виде разнообразных клинических форм. В этой статье сотрудники кафедры делятся с врачами-практиками своими наблюдениями за этой группой больных и тактикой их ведения на амбулаторном приеме.

Ключевые слова: лейкоплакия, слизистая оболочка полости рта, красная кайма губ, предрак, озлокачествление, этиология, патогенез, дифференциальный диагноз.

Для цитирования: Глебова Л.И., Задюонченко Е.В. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ. Тактика ведения больных на амбулаторном приеме. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 44–48. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00124

Leukoplakia of the oral mucosa and red border of the lips. Tactics of managing patients on an outpatient basis

Larisa I. Glebova, Ekaterina V. Zadionchenko

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

z777kat@inbox.ru

Abstract

More than six years at the department of skin and veneer diseases of Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry patients with pathology of the oral mucosa and the red border of the lips are treated. One of the most common pathologies of the oral mucosa and lips is leukoplakia, which occurs in a variety of clinical forms. In this article, the staff of the department shares with practitioners their observations of this group of patients and the tactics of their management on an outpatient basis.

Key words: leukoplakia, oral mucosa, red border of the lips, precancer, malignancy, etiology, pathogenesis, differential diagnosis.

For citation: Glebova L.I., Zadionchenko E.V. Leukoplakia of the oral mucosa and red border of the lips. Tactics of managing patients on an outpatient basis. Clinical review for general practice. 2022; 2: 44–48. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00124

Лейкоплакия представляет собой ороговение слизистой оболочки (СО), сопровождающееся воспалением стромы и возникающие, как правило, в ответ на хроническое экзогенное или эндогенное раздражение.

Термин «лейкоплакия» впервые встречается в работах ученых во второй половине XIX в. И с тех пор это самый частый термин, который используется для обозначения ненормальной кератинизации на СО. Это заболевание остается до настоящего времени предметом дискуссии как в отношении этиологии и патогенеза, так и в отношении классификации, в том числе возможности озлокачествления, методов лечения и пр. [1]. До последнего времени обсуждается вопрос о том, стоит ли относить лейкоплакию в группу предрака. Профессор А.Л. Машкилейсон относил лейкоплакию в группу предраковых состояний. Он считал, что должен существовать дифференцированный врачебный подход к разным формам лейкоплакии, так как различные формы этого заболевания обладают разной потенцией

к озлокачествлению [2]. Если трансформация веррукозной формы лейкоплакии в рак выявляется в среднем в 20–30% случаев, то лейкоплакия курильщиков Тапейнера не озлокачивается никогда. Следует различать формы лейкоплакии, превращение которых в рак весьма вероятно, и лейкоплакии, трансформация которых в рак лишь возможна [3].

На кафедре кожных болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» принята следующая классификация лейкоплакий:

1. Лейкоплакия курильщиков Тапейнера (рис. 1).
2. Плоская лейкоплакия, которая может иметь вид либо помутневшей СО, либо как бы наклепленной на нее пленки (рис. 2).
3. Веррукозная форма лейкоплакии, представленная бугристой, с серо-белой поверхностью, реже – гладкой возвышающейся бляшкой наподобие омололести (рис. 3).
4. Эрозивная лейкоплакия (рис. 4) [4].

Рис. 1. Лейкоплакия Тапейнера.

Fig. 1. Smoker's leukoplakia (leukoplakia of Tappeiner).

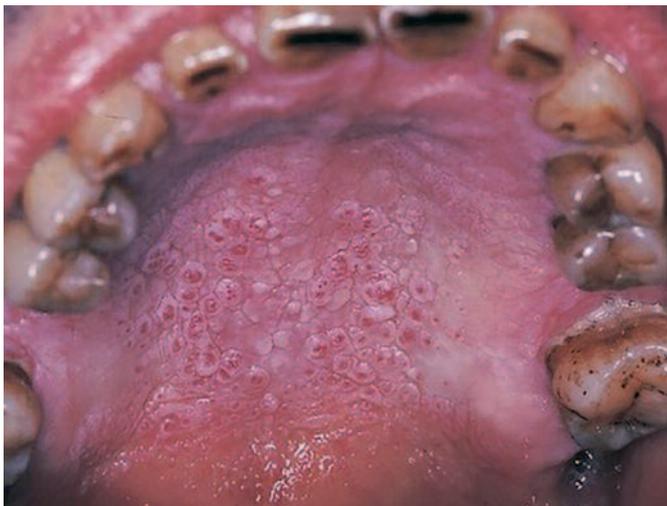


Рис. 2. Лейкоплакия плоская.

Fig. 2. Simple (flat) leukoplakia.



Рис. 3. Лейкоплакия веррукозная.

Fig. 3. Verrucous leukoplakia.



Рис. 4. Лейкоплакия эрозивно-язвенная.

Fig. 4. Erosive-ulcerative leukoplakia.



Такой порядок расположения форм лейкоплакии обусловлен постепенным, от формы к форме, нарастанием потенциальной злокачественности процесса.

Мы наблюдали плоскую форму лейкоплакии на СО нижней губы и в зоне Клейна. Она развилась вокруг расширенных устьев выводных протоков гипертрофированных слюнных желез. Это поражение имело форму колец, в центре которых зияло расширенное устье слюнной железы. Эта форма впервые была описана Puente и Asevedo. В нашей стране такую форму наблюдали Б.М. Пашков и Г.Д. Савина [1].

Гистологически лейкоплакия может быть охарактеризована как гиперпластическое хроническое воспаление с явлениями метаплазии. Этим изменениям предшествует гиперемия, затем стаз, сменяющийся воспалительной реакцией, а уже затем – гиперплазия эпителия. При этом во всех случаях возникает ороговение.

Характерной особенностью лейкоплакии при всех ее формах является диффузное воспаление со значительной фильтрацией верхней части стромы, причем этот

инfiltrат проникает в нижние отделы эпителиального слоя [4].

Этиология и патогенез лейкоплакии окончательно не выяснены. Лейкоплакию рассматривают как защитную реакцию организма, в частности СО полости рта, на разные внешние раздражители, не отрицая и эндогенных факторов. Среди последних важную роль играют различные изменения желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, колит или холецистит, панкреатит, язвенная болезнь желудка, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет и др. [5]). Определенное значение в развитии лейкоплакии имеет и наследственная предрасположенность организма к процессам ороговения.

Все эндогенные факторы могут иметь весомое значение в патогенезе лейкоплакии, создавая фон для ее развития, но более важными из них являются внешние триггеры, такие как механическое, термическое, химическое и прочее раздражение. В сочетании друг с другом (табачный дым, нарушение зубного ряда, гальванический ток

Рис. 5. Красный плоский лишай СО языка, типичная форма.
Fig. 5. Lichen planus affecting the mucous membrane of the tongue, typical case.



Рис. 6. Красная волчанка СО рта.
Fig. 6. Lupus erythematosus involving the oral mucosa.

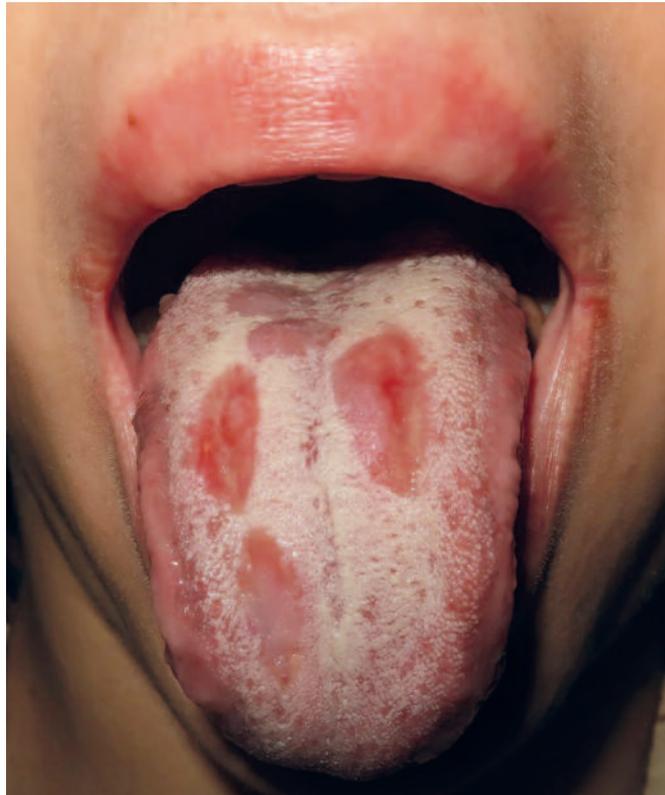


от разнородных металлов) их патогенное воздействие усиливается [2]. При локализации лейкоплакии на красной кайме губ имеет значение хроническая травма мундштуком, папиросой при докуривании до конца и инсоляция. Одним из факторов, вызывающих лейкоплакию, может быть нейротрофический процесс (расстройство трофики в полости рта), запускающий хроническое воспаление [6].

Если фактор, вызывающий лейкоплакию, продолжает действовать, то заболевание постепенно прогрессирует, переходя из одной формы в другую, и может трансформироваться в рак.

При условии устранения действий этиологических факторов (прекращение курения, проведение санации,

Рис. 7. Вторичный сифилис. Бляшки «скошенного луга».
Fig. 7. Secondary syphilis. Plaques en prairie fauchée (mowed meadow pattern).



рационального протезирования) у многих больных лейкоплакии является процессом обратимым.

При диагностике лейкоплакии во многих случаях приходится дифференцировать ее с красным плоским лишаем и красной волчанкой. От красного плоского лишая лейкоплакия отличается отсутствием характерного рисунка или сетчатости, особенно на СО щек.

При лейкоплакии очаги имеют характер как бы наклепленной пленки, а при красном плоском лишае поражение имеет вид слившихся папул бело-серого цвета на СО рта (рис. 5) и синюшно-вишневого цвета на красной кайме губ.

От красной волчанки СО полости рта лейкоплакия отличается отсутствием эритемы и атрофии. Волчаночную эритему на красной кайме губ и СО рта отличает западение очага по отношению к здоровым тканям, ярко розовый оттенок и очертания языков пламени по периферии (рис. 6), чего не наблюдается при лейкоплакии.

Сифилитические папулы отличаются тем, что при интенсивном поскабливании шпателем поверхности сифилитического узелка покрывающий его серо-белый налет снимается и обнажается мясо-красная эрозия, с поверхности которой обнаруживается бледная трепонема (рис. 7) [7].

Иногда приходится дифференцировать лейкоплакию с кандидозом СО полости рта. При этом имеют значение легкость удаления налетов при поскабливании при молочнице, а также результаты лабораторных исследований.

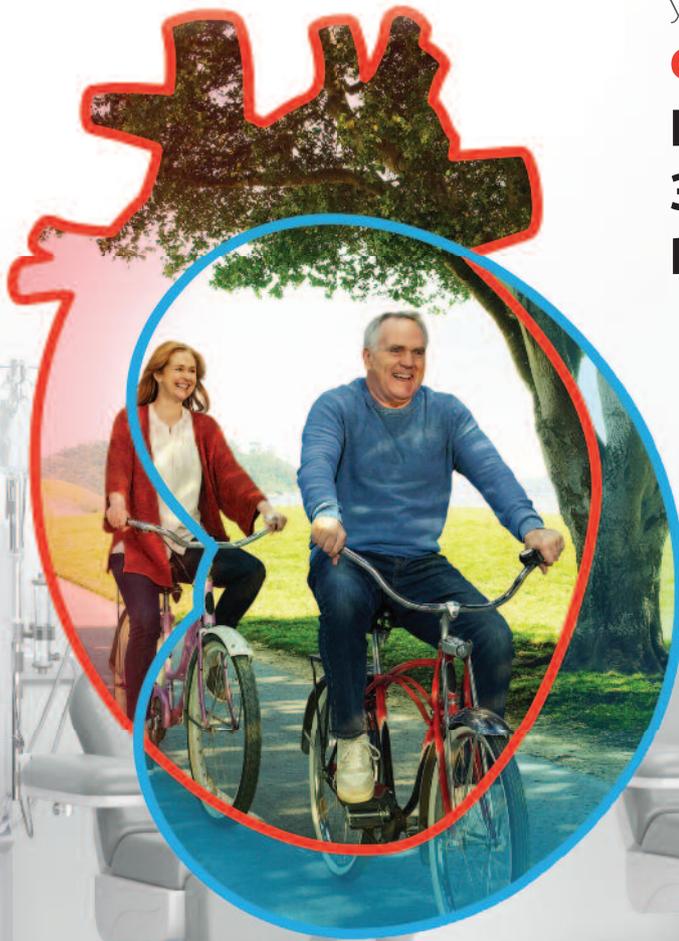
NEW: Новое показание от 1 октября 2021 года
ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК¹
независимо от наличия СД 2го типа

У пациентов с ХБП*
ФОРСИГА – ЕДИНСТВЕННЫЙ#
ПРЕПАРАТ, ДОКАЗАВШИЙ
ЗАМЕДЛЕНИЕ ПРОГРЕССИ-**
РОВАНИЯ ХБП НА 39%¹⁻⁴

↓39%

Стойкое снижение
рСКФ ≥ 50%, ТПН,
почечная или
сердечно-сосудистая
смерть

ОР 0,61 (95% ДИ 0,51-0,72;
p= 0,000000028)



-  **1 таблетка**
10 мг¹
-  **1 раз**
в сутки¹
-  **без**
титрации¹
-  **включен в ЖНВЛП³**
и ОНЛС⁴

ФОРСИГА, 10 мг (дапаглифлозин). Краткая инструкция по медицинскому применению. Регистрационный номер: ПП-002596. Торговое название: Форсига (FORSIGA). Международное непатентованное название: дапаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Показание к применению: Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля за счет: монотерапии, когда применение метформина невозможно ввиду непереносимости; комбинированной терапии с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), тиазолидиндионом, ингибиторами дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов глюкозоподобного полипептида-1 (ПП-1) экстендированного пролонгированного действия в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для пероральной применения) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии; стартовой комбинированной терапии с метформин, при целесообразности данной терапии. Сахарный диабет 2 типа у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска* для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности**. Возраст у мужчин ≥ 55 лет или ≥ 60 лет у женщин и наличие не менее одного фактора риска: дислипидемия, артериальная гипертензия, курение. Хроническая сердечная недостаточность. Хроническая сердечная недостаточность (HFrEF функциональный класс по классификации NYHA) со сниженной фракцией выброса у взрослых пациентов для снижения риска сердечной смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Хроническая болезнь почек. Хроническая болезнь почек у взрослых пациентов с риском ее прогрессирования для уменьшения риска устойчивого снижения рСКФ, наступления терминальной стадии почечной недостаточности, сердечной-сосудистой смерти и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания: • Гиперчувствительность или наличие в анамнезе ангионевротического отека к дапаглифлозину и/или любому из вспомогательных веществ в составе препарата. • Сахарный диабет 1-го типа. • Диабетический кетоацидоз. • Нарушение функции почек при расчетной СКФ (рСКФ) < 25 мл/мин/1,73 м² (для начала терапии) (в связи с ограниченными опытом применения в клинических исследованиях). • Терминальная стадия почечной недостаточности, требующая проведения диализа (в связи с ограниченными опытом применения в клинических исследованиях). • Наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. • Беременность и период грудного вскармливания. • Возраст до 18 лет (в связи с отсутствием клинических данных по эффективности и безопасности дапаглифлозина в данной возрастной популяции). • С осторожностью: почечная недостаточность тяжелой степени, инфекции мочевыводящей системы, повышение показателя гемоглобина. Применение в период беременности и грудного вскармливания. Беременность. В связи с тем, что применение дапаглифлозина в период беременности не изучено, препарат противопоказан в период беременности. В случае диагностирования беременности терапию дапаглифлозином должна быть прекращена. Период грудного вскармливания. Неизвестно, проникает ли дапаглифлозин и/или его неактивные метаболиты в грудное молоко. Нельзя исключать риск для новорожденных/младенцев. Дапаглифлозин противопоказан в период грудного вскармливания. Способ применения и дозы. Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. СД2. Монотерапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Комбинированная терапия: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформин, производными сульфонилмочевины (в том числе, в комбинации с метформин), ингибиторами ДПП-4 (в том числе, в комбинации с метформин); агонистом рецепторов ПП-1 – экстендированного пролонгированного действия, в комбинации с метформин; препаратами инсулина (в том числе, в комбинации с одним или двумя гипогликемическими препаратами для пероральной применения). С целью снижения риска гипогликемии при совместном назначении препарата Форсига с препаратами инсулина или препаратами, повышающими секрецию инсулина (например, с производными сульфонилмочевины), может потребоваться снижение дозы препаратов инсулина или препаратов, повышающих секрецию инсулина. Стартовая комбинированная терапия с метформин: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки, доза метформина – 500 мг 1 раз в сутки. В случае неадекватного гликемического контроля доза метформина следует увеличить. СД2 у взрослых пациентов с установленным диагнозом сердечно-сосудистого заболевания или двумя и более факторами сердечно-сосудистого риска для снижения риска госпитализации по поводу сердечной недостаточности: рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая сердечная недостаточность. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Хроническая болезнь почек. Рекомендуемая доза препарата Форсига составляет 10 мг 1 раз в сутки. Побочное действие. Профиль безопасности дапаглифлозина оценивали в клинических исследованиях безопасности и эффективности дапаглифлозина при применении для терапии СД2, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек, в период постстратификационного наблюдения. Профиль безопасности дапаглифлозина по изученным в исследованиях показателям был сопоставим. Тяжелая гипогликемия и диабетический кетоацидоз наблюдались только у пациентов с сахарным диабетом. Нежелательные реакции не были дозозависимыми. Возможные на фоне терапии дапаглифлозином нежелательные реакции (распределение по системам-оргanelам) классам с указанием частоты их возникновения согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$) и неучтенной частоты (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Инфекционные и паразитарные заболевания: часто* – вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции**; инфекция мочевыводящих путей***; нечасто** – вульвовагинальный зуд, грибковые инфекционные заболевания; очень редко – некротизирующий фасциит промежности (гагрен Фуруе). Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – гипогликемия (при применении в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином); нечасто** – снижение ОУР****; жажда; редко – диабетический кетоацидоз (при применении при СД2)†. Нарушения со стороны нервной системы: часто* – головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: нечасто** – запор, сухость во рту. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто* – сыпь; очень редко – ангионевротический отек. Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани: часто* – боль в спине. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* – дисурия, полиурия; нечасто** – никтурия. Лабораторные и инструментальные данные: часто* – дислипидемия††, повышение печеночного клиренса креатинина на начальном этапе терапии; нечасто** – повышение концентрации мочевины в крови, повышение концентрации креатинина в крови на начальном этапе терапии.†. Представлены данные применения препарата до 24 недель (краткосрочная терапия) независимо от приема дополнительного гипогликемического препарата. *См. соответствующий подраздел ниже для получения дополнительной информации. Вульвовагинит, баланит и связанные с ними генитальные инфекции включают, например, следующие заранее определенные предопределенные термины: вульвовагинальную грибковую инфекцию, вагинальную инфекцию, баланит, грибковую инфекцию половых органов, вульвовагинальный кандидоз, вульвовагинит, кандидозный баланит, кандидозный баланит, инфекция половых органов у мужчин, инфекция мочевого тракта, вульвит, бактериальный вагинит, абсцесс вульвы. Инфекция мочевыводящих путей включает следующие предопределенные термины, перечисленные в порядке убывания частоты: инфекция мочевыводящих путей, цистит, инфекция мочевыводящих путей, вызванная бактериями рода Escherichia, инфекция мочевого тракта, лейкоциты, тригонит, уретрит, инфекция почек и простаты. Снижение ОУР включает, например, следующие заранее определенные предопределенные термины: полиурия и усиление диуреза. *Средние изменения значения гемоглобина от исходных значений составили 2,30% в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с $-0,33\%$ в группе плацебо. Значения гемоглобина $> 55\%$ отмечены у 1,3% пациентов, получавших дапаглифлозин 10 мг, по сравнению с 0,4% пациентов, получавших плацебо. Среднее изменение следующих показателей в процентах от исходных значений в группе дапаглифлозина 10 мг и группе плацебо, соответственно, составило: общий холестерин: 2,5% по сравнению с 0,0%; холестерин-ЛПНП: 6,0% по сравнению с 2,7%; холестерин-ЛПНП: 2,9% по сравнению с 1,0%; триглицериды: $-2,7\%$ по сравнению с 0,7%. Отмечено в исследовании OSLAR. Частота основана на годовом показателе. НР отмечена при постстратификационном наблюдении. Сыпь включает следующие предопределенные термины: персистирующее поперное высыпание в клинических исследованиях: сыпь, генерализованная сыпь, тушеская сыпь, макулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, тушеская сыпь, везикулярная сыпь, эритематозная сыпь. В плацебо-контролируемых и активных контрольных клинических исследованиях (группа, получающая дапаглифлозин: n=5936; контрольная группа: n=3403) частота развития сыпи была схожей у пациентов, получавших дапаглифлозин (1,4%), и пациентов в контрольной группе (1,4%), что соответствует категории частоты часто*. Отмечены у $\geq 2\%$ пациентов, принимавших дапаглифлозин в дозе 10 мг, и у $\geq 1\%$ чаще, чем в группе плацебо. **Отмечены у $\geq 0,2\%$ пациентов и у $\geq 0,1\%$ чаще и у большего количества пациентов (как минимум на 3) в группе дапаглифлозина 10 мг по сравнению с группой плацебо, вне зависимости от приема дополнительного гипогликемического препарата. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014 г.

ХБП – хроническая болезнь почек, СС – сердечно-сосудистый, СН – сердечная недостаточность, ТПН – терминальная почечная недостаточность, ЖНВЛП – жизненно важные и необходимые лекарственные препараты, ОНЛС – обеспечение необходимыми лекарственными средствами.
* Независимо от наличия СД 2го типа и ХСН. ** Достоверное снижение сердечной конечной точки в исследовании DAPA-CKD, включающей ухудшение функции почек, ГХПН, а также почечную и СС-смерть. † По единственному понимается широкая популяция вне зависимости от наличия СД 2го типа и ХСН.
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ПП-002596 от 21.08.2014.
2. DAPA-CKD. Heersink H.J. et al. N Engl J Med. 2020;383:1436-1446.
3. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. <https://minzdrav.gov.ru/> по состоянию на 16.11.2021.
4. Перечень лекарств для обеспечения отдельных граждан. <https://minzdrav.gov.ru/> по состоянию на 16.11.2021.



Тактика врача при наблюдении в амбулаторных условиях за больными плоской лейкоплакией заключается прежде всего в ликвидации экзогенных раздражителей, иначе даже после полного хирургического удаления очагов процесс рецидивирует.

Главное – исключить курение и жевание табака, употребление крепкого алкоголя, пряной, острой пищи. Обращается пристальное внимание на тщательную санацию полости рта, протезирование с заменой разнородных металлов однородными, устранение желудочно-кишечных расстройств.

В последние годы медикаментозное местное лечение лейкоплакии витамином А в больших дозах себя не оправдывает. Хирургическое лечение, в первую очередь веррукозной и эрозивной форм лейкоплакии, является

наилучшим методом, особенно когда размер очага позволяет удалить его в пределах здоровых тканей.

Больные лейкоплакией должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением врача, являться для контроля каждые 3–4 мес. Обследование пациента должно включать не только осмотр патологического очага, но и пальпацию. При малейшем подозрении на возможное озлокачествление целесообразно провести скрининг-тесты на выявление атипии в зоне поражения, а также произвести биопсию с последующим гистологическим исследованием. Только после этого следует решать вопрос о дальнейшем методе лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Машкелейсон А.Л. Заболевания слизистой оболочки полости рта и губ. М.: Медицина, 1984. [Mashkileison A.L. Diseases of the mucous membrane of the mouth and lips. Moscow: Meditsina, 1984 (in Russian).]
2. Машкелейсон А.Л. Клиника, диагностика, лечение и профилактика предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. [Mashkileison A.L. Clinic, diagnosis, treatment and prevention of pre-cancerous diseases of the oral mucosa. Moscow: GEOTAR-Media, 2015 (in Russian).]
3. Аксамит Л.А., Цветкова А.А. Заболевания слизистой оболочки полости рта. Связь с общей патологией. Диагностика. Лечение. М.: МЕДпресс-информ, 2020. [Aksamit L.A., Tsvetkova A.A. Diseases of the oral mucosa. Relationship with general pathology. Diagnostics. Treatment. Moscow: MEDpress-inform, 2020 (in Russian).]
4. Lodi G, Sardella A, Bez C, et al. Interventions for treating oral leukoplakia (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 4.
5. Абрамов В.М. Совершенствование лечения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта на основании клинического и ультраструктурного ее изучения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1984. [Abramov V.M. Sovershenstvovanie lecheniia leukoplakii slizistoi obolochki polosti rta na osnovanii klinicheskogo i ul'trastrukturnogo ee izucheniia. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow, 1984 (in Russian).]
6. Роберт П. Лангле, Крейг С. Миллер. Атлас заболеваний полости рта. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. [Robert P. Langle, Craig S. Miller. Atlas of diseases of the oral cavity. 3rd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2008 (in Russian).]
7. López-Sánchez C, Flores-Climente V. Plaques en Prairie Fauchée as Single Manifestation of Secondary Syphilis. *Sex Transm Dis* 2019; 46 (12): 819. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001081

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Глебова Лариса Ивановна – канд. мед. наук, доц. каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»
Larisa I. Glebova – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Задюонченко Екатерина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: z777kat@inbox.ru
Ekaterina V. Zadionchenko – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: z777kat@inbox.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 21.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.03.2022

Саркоидоз у детей: редко, но возможно. Клинический случай 5-летнего наблюдения ребенка с генерализованным саркоидозом

А.Ю. Симонова¹, И.Э. Степанян², Л.Р. Селимзянова³, О.В. Кустова¹, А.С. Полякова¹,
Р.И. Абайханов¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», Москва, Россия;

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

simonova_a@nczd.ru

Аннотация

Саркоидоз у детей – чрезвычайно редкое заболевание. В статье приведен случай клинического наблюдения ребенка с генерализованным саркоидозом в течение 5 лет. Заболевание дебютировало с узловой эритемы нижних конечностей, слабости. Через 7 мес появилось увеличение надключичных лимфатических узлов. При проведении компьютерной томографии органов грудной клетки выявлены увеличение внутригрудных лимфатических узлов (ВГЛУ), мелкоочаговая диссеминация в легких, очаговое поражение селезенки. Проводилась дифференциальная диагностика между туберкулезом, лимфогранулематозом и саркоидозом. Окончательный диагноз – саркоидоз генерализованный с поражением периферических лимфоузлов, ВГЛУ, легких, селезенки, активная фаза; узловая эритема голеней – был установлен на основании результатов клинико-лабораторного, инструментального обследования с характерными изменениями ВГЛУ и легких на компьютерной томографии органов грудной клетки и подтвержден в результате обнаружения при морфологическом исследовании биопсийного материала (надключичные лимфоузлы) гранулем, имеющих характерные для саркоидоза признаки. В течение 13 мес проводилась терапия метилпреднизолоном с постепенным снижением его дозы до полной отмены. Через 2 мес от начала лечения отмечены разрешение узловой эритемы голеней, положительная рентгенологическая динамика. Через 12 мес исчезло очаговое поражение селезенки. Через 3 года с момента начала кортикостероидной терапии диагностирована клинико-рентгенологическая ремиссия, которая сохраняется более 4 лет после отмены лечения.

Ключевые слова: саркоидоз, дети, диагностика, биопсия, глюкокортикостероиды.

Для цитирования: Симонова А.Ю., Степанян И.Э., Селимзянова Л.Р., Кустова О.В., Полякова А.С., Абайханов Р.И. Саркоидоз у детей: редко, но возможно. Клинический случай 5-летнего наблюдения ребенка с генерализованным саркоидозом. Клинический разбор в общей медицине. 2022. 2: 49–57. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00125

Sarcoidosis in children: rare but possible. A clinical case of 5 years observation of a child having generalized sarcoidosis

Alexandra Yu. Simonova¹, Igor E. Stepanyan², Liliia R. Selimzyanova³, Olga V. Kustova¹,
Anastasiia S. Polyakova¹, Rasul I. Abaykhanov¹

¹ National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia;

² Central Research Institute of Tuberculosis, Moscow, Russia;

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

simonova_a@nczd.ru

Abstract

Sarcoidosis in children is an extremely rare disease. The article presents a clinical case of 5 years observation of a child with generalized sarcoidosis from 11 to 16 years old. The disease debuted with erythema nodosum of the legs, weakness. After 7 months the supraclavicular lymph nodes increase was found. Computed tomography of the chest organs revealed increased intrathoracic lymph nodes, small focal dissemination in the lungs, focal lesions of the spleen. Differential diagnosis between tuberculosis, lymphogranulomatosis, sarcoidosis was carried out. The final diagnosis is generalized sarcoidosis, active phase, involving the peripheral, intrathoracic lymph nodes, lungs, spleen and erythema nodosum of the legs. The diagnosis was based on clinical, laboratory and instrumental examination (computer tomogram) results, which revealed characteristic changes of intrathoracic lymph nodes and lungs. The morphological study of biopsy material (from supraclavicular lymph nodes) confirmed the diagnosis by the detection of granulomas with distinctive signs of sarcoidosis. The therapy with gradual decrease of methylprednisolone dose until the complete discontinuation of the drug was carried out within 13 months. In 2 months after the treatment initiation erythema nodosum of the legs resolution and positive radiological dynamics were noted. In 12 months focal lesions of the spleen disappeared. 3 years after the start of corticosteroid therapy clinical and radiological remission was diagnosed, which persisted for more than 4 years after stopping treatment.

Key words: sarcoidosis, children, diagnosis, biopsy, corticosteroids.

For citation: Simonova A.Yu., Stepanyan I.E., Selimzyanova L.R., Kustova O.V., Polyakova A.S., Abaykhanov R.I. Sarcoidosis in children: rare but possible. A clinical case of 5 years observation of a child having generalized sarcoidosis. Clinical review for general practice. 2022; 2: 49–57. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00125

Саркоидоз – мультисистемное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся образованием эпителиоидно-клеточных неказеифицирующихся гранул с наиболее частым вовлечением в процесс внутригрудных (ВГЛУ) и периферических лимфатических узлов, легких, кожи, глаз, печени и селезенки. В литературе описано поражение всех органов и систем, кроме надпочечников. В 1999 г. Всемирной ассоциацией саркоидоза и других гранулематозных заболеваний (WAGOS), Американским торакальным обществом (ATS), Европейским респираторным обществом (ERS) принято первое международное соглашение по саркоидозу (ATS/ERS/WAGOS Statement on sarcoidosis, 1999), которое сохраняет актуальность и в настоящее время. Современные представления о саркоидозе также отражены в публикациях Российского респираторного общества [1–5] и Европейского респираторного общества [6–8].

Распространенность заболевания изучена недостаточно, и прежде всего это обусловлено трудностями в диагностике. Например, до недавнего времени больные саркоидозом, особенно с внутригрудными формами заболевания, наблюдались фтизиатрами и часть из них получала пробное противотуберкулезное лечение. В большинстве случаев саркоидоз наблюдается у людей молодого и среднего возраста. Относительная заболеваемость в России, по имеющимся публикациям, находится в пределах 2–7 на 100 тыс. взрослого населения. У детей встречается чрезвычайно редко – по европейским данным, заболеваемость составляет от 0,29 на 100 тыс. детей в возрасте до 4 лет до 1,02 на 100 тыс. подростков в возрасте 14–15 лет [9, 10].

Этиология, патогенез, патоморфология

Не существует четко этиологического фактора развития заболевания. На этот счет существует несколько гипотез, наиболее вероятной из которых является полиэтиологическая, включающая сочетание генетических, экологических и иммунологических причин.

Генетические исследования выявили наследственные факторы, влияющие на вероятность развития саркоидоза. Определены гены-кандидаты однонуклеотидного полиморфизма восприимчивости к саркоидозу. Так, однонуклеотидный полиморфизм в гене NOD2 связан с развитием саркоидоза в детском возрасте. Клиническим примером является синдром Блау (саркоидоз с ранним началом) – моногенное наследственное заболевание, которое возникает вследствие мутации в гене паттерн-распознающего рецептора NOD2/CARD15 с аутосомно-доминантным типом наследования. Встречаются как семейные, так и спорадические формы раннего саркоидоза [7, 8, 10, 11].

Основу иммунопатогенеза саркоидоза легких, видимо, составляет реакция гиперчувствительности замедленного типа с гранулематозным воспалением. На фоне генетической предрасположенности антигены воспринимаются и перерабатываются презентующими их макрофагами. Это, в свою очередь, активи-

рует недифференцированные гистиоциты в макрофаги фенотипа M2, расширение и поляризацию CD4⁺ лимфоцитов в сторону Th1, Th17 и Th17.1 с нарушением функции Т-регуляторных клеток (Treg) и развитием морфологического субстрата саркоидоза – эпителиоидно-клеточной гранулемы, которая по существу представляет собой скопление макрофагов и эпителиоидных клеток, как правило, с наличием гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса, лимфоцитов и гранулоцитов. Гранулема в процессе трансформации проходит несколько стадий развития, как правило, в биоптате можно видеть одновременно несколько гранул на разных стадиях. В процессе образования принимает участие широкий спектр медиаторов воспаления, включая цитокины, хемокины, кислородные радикалы, фактор некроза опухоли α и интерферон- γ [4, 8, 10].

Наличие гранул оказывает влияние на обмен витамина D, под действием макрофагов образуется активная его форма – витамин D₃, что зачастую сопровождается гиперкальциемией и гиперкальциурией, – а также ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Эпителиоидные клетки провоцируют рост уровня ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Процесс организации гранул начинается с периферии. Большинство из них полностью рассасывается, в некоторых случаях происходит фиброзирование или гиалинизация. В центре гранулемы могут возникать фокусы коагуляционного некроза, свидетельствуя о высокой степени активности макрофагов [3, 4, 8, 10].

Клинические проявления

Так как саркоидоз является полиорганной патологией, клиническими проявлениями могут быть самые разные изменения: кожные (узловатая эритема, ознобленная волчанка), увеличение периферических лимфатических узлов, слюнных желез, поражение печени и селезенки, нарушения зрения, сердечного ритма, неврологические жалобы и пр. Поэтому больные первично могут обратиться практически к любому специалисту. Еще большую трудность в диагностике заболевания создает частое наличие при обращении неспецифических жалоб: слабость, недомогание, утомляемость, субфебрилитет, потливость, снижение массы тела. В то же время при поражении органов дыхания появляются симптомы, характерные и для многих других состояний: сухой кашель, боль и дискомфорт в грудной клетке, одышка. А выраженность проявлений саркоидоза варьирует от случайной находки на рентгенограмме до хронической прогрессирующей полиорганной дисфункции. Поэтому саркоидоз, особенно у детей, крайне труден для диагностики и до сих пор остается «диагнозом исключения» [1–4, 8].

Более того, в разные возрастные периоды проявления заболевания существенно отличаются. У детей до 5 лет чаще встречается триада симптомов – артрит, увеит и высыпания на коже без внутригрудного поражения, что требует тщательного дифференцирования с ювениль-

ным артритом. Учитывая более широкую его распространенность, саркоидоз в такой ситуации часто диагностируется с опозданием. Ключом же для его диагностики могут быть такие клинические особенности, как наличие заднего увеита, отсутствие в суставном синдроме боли, ограничений движения и деструкции, а также разнообразие кожных проявлений, которые наблюдаются у 77% детей [9–11].

Синдром Блау, как разновидность саркоидоза, относится к редким (орфанным) заболеваниям и характеризуется дебютом в раннем возрасте (обычно на 1-м году жизни) с особенной для детей клинической картиной (увеит, гранулематозный артрит, кожные изменения) [11].

В возрасте старше 5 лет (как и у взрослых) преобладают изменения в легких и лимфатических узлах. У 24–40% детей могут наблюдаться кожные проявления, а в 6–8% случаев – потеря или отсутствие набора массы тела. Эти особенности являются ключевыми в диагностике саркоидоза двух возрастных групп [9, 10].

В педиатрической практике также описываются синдром Лефгрена (лихорадка, двусторонняя лимфаденопатия корней легких, узловатая эритема, полиартралгия), синдром Хеерфордта (лихорадка, паротит, увеит, парез лицевого нерва, поражение легких и ВГЛУ) [9, 10].

Индийскими специалистами было проанализировано 18 историй болезни детей (средний возраст 9 лет) с диагнозом «саркоидоз» за период 2006–2016 гг. Клиническими признаками на момент постановки диагноза были лихорадка (83%), увеит (50%), затрудненное дыхание (44%), гепатоспленомегалия, потеря массы тела, артрит и периферическая лимфаденопатия. Результаты инструментального обследования выявили вовлечение ВГЛУ (94%), увеличение абдоминальных лимфоузлов (50%) и легочные изменения (44%) [12].

Испанскими авторами описан случай саркоидоза горлани у ребенка 2 лет [13].

Американской ассоциацией челюстно-лицевой хирургии опубликован случай саркоидоза десны и подчелюстных лимфоузлов у 14-летней девочки. В дальнейшем было отмечено также вовлечение нервной системы [14].

Специалисты Саудовской Аравии описали случай желудочно-кишечного саркоидоза у девочки 8 лет и мальчика 9 лет. При эндоскопии у обоих пациентов выявлены эрозивно-узловатые изменения слизистой оболочки желудка, а при проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) – диссеминированные очаги в легких [15].

Диагностика имеет целью не только верификацию диагноза, но и определение активности процесса.

Важную роль в выявлении саркоидоза, мониторинге течения легочных проявлений и ответа на терапию играют методы лучевой визуализации – рентгенография и КТ ОГК. Основу рентгенологического симптомокомплекса при саркоидозе органов дыхания составляют внутригрудная лимфаденопатия (как правило, двусто-

ронная), перилимфатическая диссеминация, а также интерстициальные изменения. Внутригрудная лимфаденопатия может наблюдаться как изолированно, так и в сочетании с диссеминацией в легких. Характерным для саркоидоза является несоответствие значимой выраженности рентгенологической картины и минимальных клинических проявлений или даже полного отсутствия жалоб.

При подозрении на внелегочные поражения также проводят магнитно-резонансную томографию (нервной системы, костей и костного мозга, сердца, органов брюшной полости), радионуклидные методы, позитронно-эмиссионную томографию, ультразвуковые исследования (УЗИ) печени, селезенки, околоушных слюнных желез, лимфатических узлов, эхокардиографию (ЭхоКГ), электрокардиографию (ЭКГ) и др.

Лабораторные исследования, как правило, выявляют лимфопению, повышение СОЭ, С-реактивного белка (СРБ), активности АПФ и уровня ионизированного кальция в крови, повышение кальция в моче, лимфоцитоз в бронхоальвеолярном лаваже.

При исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) у части пациентов определяются нарушения проходимости бронхов, реже – рестриктивные и комбинированные изменения. Наиболее значимым показателем ФВД при саркоидозе является определение диффузионной способности легких, снижение которой может наблюдаться при нормальных показателях спирометрии. Исследование газов крови при наличии нарушений ФВД может выявить гипоксемию.

Морфологическое исследование биоптата из пораженного органа (легкие, лимфатические узлы, измененные участки кожи, селезенка, печень и др.) с целью обнаружения неказеифицированных эпителиоидноклеточных гранул имеет решающее значение для верификации диагноза «саркоидоз» как у взрослых, так и у детей.

Дифференциальный диагноз необходимо проводить прежде всего с туберкулезом ВГЛУ, диссеминированным туберкулезом, а также опухолевыми заболеваниями, поражением легких при системных заболеваниях соединительной ткани, другими гранулематозными заболеваниями.

Течение и прогноз саркоидоза трудно предсказуемы. В 50% случаев за первые полгода происходит спонтанный регресс поражений. Возможно также хроническое течение заболевания с длительным сохранением его активности, которое проявляется повторными рецидивами при преждевременной отмене лечения.

Поэтому с учетом особенностей течения после постановки диагноза требуется тщательное наблюдение пациента [1–3, 5, 8, 10, 16, 17]. По европейским данным, у 65% детей в течение года после постановки диагноза наступает полное выздоровление, у 78% – при последующем наблюдении. При дебюте заболевания до 5 лет возможны резидуальные явления увеита и полиартрита. Но прогностические факторы у детей еще не установлены [10, 18].

Лечение

Дискуссия о времени начала лечения и выборе препарата продолжается. При установленном диагнозе «саркоидоз», отсутствии угрожающего жизни состояния, снижения функций органов и систем, очевидных данных о быстром прогрессировании заболевания терапия, как правило, не назначается, а пациент активно наблюдается. У детей выжидательная тактика используется реже [10, 18]. Абсолютными показаниями для старта терапии являются поражение сердца в связи с риском возникновения угрожаемых для жизни нарушений ритма, поражение глаз, грозящее потерей зрения, поражение центральной нервной системы, эндокринных желез, выраженные косметические дефекты кожи и высокая гиперкальциурия [1–3, 5, 6]. Лечение саркоидоза у детей и подростков проводится на основании общих принципов терапии с учетом возрастных ограничений и особенностей дозирования лекарственных средств.

Препаратами выбора при саркоидозе в любом возрасте являются оральные глюкокортикостероиды (ГКС) в дозе 0,3–0,5 мг/кг в сутки по преднизолону до полного разрешения или существенного улучшения органических поражений с последующим постепенным снижением дозы до полной отмены. По данным европейских авторов, в ряде случаев в детской практике назначались более высокие дозы ГКС (1–2 мг/кг в сутки). Продолжительность лечения саркоидоза не менее 6–12 мес, при хроническом течении заболевания она может увеличиваться до нескольких лет.

В качестве альтернативных препаратов применяют иммуносупрессоры (циклофосфамид, азатиоприн, метотрексат), реже – генно-инженерные биологические препараты – ингибиторы фактора некроза опухоли (инфликсимаб, амалимумаб) и ингибиторы интерлейкина-1 (канакинумаб). Альтернативная терапия показана при неэффективности ГКС, при наличии противопоказаний к их назначению (язвенная болезнь, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ожирение и остеопороз), при непереносимости ГКС, тяжелом течении заболевания [1–3, 5, 6, 10, 18].

Детям с первоначальной потерей массы тела часто требуются нутритивная поддержка, которую необходимо адаптировать к режиму приема указанных препаратов, наблюдение диетолога [10].

Эфферентные методы терапии (плазмаферез, экстракорпоральная фармакологическая модификация лимфоцитов крови) применяются у взрослых пациентов [1, 2, 3, 5].

Прогноз саркоидоза как у взрослых, так и у детей в большинстве случаев благоприятный, но даже несмотря на начальное активное лечение течение заболевания может сопровождаться рецидивами [1–3, 5, 6, 10].

Важной целью будущих научных изысканий является поиск надежных предикторов для установления прогноза и назначения лечения на индивидуальном уровне, что особенно актуально в педиатрии [7, 8, 18].

Клинический случай

Данила К. наблюдался пульмонологом в Консультативно-диагностическом центре ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с 11 до 16 лет (август 2014 г. – октябрь 2019 г.) с диагнозом «саркоидоз генерализованный».

Из анамнеза известно, что ребенок от 1-й нормально протекавшей беременности, 1-х срочных родов. Масса тела при рождении 3900 г, рост 53 см. Оценка по шкале APGAR 8/9 баллов. Период новорожденности без осложнений. Психомоторное развитие по возрасту. Аллергоанамнез не отягощен. Привит по возрасту. Сведений о динамике реакции Манту нет. Наследственность по бронхолегочным заболеваниям не отягощена. В анамнезе редкие острые респираторные инфекции.

С декабря 2013 г. появились жалобы на слабость, элементы узловой эритемы на нижних конечностях.

В феврале 2014 г. проводилось стационарное обследование в Детской областной клинической больнице г. Тверь. Заключение: узловая эритема на фоне стрептококковой инфекции. Получал Бициллин-5 1 раз в месяц с февраля по июль 2014 г.

В июле 2014 г. повторная госпитализация в ДОКБ г. Тверь. Впервые выявлено увеличение надключичных лимфатических узлов, на нижних конечностях сохранялись узловые образования диаметром до 10 мм. Клинический анализ крови без патологии, СРБ в норме (3,7 мг/л). УЗИ периферических лимфоузлов –

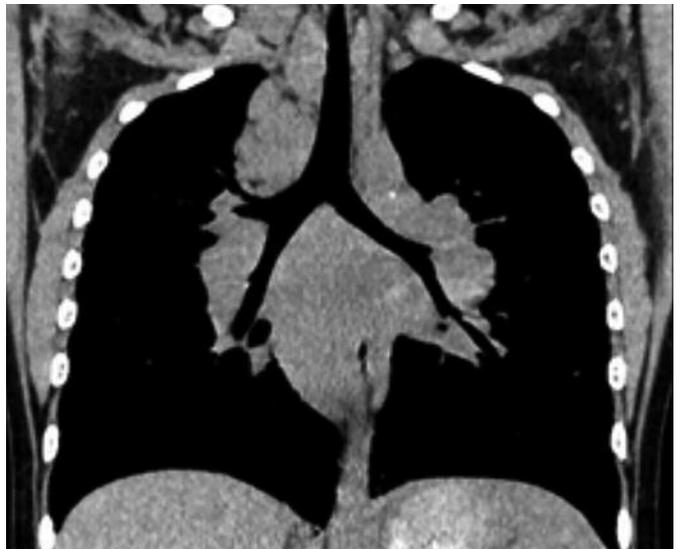
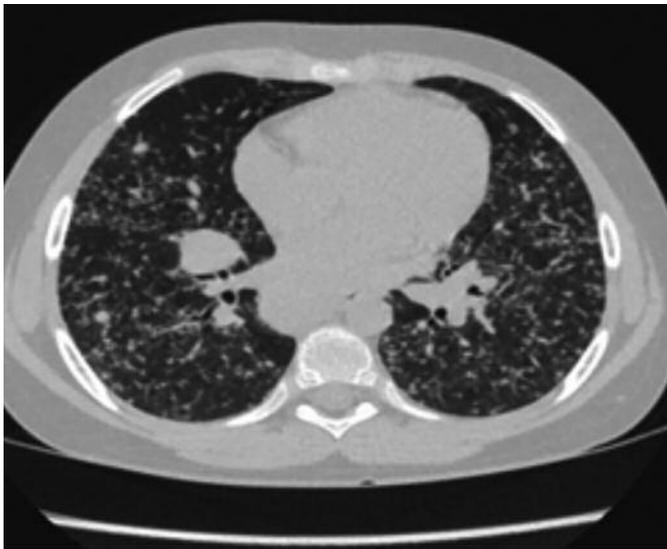
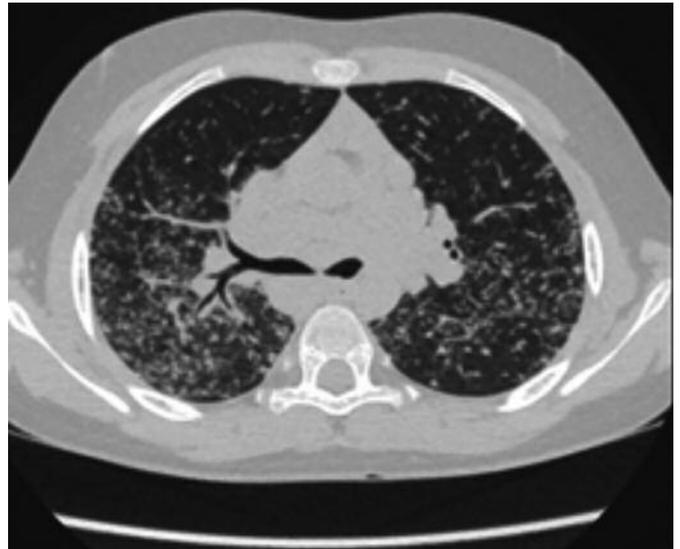
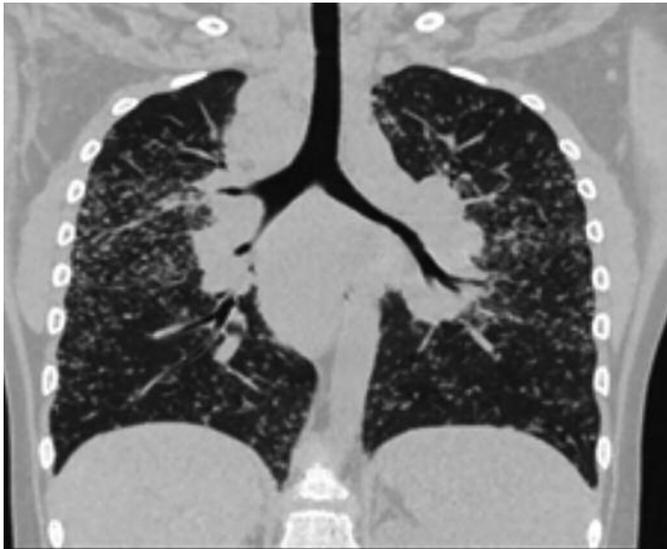
Рис. 1. Рентгенография ОГК от 09.07.2014. На обзорной рентгенограмме органов грудной полости отмечаются резко выраженное усиление и деформация легочного рисунка за счет диффузного уплотнения и инфильтрации интерстициальных структур, рассеянных мелких очаговоподобных теней, диффузной реакции плевры. Отмечается значительное двустороннее увеличение ВГЛУ, преимущественно бронхопульмональных групп.

Fig. 1. Chest X-ray, July 09, 2014. Plain chest radiography shows the dramatically increased and distorted lung markings due to diffuse swelling and interstitial infiltration, diffuse small focal shadows, diffuse pleural thickening. There is a prominent bilateral enlargement of the intrathoracic lymph nodes, mostly the bronchopulmonary lymph nodes.



Рис. 2. КТ ОГК от 17.07.2014. На серии аксиальных томограмм и во фронтальных реконструкциях в легочном и мягкотканном окне в обоих легких определяется двусторонняя симметричная мелкоочаговая перилимфатическая диссеминация. Неравномерное (четкообразное) утолщение перибронховаскулярного интерстиция и междольковых перегородок. Утолщение междолевой плевры. Корни легких резко деформированы за счет увеличения бронхопульмональных лимфоузлов, также визуализируются множественные увеличенные узлы других групп средостения с тенденцией к формированию конгломератных образований. Лимфатические узлы однородной структуры с четкими и ровными контурами. Отсутствуют изменения перинодулярной клетчатки средостения.

Fig. 2. Chest CT, July 17, 2014. In a series of axial slices and frontal CT reconstruction images showing the lung window and the soft tissue window in both lungs, bilateral symmetrical small focal perilymphatic dissemination is seen. Irregular (beaded) thickening of the peribronchovascular interstitium and interlobular septa. Interlobar pleural thickening. Sharp hilar distortion due to enlarged bronchopulmonary lymph nodes, multiple enlarged nodes of the other mediastinal nodal groups are observed together with the trend towards formation of conglomerates. Lymph nodes with homogeneous pattern, sharp and even contour. No abnormality in the perinodular tissue of mediastinum.



в надключичной области справа визуализировались увеличенные до 15 мм лимфоузлы неоднородной структуры.

УЗИ органов брюшной полости – структура селезенки неоднородна за счет множественных участков пониженной эхогенности неправильной формы.

Рентгенография ОГК от 09.07.2014 (рис. 1) – увеличение ВГЛУ, очаговая диссеминация в легких.

На КТ ОГК 17.07.2014 (рис. 2) в обоих легких выявлены многочисленные очаги перилимфатической диссеминации размером 1–2 мм, склонные к слиянию. Выраженное увеличение всех групп лимфоузлов средо-

стения со слиянием в конгломераты, накапливающие контраст. Конгломерат лимфоузлов однородной структуры справа в надключичной области. Размеры ВГЛУ: парааортальные 14×20 мм, паратрахеальные справа – конгломерат размерами 33×36 мм, бифуркационные справа 18×28 мм, слева 13×22 мм, околопищеводные справа 23×28 мм. В селезенке множественные очаги пониженной плотности. Заключение: картина лимфопролиферативного заболевания, легочной диссеминации и очагового поражения селезенки.

Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ – папула 10 мм, реакция на пробу с Диаскинтестом – отрицательная.

Консультирован фтизиатром 18.07.2014. Заключение: несоответствие тяжести состояния выраженности изменений на КТ ОГК, умеренно выраженная реакция на пробу Манту и отрицательная – на пробу с Диаскин-тестом, отсутствие туберкулезного контакта позволяют думать о нетуберкулезной этиологии заболевания. Для точной верификации диагноза рекомендовано проведение биопсии надключичных лимфоузлов для гистологического исследования.

Госпитализирован в хирургическое отделение 21.07.2014. Морфологическое исследование биоптата надключичных лимфоузлов от 29.07.2014: ткань лимфоузлов замещена однородными гранулемами из эпителиоидных, лимфоидных клеток, гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса. Заключение: саркоидоз лимфатических узлов.

Консультирован 04.08.2014 в Университетской клинической больнице фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Диагноз: саркоидоз ВГЛУ и легких. Рекомендована глюкокортикостероидная терапия.

При первом обращении к пульмонологу в КДЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» 06.08.2014 состояние ребенка удовлетворительное. Респираторных жалоб не отмечалось. Сохранялись проявления узловой эритемы на голенях (рис. 3). В легких дыхание проводилось во все отделы, хрипы не выслушивались. Результаты обследования: клинический анализ крови без патологии; СРБ – 2,3 мг/л, уровень ионизированного кальция крови в норме (2,20 ммоль/л), гиперкальциурия до 10,10 ммоль/л в сутки (при норме до 6,2), ФВД: форсированная жизненная емкость легких – норма (84,5%), объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – норма (87,8%), мгновенная объемная скорость после выдоха 25% форсированной жизненной емкости легких (МОС₂₅) – 109,6%, МОС₅₀ – 85,7%, МОС₇₅ – 58,8% – умеренные нарушения проходимости на уровне периферических бронхов, проба с вентолином отрицательная – прибавка объема форсированного выдоха за 1-ю секунду 30 мл (1%).

С 18.08.2014. начата терапия метилпреднизолоном из расчета 0,5 мг/кг в сутки (при массе тела 44 кг – 22 мг/сут) с удовлетворительной переносимостью.

Консультирован 04.09.2014 фтизиатром ФГБНУ ЦНИИТ. Заключение: саркоидоз генерализованный с поражением периферических лимфоузлов, ВГЛУ, легких, селезенки, активная фаза; узловая эритема голеней. Рекомендовано продолжить лечение метилпреднизолоном, снижать дозу по 2 мг каждые 10 дней до 16 мг/сут; затем – по 2 мг через день каждые 2 нед до перехода на прием 16 мг через день; затем – по 2 мг в месяц до перехода на прием 10 мг через день.

В октябре – ноябре 2014 г. проведено обследование в КДЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей».

Состояние ребенка удовлетворительное. Жалоб не предъявлял. Узловая эритема на голенях исчезла. В легких хрипы не выслушивались. Клинический анализ крови, СРБ (1,6 мг/л) – без патологии, выражен-

Рис. 3. Изменения на коже голени по типу узловой эритемы.
Fig. 3. Skin changes on the lower leg similar to erythema nodosum.



Рис. 4. Рентгенография ОГК от 27.10.2014 (в динамике на фоне лечения). На обзорной рентгенограмме органов грудной полости имеется отчетливая положительная динамика. Практически полностью восстановилась воздушность легочной ткани. Сохраняется умеренно выраженное усиление сосудисто-интерстициального рисунка, преимущественно в прикорневых зонах. Корни легких расширены за счет увеличения бронхопульмональных лимфатических узлов.

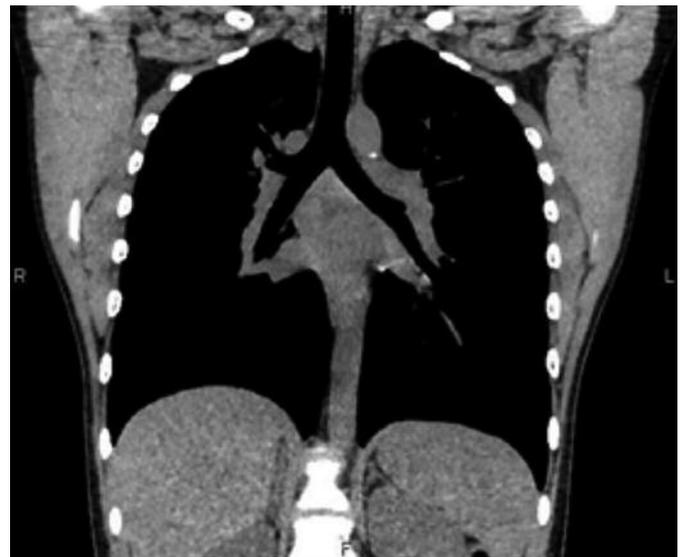
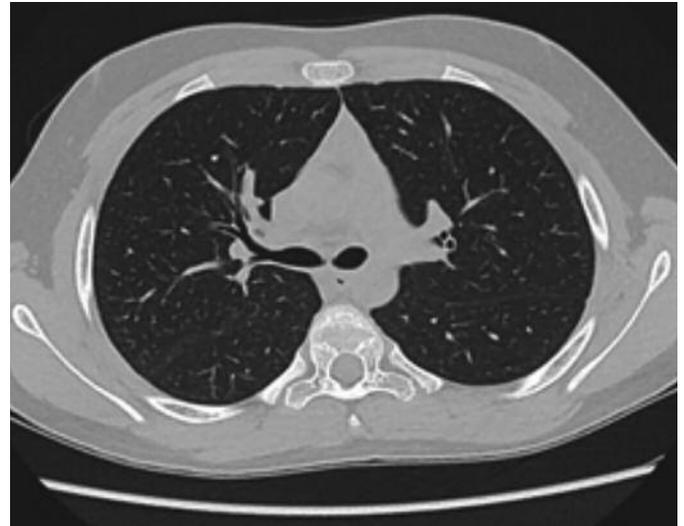
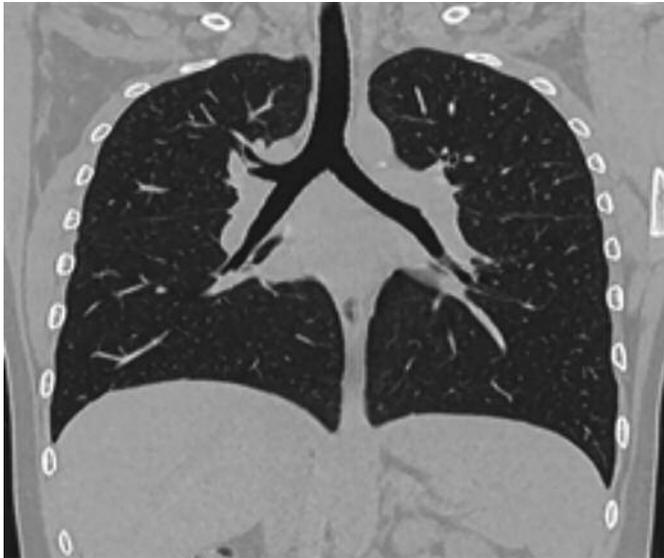
Fig. 4. Chest X-ray, October 27, 2014 (dynamic changes following treatment). Plain chest radiography shows a clear positive trend. The airiness of lung tissue has almost completely recovered. The moderately enhanced vascular interstitial pattern persists, mostly in the hilar region. Hilar enlargement due to enlarged bronchopulmonary lymph nodes.



ность кальциурии уменьшилась до 7,3 ммоль/сут (при норме до 6,2). Имело место небольшое повышение уровня иммуноглобулина (Ig) G (18 г/л при норме до 17) и IgM (2,65 г/л при норме до 1,88). ФВД – норма. Рентгенография ОГК от 27.10.2014 (рис. 4) – легочный рисунок деформирован по сетчатому типу, усилен за счет сосудисто-интерстициального компонента, увеличение ВГЛУ, имеется отчетливая положительная динамика. УЗИ органов брюшной полости – очаговое поражение селезенки. Консультирован офтальмологом – ангиопатия

Рис. 5. КТ ОГК от 21.01.2017 в динамике на фоне лечения. Выраженная положительная динамика за счет исчезновения очагов перилимфатической диссеминации. Уменьшилась выраженность интерстициального компонента легочного паттерна. Сохраняются множественность и небольшое увеличение лимфоузлов бифуркационной группы.

Fig. 5. Chest CT, January 21, 2017, dynamic changes following treatment. A clear improvement due to vanishing foci of perilymphatic dissemination. Reduced intensity of the interstitial component of lung pattern. There are still multiple slightly enlarged bifurcation lymph nodes.



сетчатки, помутнение задней капсулы хрусталика обоих глаз. ЭКГ, ЭхоКГ – без значимых изменений. Заключение кардиолога: функциональные изменения сердечно-сосудистой системы.

Контрольный осмотр в КДЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в марте 2015 г. Доза метилпреднизолонa 12 мг через день, продолжена постепенная отмена по 2 мг в месяц. Появились жалобы на тошноту. Заключение гастроэнтеролога: хронический гастродуоденит, обострение. Назначено лечение. Клинический анализ крови, уровень ионизированного кальция в крови (2,30 ммоль/л), суточный кальций в моче (3,48 ммоль/сут) – без патологии. УЗИ органов брюшной полости – сохранялось очаговое поражение селезенки. КТ ОГК от 16.03.2015 – значительное уменьшение обшир-

ных зон мелкоочаговой перилимфатической диссеминации в обоих легких. Размеры ВГЛУ существенно сократились: парааортальные с 14×20 до 5×12 мм, паратрахеальные справа с 33×36 до 10×14 мм, бифуркационные с 18×28 мм справа и 13×22 мм слева до 8 мм с обеих сторон, околопищеводные справа с 23×28 до 10×12 мм. Сохранялась выраженность интерстициального паттерна по ходу плевральных листков (преимущественно на уровне верхних долей легких). Заключение: картина саркоидоза с поражением ВГЛУ и легких. По сравнению с исследованием от 17.07.2014 значительная положительная динамика.

В мае 2015 г. консультирован фтизиатром ФГБНУ ЦНИИТ. Заключение: саркоидоз генерализованный с поражением периферических лимфоузлов, ВГЛУ,

легких, селезенки, фаза регресса. Продолжено постепенное снижение дозы метилпреднизолона с 10 мг через день по 2 мг/мес.

Контрольное обследование в КДЦ ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» в августе 2015 г. Доза метилпреднизолона составляет 2 мг через день. Жалоб нет. Клинический анализ крови, СРБ (0,4 мг/мл), суточный кальций в моче (3,10 ммоль/сут), уровень ионизированного кальция в крови (2,44 ммоль/л), АПФ (45,1 Ед), IgG (9,9 г/л) и IgM (1,1 г/л) – в норме, ФВД – без отклонений. При УЗИ органов брюшной полости выявлена однородная структура селезенки (полностью исчезли множественные очаговые образования).

Прием метилпреднизолона 07.09.2015 полностью отменен после 13 мес приема и удовлетворительной переносимости.

На фоне отмены кортикостероидной терапии в течение 4 лет (2015–2019 гг.) проводилось ежегодное контрольное клинико-лабораторное и инструментальное обследование.

За указанный период состояние пациента оставалось удовлетворительным, жалоб не предъявлял. Динамическое лабораторно-инструментальное обследование (клинический анализ крови, СРБ, уровень АПФ, суточное содержание кальция в моче, ФВД, УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфоузлов, ЭКГ, ЭхоКГ) отклонений не выявляло. В январе 2017 г. офтальмологом впервые описан мультифокальный хориоидит в стадии ремиссии. При осмотрах кардиолога в динамике патология со стороны сердца не диагностировалась.

КТ ОГК выполнялось ежегодно – март 2016 г., январь 2017 г. (рис. 5), январь 2018 г., октябрь 2019 г.; в динамике отмечены уменьшение размеров ВГЛУ, полное разрешение очагов перилимфатической диссеминации и значительное уменьшение выраженности интерстициальных изменений в легких.

Консультирован фтизиатром ФГБНУ ЦНИИТ 25.07.2017, констатирована ремиссия заболевания.

Литература / References

- Шмелев Е.И. Саркоидоз. Атмосфера: пульмонология и аллергология. 2004; 2 (13): 3–10. [Shmelev E.I. Sarkoidoz. Atmosfera: pul'monologija i allergologija. 2004; 2 (13): 3–10 (in Russian).]
- Саркоидоз: от гипотезы к практике. Под. ред. А.А. Визеля. Казань: ФЭН; Академия наук РТ, 2004. [Sarcoidosis: from hypothesis to practice. Ed. A.A. Wiesel. Kazan: FEN; Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, 2004 (in Russian).]
- Степанян И.Э. Саркоидоз в практике врача-терапевта. Доктор-Ру. Терапия. Клиническая медицина сна. 2014; 2: 17–22. [Stepanian I.E. Sarkoidoz v praktike vracha-terapevta. Doktor-Ru. Terapija. Kliničeskaja meditsina sna. 2014; 2: 17–22 (in Russian).]
- Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (Часть I. Классификация, этиопатогенез, клиника). Вестник современной клинической медицины. 2014; 7 (4): 62–70. [Chuchalin A.G., Vizel' A.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnostika i lečenie sarkoidoza: rezjume federal'nykh soglasitel'nykh kliničeskikh rekomendatsij (Chast' I. Klassifikatsija, etiopatogenez, klinika). Vestnik sovremennoj kliničeskoj meditsiny. 2014; 7 (4): 62–70 (in Russian).]
- Чучалин А.Г., Визель А.А., Илькович М.М. и др. Диагностика и лечение саркоидоза: резюме федеральных согласительных клинических рекомендаций (Часть II. Диагностика, лечение, прогноз). Вестник современной клинической медицины. 2014; 7 (5): 73–81. [Chuchalin A.G., Vizel' A.A., Il'kovich M.M. et al. Diagnostika i lečenie sarkoidoza: rezjume federal'nykh soglasitel'nykh kliničeskikh rekomendatsij (Chast' II. Diagnostika, lečenie, prognoz). Vestnik sovremennoj kliničeskoj meditsiny. 2014; 7 (5): 73–81 (in Russian).]
- Baughman RP, Valeyre D, Korsten P et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. Eur Respir J 2021; p. 58.
- Landi C, Carleo A, Cillis G, Rottoli P. Sarcoidosis: proteomics and new perspectives for improving personalized medicine. Expert Rev Proteomics 2018; 15 (10): 829–35.
- Melani AS, Simona A, Armati M et al. A Comprehensive Review of Sarcoidosis Diagnosis and Monitoring for the Pulmonologist. Pulm Ther 2021; 7 (2): 309–24.
- Визель А.А., Гурылева М.Э. Саркоидоз у детей. Педиатрия. 2004; 2: 62–70. [Vizel' A.A., Guryleva M.E. Sarkoidoz u detei. Pediatrija. 2004; 2: 62–70 (in Russian).]
- Nathan M, Sileo M, Calender M et al., for the French Sarcoidosis Group (GSF), the Silicosis Group, Paediatric sarcoidosis. Paediatric sarcoidosis. Paediatr Respir Rev 2018.

Таким образом, ребенку 11 лет на основании клинических данных (узловатая эритема голеней, увеличение надключичных лимфоузлов), инструментального обследования (увеличение ВГЛУ, мелкоочаговая диссеминация в легких, очаговое поражение селезенки), гиперкальциурии и морфологического исследования биоптата надключичных лимфатических узлов (выявление гранулем из эпителиоидных, лимфоидных клеток, гигантских многоядерных клеток Пирогова–Лангханса) установлен диагноз: саркоидоз генерализованный с поражением периферических лимфоузлов, ВГЛУ, легких, селезенки, активная фаза; узловатая эритема голеней. В течение 13 мес проводилась кортикостероидная терапия: метилпреднизолон из расчета 0,5 мг/кг в сутки (18 дней) с дальнейшим постепенным снижением дозы. В динамике на фоне лечения отмечены разрешение узловатой эритемы и нормализация показателей спирометрии через 2 мес и суточной экскреции кальция с мочой через 7 мес, исчезновение очагового поражения селезенки через 12 мес. Также зарегистрирована постепенная положительная динамика по данным рентгенографии и КТ ОГК. Через 3 года с момента начала кортикостероидной терапии диагностирована клинико-рентгенологическая ремиссия заболевания, которая сохраняется и после прекращения лечения.

В настоящее время пациенту 18 лет, учится в университете, занимается спортом. Состояние стабильное. Жалоб не предъявляет. Острыми респираторными инфекциями болеет редко без осложнений. Сохранение ремиссии без лечения на протяжении более 4 лет позволяет считать генерализованный саркоидоз излеченным, а его рецидив – маловероятным. Дальнейшее регулярное наблюдение не требуется.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

11. Федоров Е.С., Каменец Е.А., Раденска-Лоповок С.Г. и др. Синдром Блау или саркоидоз с ранним началом. Педиатрия. 2016; 95 (3): 86–94.
[Fedorov E.S., Kamenets E.A., Radenska-Lopovok S.G. et al. Sindrom Blau ili sarkoidoz s rannim nachalom. *Pediatriia*. 2016; 95 (3): 86–94 (in Russian).]
12. Gunathilaka PK, Mukherjee A, Jat KR et al. Clinical Profile and Outcome of Pediatric Sarcoidosis. *Indian Pediatr* 2019; 56 (1): 37–40.
13. Vega-Cornejo G, Ayala-Buenrostro P. Laryngeal Sarcoidosis in a Child: Case Report. *Reumatol Clin (Engl Ed)* 2019; 15 (6): 102–4.
14. Dammling C, Waite P, Beukelman T. Primary Oral Presentation of Sarcoidosis in a Pediatric Patient. *J Oral Maxillofac Surg* 2019; 77 (6): 1180–6.
15. Alawdah L, Nahari A, Alshahrani D et al. Pediatric gastrointestinal sarcoidosis: Successful treatment with infliximab. *Saudi J Gastroenterol* 2016; 22 (5): 391–5.
16. Crouser ED, Maier LA, Wilson KC et al. Diagnosis and Detection of Sarcoidosis. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201 (8): 26–51.
17. Llanos O, Hamzeh N. Sarcoidosis. *Med Clin North Am* 2019; 103 (3): 527–34.
18. Sergi CM. Pediatric sarcoidosis with diagnostic and therapeutical insights. *Curr Opin Pulm Med* 2021; 27 (5): 472–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Симонова Александра Юрьевна – канд. мед. наук, врач-пульмонолог, консультативное отд-ние Консультативно-диагностического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей». E-mail: simonova_a@nczd.ru
Alexandra Yu. Simonova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Children's Health. E-mail: simonova_a@nczd.ru

Степанян Игорь Эмильевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр., врач-пульмонолог, советник директора ФГБНУ ЦНИИТ, засл. врач РФ
Igor E. Stepanyan – D. Sci. (Med.), Prof., Central Research Institute of Tuberculosis

Селимзянова Лилия Робертовна – канд. мед. наук, врач-пульмонолог, доц. каф. педиатрии и детской ревматологии, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет)
Liliia R. Selimzyanova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Кустова Ольга Владимировна – врач-рентгенолог, отд-ние рентгеновской компьютерной томографии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Olga V. Kustova – radiologist, National Medical Research Center of Children's Health

Полякова Анастасия Сергеевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. научно-методического отд-ния планирования и развития, зав. консультативным отд-нием Консультативно-диагностического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Anastasiia S. Polyakova – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Children's Health

Абайханов Расул Иосифович – канд. мед. наук, рук. Консультативно-диагностического центра ФГАУ «НМИЦ здоровья детей»
Rasul I. Abaykhanov – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center of Children's Health

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 31.03.2022

Нервная анорексия у молодой пациентки с летальным исходом. Клинический случай

И.А. Вейцман, Д.С. Свиридова

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, Россия
inna_veits@mail.ru

Аннотация

Нервная анорексия (НА) – психическое расстройство, относящееся к группе расстройств приема пищи, характеризующееся неприятием пациентом своего телесного образа и проявляющееся преднамеренным снижением массы тела, вызываемым и/или поддерживаемым самим пациентом с помощью ограничений в приеме пищи, создания препятствий для ее усвоения или стимулирования метаболизма. Около 1/3 больных НА не отвечают на лечение, включая стационарное. Смертность при НА достигает 20%. Общая смертность (по любым причинам) больных НА в 5,2 раза выше аналогичного показателя среди женщин в возрасте 15–34 лет в общей популяции. Наиболее частые причины смерти – инфекции, отек легких, нарушения электролитного баланса, сердечная и дыхательная недостаточность, в том числе при синдроме восстановления питания, аспирация пищевых масс при кормлении через зонд, печеночная недостаточность. Представленный клинический случай демонстрирует исход заболевания молодой пациентки с полиорганной недостаточностью, кровотечением из острых язв желудка.

Ключевые слова: нервная анорексия, молодая пациентка, полиорганная недостаточность.

Для цитирования: Вейцман И.А., Свиридова Д.С. Нервная анорексия у молодой пациентки с летальным исходом. Клинический случай. Клинический разбор в общей медицине. 2022. 2: 58–61. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00126

Anorexia nervosa in a young patient with a fatal outcome. Clinical case

Inna A. Veitsman, Darina S. Sviridova

Altai State Medical University, Barnaul, Russia
inna_veits@mail.ru

Abstract

Anorexia nervosa (NA) is a mental disorder belonging to a group of eating disorders characterized by the patient's rejection of his bodily image and manifested by deliberate weight loss caused and/or maintained by the patient himself with the help of restrictions in eating, creating obstacles to its assimilation or stimulating metabolism. About a third of patients do not respond to treatment, including inpatient. Mortality in NA reaches 20%. The total mortality (for any reason) of patients is 5.2 times higher than the same indicator among women aged 15–34 years in the general population. The most common causes of death are infections, pulmonary edema, electrolyte imbalance, cardiac and respiratory failure, including with nutrition restoration syndrome, aspiration of food masses when feeding through a probe, liver failure. The presented clinical case demonstrates the outcome of the disease of a young patient with multiple organ failure, recurrent bleeding from acute stomach ulcers

Key words: anorexia nervosa, young patient, multiple organ failure.

For citation: Veitsman I.A., Sviridova D.S. Anorexia nervosa in a young patient with a fatal outcome. Clinical case. Clinical review for general practice. 2022; 2: 58–61. DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00126

Заблеваемость нервной анорексией (НА) составляет около 8 случаев на 100 тыс. населения в год. Распространенность НА в популяции в среднем составляет 0,3–0,5% (до 1,2% среди женщин и 0,2% – среди мужчин). Более 90% больных НА – женского пола.

В анамнезе часто хронический психический стресс, в основном в семье. Дисгармоничная семья, нарушенные детско-родительские отношения, типично эмоциональное насилие в детстве: холодная, отстраненная, гиперконтролирующая мать, предъявляющая к ребенку повышенные требования, и мягкий, не имеющий «права голоса» в семье отец либо, наоборот, авторитарный и грубый отец и «самоустранившаяся» мать. Характерны критические замечания в отношении внешнего вида пациента со стороны родителей или сверстников. Нередко развитию НА предшествуют соблюдение

разнообразных «диет», в том числе малообоснованных и «вычурных», ограничения состава или объема пищи.

Сопутствующие психические расстройства и соматические заболевания. У больных НА чаще, чем в популяции, встречаются следующие психические расстройства: депрессия (63–92%), обсессивно-компульсивное расстройство (14–79%), биполярное аффективное расстройство (50–81%), генерализованное тревожное расстройство (24–49%), панические атаки (13–43%).

НА может протекать как самостоятельное (первичное заболевание) и как синдром при шизофрении и расстройствах шизофренического круга.

Типы НА:

- рестриктивный – только с ограничением приема пищи или с небольшими элементами элиминирующего поведения)

- булимический – с эпизодами неконтролируемого переедания и выраженным элиминирующим поведением.

Эти два варианта НА могут сменять друг друга (т.е. являться фазами заболевания) или персистировать в виде одной из форм.

Также по классификации НА подразделяют на типичную и атипичную. Термин «атипичная НА» должен использоваться в следующих случаях:

1) один или более ключевых признаков НА (F50.0), таких как аменорея или значительная потеря массы тела, отсутствуют, но в остальном клиническая картина достаточно типична;

2) отмечаются все ключевые симптомы, но в легкой форме.

Точная этиология НА не установлена. В развитии НА играет роль взаимодействие социокультуральных и биологических факторов, неспецифических психологических механизмов и уязвимости личности. Ряд из них может быть генетически детерминирован. Наследуемость НА составляет 56–84%, однако ее закономерности не изучены. Возможные гены-кандидаты относятся к регуляции аппетита (например, ген агути-белка), энергетического обмена, нейротрансмиссии (ген мозгового нейротрофического фактора и ген низкопроводного кальций-активируемого калиевого канала), системы вознаграждения и удовольствия (ген катехол-О-метилтрансферазы и опиатного рецептора δ CNR1), нейроэндокринной регуляции и системы воспаления. Существует гипотеза, что возможными пусковыми факторами, реализующими дефицит ряда нейромедиаторов, в частности дофамина, мускариновых, меланиновых, кортикотропин-релизинговых и эндоканнабиноидных рецепторов, являются пубертатные гормональные изменения, а также социальный стресс.

Психическое расстройство ведет к стойкому и длительному ограничению приема пищи с развитием недостаточности питания разной степени тяжести и типичных для голодания вторичных метаболических изменений и нарушения функций организма, в первую очередь эндокринных органов – гипофиза, щитовидной железы, надпочечников, половых желез, а также костной ткани. Однако в настоящее время не до конца ясно, обусловлены ли характерные эндокринные нарушения всецело только недостаточностью питания и прямым влиянием поведения, приведшего к ней (например, ограничениями приема пищи, чрезмерными физическими упражнениями, вызыванием рвоты и приемом слабительных средств или диуретиков и связанными с этим нарушениями электролитного баланса), или же в развитии эндокринных нарушений участвуют и другие неустановленные факторы, в частности нарушение функции гипоталамуса под непосредственным влиянием вышележащих отделов центральной нервной системы.

НА в своем течении проходит несколько стадий:

- Начальная (дисморфоманическая). У пациентов наблюдаются некоторые ограничения в еде, подавленность, тревожность. Человек начинает искать подхо-

дядущую диету, длительное время разглядывает свое отражение в зеркале.

- Аноректическая. Пациент применяет жесткие диеты, длительное время голодает, убеждает себя и окружающих в отсутствии голода. Также наблюдаются нарушение менструального цикла, снижение массы тела на 20% и более, воодушевление от получения первых результатов.
- Кахектическая. Масса тела уменьшается более чем наполовину, происходит нарушение водно-электролитного баланса, работы внутренних органов. Отсутствие терапии приводит к возникновению таких осложнений, как сердечная, почечная, печеночная недостаточность. Часто развиваются обезвоживание и метаболический алкалоз или ацидоз, снижение сывороточного уровня калия и/или натрия.

Показания к госпитализации пациентов с НА

Начальное лечение НА, а также лечение рецидивов в подавляющем большинстве случаев целесообразно проводить в условиях психиатрического стационара. Первые недели от начала восстановления статуса питания проводятся под тщательным наблюдением и мониторингом электрокардиограммы и уровней электролитов в сыворотке в условиях стационара в связи с высоким риском развития аритмий, делирия и острой энцефалопатии. При отсутствии добровольного согласия больного на госпитализацию он может быть госпитализирован в недобровольном порядке в соответствии с Законом о психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании №3185-1 от 02.07.1992 (статья 29 «Основания для госпитализации в психиатрический стационар в недобровольном порядке», пункт «в»: существенный вред здоровью вследствие ухудшения психического состояния, если лицо будет оставлено без психиатрической помощи).

При наличии тяжелой кахексии с признаками органической недостаточности больного госпитализируют по витальным показаниям в отделение реанимации/интенсивной терапии психиатрической (предпочтительно) или общесоматической больницы. Восстановление состояния питания должно проводиться медленно и постепенно во избежание резких электролитных колебаний и перегрузки жидкостью. При угрожающей жизни кахексии целевая прибавка массы тела не должна превышать 130–180 г/сут. Предпочтительно пероральное питание или (только в первые дни) энтеральное питание через желудочный зонд. К парентеральному питанию прибегают только в случае крайне тяжелого состояния пациентов. Белки и жиры представляют меньшую опасность в плане развития синдрома восстановления питания, чем углеводы. Первый этап лечения – постепенное восстановление массы тела, коррекция дефицита электролитов, витаминов. Выписка пациента из стационара, не дожидаясь стабилизации массы тела, ассоциирована с ухудшением прогноза. Второй этап лечения (на амбулаторном этапе) – коррекция эндокринных и метаболических нарушений, которые

сохраняются после восстановления массы тела. В основном это нарушения менструального цикла, бесплодие и остеопения/остеопороз.

Клинический случай

Женщина 33 лет, замужем, поступила в стационар в декабре 2021 г. в крайне тяжелом состоянии с диагнозом: кома неясного генеза, шок, полиорганная недостаточность.

Со слов мужа, с августа 2021 г. начала резко худеть, стала отмечать тошноту и рвоту, к врачам не обращалась, бесед с родственниками избегала. Резкое ухудшение состояния с начала ноября 2021 г.: появились выраженные боли в животе, рвота. Госпитализирована в стационар в связи с острой язвой желудка, состоявшимся кровотечением, хроническим идиопатическим панкреатитом. Стационар покинула самостоятельно с положительной динамикой и рекомендациями наблюдения у терапевта и гастроэнтеролога по месту жительства. За время госпитализации психиатром не осмотрена, диагноз НА не верифицирован. После госпитализации в течение месяца за медицинской помощью не обращалась, хотя абдоминалгия сохранялась и масса тела продолжала снижаться. Резкое ухудшение состояния отмечено в декабре 2021 г. – повышение температуры до фебрильных цифр, спутанность сознания. Госпитализирована в стационар бригадой скорой медицинской помощи.

При поступлении: состояние крайне тяжелое. Рост 160 см, масса тела 28 кг, индекс массы тела 10,9 кг/м². Уровень утраты сознания – кома II. Саркопения, кахексия. Кожные покровы бледные, сухие, теплые на ощупь. Температура тела 37,5°C. Видимые слизистые оболочки бледно-розовые, влажные. Аускультативно: дыхание жесткое, проводится во всех точках аускультации, частота дыхательных движений 20 в минуту. SpO₂ – 98%.

Гемодинамика нестабильная. Частота сердечных сокращений 89 уд/мин, ритм синусовый, переведена на вазопрессорную поддержку.

Живот мягкий, на пальпацию не реагирует. Диурез по мочевому катетеру достаточный.

Клинический анализ крови: лейкоциты крови 14×10⁹, гемоглобин 99 г/л, гематокрит 23%, эритроциты 3,97×10¹², тромбоциты 209×10⁹, эозинофилы 0%, палочкоядерные нейтрофилы 9%, сегментоядерные 76%, лимфоциты 12%, моноциты 3%, СОЭ 30 мм/ч.

Биохимический анализ крови: мочевина 14,5 ммоль/л, креатинин 101 мкмоль/л, аланинаминотрансфераза 3000, аспаратаминотрансфераза 2004, билирубин 15 ммоль/л, общий белок крови 60 г/л, электролиты – калий 5,0 ммоль/л, натрий 143 ммоль/л, хлор 106 ммоль/л, гликемия 3,2 ммоль/л.

Белковые фракции: общий белок 64 г/л, альбумин 41 г/л, преальбумин 8 г/л, С-реактивный белок 63. Тропонин Т 3 нг/л.

Коагулограмма: активированное частичное тромбопластиновое время 34, протромбиновый индекс 34%, фибриноген 3,8 г/л.

Антитела к вирусу гепатита С, В, SARS-CoV-2 (иммуноглобулин М), ВИЧ – отрицательно.

Посев крови на стерильность: роста микрофлоры нет. Общий анализ мочи – без особенностей.

Рентгенография органов грудной клетки – без особенностей.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: справа визуализируется расширение петли кишечника с неоднородным содержимым и частично с маятникообразной перистальтикой.

Рентгенография органов брюшной полости обзорная: свободного газа и уровней жидкости в брюшной полости не выявлено. Пневматизированы петли кишечника.

Компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости: структурных изменений органов брюшной полости не выявлено. КТ-данных в пользу объемного образования печени, желчного пузыря, поджелудочной железы, селезенки, почек и надпочечников, внутрибрюшной лимфаденопатии не найдено.

Электрокардиография: синусовая тахикардия, 128 уд/мин. Регресс RV1–V4.

Эхокардиография: осмотр затруднен из-за тяжести пациентки и смещения сердца вправо. Полости сердца не расширены. Гиперэхогенность миокарда межжелудочковой перегородки, истончение межжелудочковой перегородки в нижних 2/3 миокарда верхушки, верхушка левого желудочка (ЛЖ) закруглена, акинетична.

Выраженный гипокинез переднеперегородочных, передних верхних и средних сегментов ЛЖ на фоне диффузной гипокинезии миокарда ЛЖ.

Не исключена некомпактность миокарда боковых, заднебоковых сегментов ЛЖ. Глобальная сократимость ЛЖ значительно снижена (фракция выброса по Симпсону 12%), правого желудочка – снижена. Замедление релаксации миокарда обоих желудочков.

Систолическое давление легочной артерии 29 мм рт. ст. Нижняя полая вена не расширена, экспираторное спадение не прослеживается.

Аорта на уровне дуги в нисходящем, брюшном отделе склерозирована.

Верхушечные хорды ЛЖ, возможно трабекулы.

КТ головного мозга: очагов патологической плотности в ткани головного мозга не обнаружено. Диффузная атрофия головного мозга с вторичной сообщающейся гидроцефалией. КТ-данных в пользу острого инсульта и объемного образования не получено.

Глазное дно: данных в пользу застойных дисков зрительного нерва не получено.

Осмотрена хирургом: на момент осмотра данных в пользу хирургической патологии нет.

Осмотрена гинекологом: на момент осмотра данных в пользу острой патологии нет.

В лечении применялись респираторная поддержка, антибиотикотерапия, вазопрессорная поддержка, профилактика тромбоэмболических осложнений, ингибиторы протонной помпы, коррекция водно-электролитных нарушений, смешанный вариант питания, гемотрансфузия, глюкокортикостероиды.

Несмотря на проводимую терапию, на 3-и сутки наступил летальный исход.

Основной посмертный диагноз: нейрогенная анорексия, кахексия, осложненная полиорганной недостаточностью (церебральной, сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной, печеночной), дистрофическая миокардиопатия.

Патологоанатомический диагноз. Конкурирующий: 1. Нейрогенная анорексия. 2. Миокардит. Кардиомиопатия. Осложнения: полиорганная недостаточность (церебральная, сердечно-сосудистая, дыхательная, почечная, печеночная).

Причина смерти: отек головного мозга.

Обсуждение

Представленный клинический случай демонстрирует позднюю верификацию диагноза НА у молодой пациентки в кахектической стадии с полиорганной недостаточностью. Верификация диагноза на начальных этапах сложна, так как большинство больных НА упорно диссимилируют свое состояние. НА дифференцируют с другими заболеваниями и состояниями, сопровождающимися снижением массы тела, такими как психогенная потеря аппетита, нервная булимия, тяжелые соматические заболевания, сопровождающиеся истощением (например, опухоли мозга, болезнь Крона, синдром кишечной мальабсорбции, туберкулез и т.д.). Важным дифференциально-диагностическим критерием, прежде всего для исключения первичной соматической патологии, является высокий уровень психической и физической активности больных НА и длительное отсутствие у них астенических явлений, не-

смотря на дистрофию и полиорганную дисфункцию. Лечение НА – сложная задача, которая подразумевает командный подход с обязательным участием психиатра. Трудность заключается в некомплаентности пациентов, отрицании заболевания, отсутствии мотивации к лечению. Однако внимательное и грамотное ведение пациента медицинским персоналом и участие семьи позволяют в большинстве случаев достигать поставленных целей: восстановление нормальной массы тела, устранение вторичных эндокринных и метаболических нарушений, максимально возможная коррекция психологических проблем и личностных особенностей, социальная адаптация.

Мер профилактики с доказанной эффективностью не существует. Необходимо недопущение хронического психического стресса, в первую очередь в ближайшем окружении. Родителям настоятельно рекомендуется воздерживаться от критических замечаний в отношении массы тела или формы отдельных частей тела подростка, особенно в пубертатном возрасте.

Скрининг – не проводится. Однако врачи всех специальностей должны иметь настороженность в отношении наличия НА у любых пациентов с выраженным дефицитом массы тела в сочетании с нарушением менструального цикла или другими эндокринными нарушениями. По данным одного из исследований, у 58% женщин с аменореей или олигоменореей имеются симптомы какого-либо из расстройств приема пищи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Литература / References

1. Бобров А.Е. Психопатологические аспекты нервной анорексии. Альманах клинической медицины. 2015; спецвып. 1: 13–23. [Bobrov A.E. Psikhopatologicheskie aspekty nervnoi anoreksii. *Al'tmanakh klinicheskoi meditsiny*. 2015; spetsvyup. 1: 13–23 (in Russian).]
2. Коркина М.В., Цивилько М.А., Марилов В.В. Нервная анорексия. М.: Медицина, 1986. [Korkina M.V., Tsvilko M.A., Marilov V.V. *Anorexia nervosa*. Moscow: Medicine, 1986 (in Russian).]
3. Чуркин А.А., Мартюшов А.Н. Краткое руководство по использованию МКБ-10 в психиатрии и наркологии. М.: Триада-Х, 1999. [Churkin A.A., Martuyshov A.N. *Brief guide to the use of the ICD-10 in psychiatry and narcology*. Moscow: Triada-X, 1999 (in Russian).]
4. Эндокринология. Национальное руководство. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. [Endocrinology. National leadership. Ed. I.I. Dedova, G.A. Melnichenko. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2022 (in Russian).]
5. Abed J, Judeh H, Abed E et al. «Fixing a heart»: the game of electrolytes in anorexia nervosa. *Nutr J* 2014; 13: 90.
6. Al-Asadi AM, Klein B, Meyer D. Multiple Comorbidities of 21 Psychological Disorders and Relationships With Psychosocial Variables: A Study of the Online Assessment and Diagnostic System Within a Web-Based Population. *J Med Internet Res* 2015; 17 (3): e55.
7. Bulik CM, Sullivan PF, Tozzi F et al. Prevalence, heritability, and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (3): 305–12.
8. Keshaviah A, Edkins K, Hastings ER et al. Re-examining premature mortality in anorexia nervosa: a meta-analysis redux. *Compr Psychiatry* 2014; 55 (8): 1773–84.
9. Miller KK. Endocrine Dysregulation in Anorexia Nervosa Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (10): 2939–49.
10. Misra M, Klibanski A. Endocrine consequences of anorexia nervosa. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2 (7): 581–92.
11. Racine SE, Wildes JE. Emotion dysregulation and anorexia nervosa: an exploration of the role of childhood abuse. *Int J Eat Disord* 2015; 48 (1): 55–8.
12. Schlegl S, Quadflieg N, Löwe B et al. Specialized inpatient treatment of adult anorexia nervosa: effectiveness and clinical significance of changes. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 258.
13. Usdan LS, Khaodhiar L, Apovian CM. The endocrinopathies of anorexia nervosa. *Endocr Pract* 2008; 14 (8): 1055–63.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Вейцман Инна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии, ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: inna_veits@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5826-1068; SPIN-код: 2541-4724

Inna A. Veitsman – Cand. Sci. (Med.), Altai State Medical University. E-mail: inna_veits@mail.ru; ORCID: 0000-0001-5826-1068; SPIN-код: 2541-4724

Свиридова Дарина Сергеевна – Институт клинической медицины ФГБОУ ВО АГМУ. E-mail: besedinadarina@icloud.com
Darina S. Sviridova – Altai State Medical University. E-mail: besedinadarina@icloud.com

Статья поступила в редакцию / The article received: 04.04.2022
Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.04.2022

Пациентка 42 лет с жалобами на одышку при незначительной нагрузке, кашель со скудным отделяемым, боли в груди, не связанные с нагрузкой

Л.И. Дворецкий

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

Для цитирования: Дворецкий Л.И. Пациентка 42 лет с жалобами на одышку при незначительной нагрузке, кашель со скудным отделяемым, боли в груди, не связанные с нагрузкой. Клинический разбор в общей медицине. 2022; 2: 62–65.

DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00127

Female patient aged 42 presenting with complaints of shortness of breath on minor exertion, cough with scanty expectoration, chest pain not related to exertion

Leonid I. Dvoretsky

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

For citation: Dvoretsky L.I. Clinical case for self-monitoring. Female patient aged 42 presenting with complaints of shortness of breath on minor exertion, cough with scanty expectoration, chest pain not related to exertion. Clinical review for general practice. 2022; 2: 62–65.

DOI: 10.47407/kr2022.3.2.00127

Больная 42 лет обратилась с жалобами на одышку при незначительной нагрузке, кашель со скудным отделяемым, периодически кровохарканье, боли в груди, не связанные с нагрузкой. В течение года беспокоит одышка при физической нагрузке. Отмечала два эпизода «потери сознания», в связи с чем была госпитализирована. По данным обследования диагностирована нейроциркуляторная дистония. Со слов больной, выявлялся «шум в сердце». За последние несколько месяцев одышка усилилась.

Рис. 1. ЭКГ.

Fig. 1. Electrocardiogram.



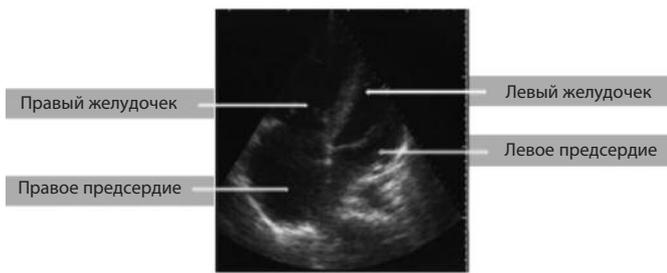
Объективно: состояние средней тяжести. Индекс массы тела – 35. Кожные покровы обычной окраски, небольшой акроцианоз. Утолщение концевых фаланг пальцев. Частота дыхания 22/мин. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ритмичные, звонкие, акцент II тона на легочной артерии (ЛА), систолический шум по левому краю грудины и у мечевидного отростка.

Рис. 2. Рентгенограмма органов грудной клетки.

Fig. 2. Chest X-ray.



Рис. 3. ЭхоКГ.
Fig. 3. Echocardiogram.



Частота сердечных сокращений 88/мин. Артериальное давление 140/90 мм рт. ст. Пульсация в эпигастральной области. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову: 10–9–7 см. Пастозность голеней.

Анализ крови общий: гемоглобин 155 г/л, эритроциты $5,8 \times 10^{12}/л$, лейкоциты $8 \times 10^9/л$. Формула без особенностей. СОЭ 2 мм/ч. Электрокардиограмма (ЭКГ) представлена на рис. 1, рентгенограмма грудной клетки – на рис. 2, эхокардиограмма (ЭхоКГ) – на рис. 3.

Какое утверждение наиболее правильно?

- А. Хроническое легочное сердце.
- Б. Ревматический митральный стеноз.
- В. Врожденный порок сердца.
- Г. Гипертрофическая кардиомиопатия.
- Д. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия.

Верный ответ на стр. 52

26–28 сентября 2022 ОЧНЫЙ ФОРМАТ

www.pediatr-mos.ru
ЗДАНИЕ ПРАВИТЕЛЬСТВА МОСКВЫ

VIII

МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ
СЪЕЗД ПЕДИАТРОВ
С МЕЖРЕГИОНАЛЬНЫМ
И МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ В ПЕДИАТРИИ»

Ответ на клиническую задачу «Пациентка 42 лет с жалобами на одышку при незначительной нагрузке, кашель со скудным отделяемым, боли в груди, не связанные с нагрузкой»

Correct answer on clinical case «Female patient aged 42 presenting with complaints of shortness of breath on minor exertion, cough with scanty expectoration, chest pain not related to exertion»

Верный ответ: Д – идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).

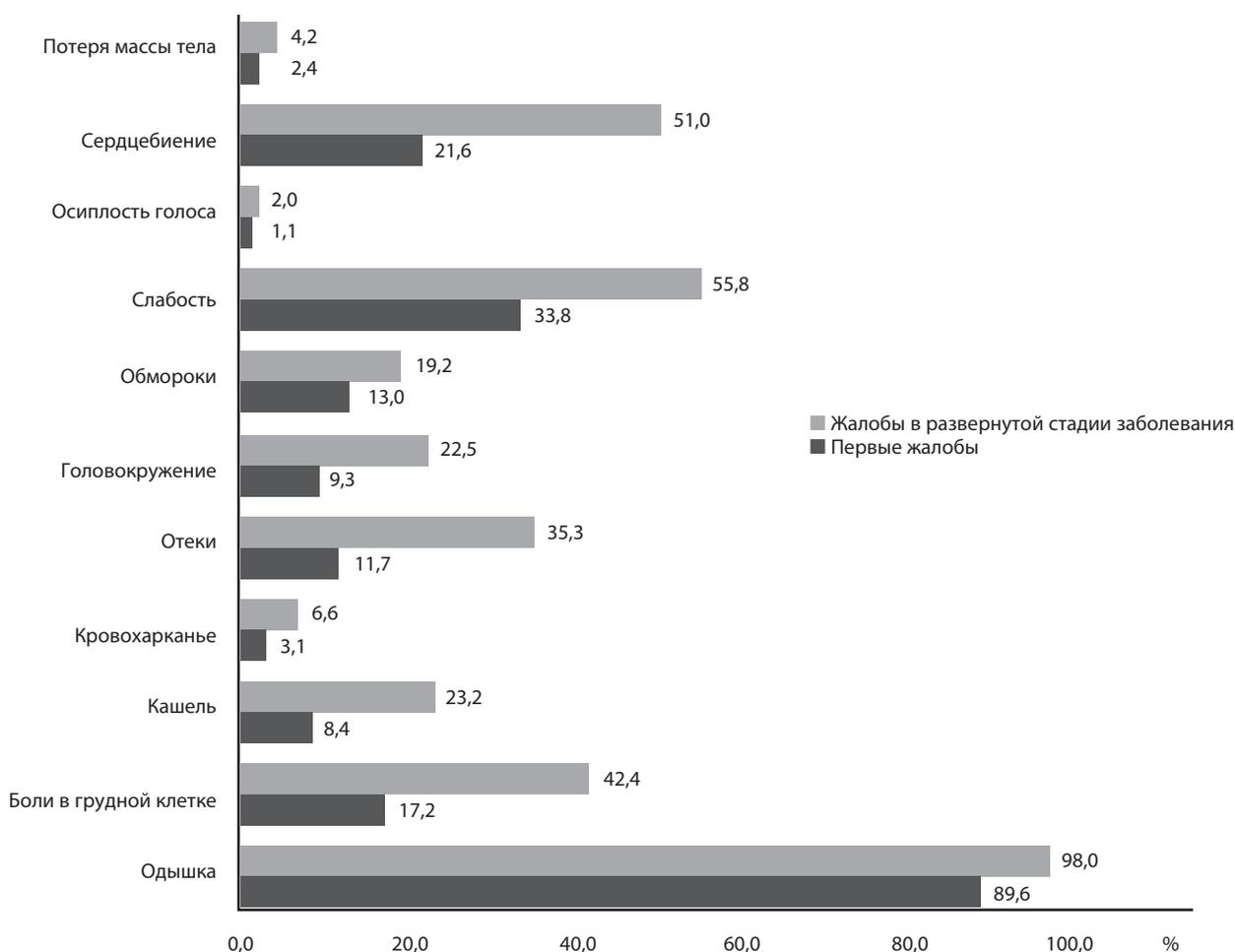
Обсуждение

Клиническая симптоматика (нарастающая одышка), данные физикального обследования (пульсация в эпигастриальной области, акцент II тона на ЛА, систолический шум у мечевидного тростка), ЭКГ (гипертрофия правых отделов сердца), рентгенограмма грудной

клетки (выбухание конуса ЛА), ЭхоКГ (увеличение размеров правых отделов сердца) свидетельствуют о наличии у больной легочной гипертензии (ЛГ). По современным представлениям, ЛГ – это группа заболеваний с гемодинамической картиной прогрессирующего повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в ЛА, что приводит к дисфункции правого желудочка и развитию правожелудочковой сердечной недостаточности.

Рис. 4. Жалобы больных ЛАГ в дебюте и в развернутой стадии заболевания (Российский регистр) [2].

Fig. 4. Complaints of patients with the onset and the advanced stage of pulmonary arterial hypertension (Russian register) [2].



Согласно рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ [1] выделяют несколько групп ЛГ в зависимости от причин и механизмов развития:

- ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии (хроническая обструктивная болезнь легких, интерстициальные заболевания легких и др.);
- ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка, клапанные пороки);
- ЛГ, ассоциированная с врожденным пороком сердца – системно-легочными шунтами (комплекс Эйзенменгера, включающий все большие интра- и экстракардиальные дефекты – системно-легочные шунты, которые приводят к значительному повышению ЛСС и двунаправленному или обратному сбросу крови);
- ЛГ вследствие обструкции ЛА (хроническая тромбоэмболическая ЛГ, другие обструкции ЛА);
- ЛГ неизвестного или смешанного генеза (миелопролиферативные заболевания, системные васкулиты, метаболические нарушения).

У больной отсутствуют анамнестические данные о заболеваниях легких, эпизодах и факторах риска тромбоэмболии ЛА, клинико-инструментальные признаки врожденного (комплекс Эйзенменгера) или приобретенного порока (ревматический митральный стеноз). Наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ является трансторакальная эхокардиография, позволяющая не только оценить уровень давления в ЛА, но и установить причину ЛГ. По данным эхокар-

диографии, у больной исключены поражения митрального и аортального клапана, болезни миокарда, врожденные пороки сердца с шунтированием крови слева направо, а также предположение о гипертрофической кардиомиопатии и признаки поражения левого желудочка (ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца).

Наиболее вероятной диагностической гипотезой является предположение о наличии у больной ЛАГ, являющаяся прекапиллярной формой ЛГ. ЛАГ развивается при отсутствии заболеваний легких, хронической тромбоэмболии ЛА, клапанных пороков сердца, других редких причин повышения давления в ЛА. Среди ЛАГ выделяют наследственные, лекарственные, ассоциированные с системными заболеваниями, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекций, поражением легочных вен и капилляров. Отсутствие указанных причин у данной пациентки позволяет расценивать заболевание как идиопатическую ЛАГ.

На рис. 4 представлены жалобы больных идиопатической ЛАГ, большинство из которых наблюдалось у нашей пациентки.

Окончательный диагноз ЛАГ верифицируется с помощью катетеризации правых отделов сердца. ЛАГ определяется при наличии:

- среднего давления в ЛА > 25 мм рт. ст. в покое и > 30 мм рт. ст. при нагрузке;
- давления заклинивания в ЛА < 15 мм рт. ст.;
- ЛСС > 3 мм рт. ст./л в минуту.

Литература / References

1. Чазова И.Е. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020; 1. [Chazova I.E. et al. Evrazijskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. Evrazijskii kardiologicheskii zhurnal. 2020; 1 (in Russian).]
2. Чазова И.Е. и др. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив. 2019; 39 (1): 25–31. [Chazova I.E. et al. Legochnaia arterial'naia gipertenzia v Rossii: analiz shestiletnego nabludeniia po dannym Natsional'nogo registra. Terapevticheskii arkhiv. 2019; 39 (1): 25–31 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

Leonid I. Dvoretzkiy – D. Sci. (Med.), Full Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: dvoretzki@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3186-0102

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.12.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 13.01.2022

Правила подготовки рукописей для авторов составлены с учетом «Единых требований к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов

В журнале «Клинический разбор в общей медицине» публикуются клинические разборы, в том числе диагностически сложных случаев. Наряду с клиническими разборами публикуются оригинальные статьи, лекции и обзоры по наиболее актуальным проблемам современной медицины, а также интервью с экспертами в различных областях медицины. Общими критериями работ, принимаемых для публикации, являются актуальность, новизна материала и его ценность в теоретическом и/или практическом аспектах.

Все представляемые материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией. На основании рецензии и заключения редколлегии рукопись принимается к печати, отклоняется или высылается автору (авторам) на доработку. Редакция оставляет за собой право опубликовать принятые к печати статьи в том виде и в той последовательности, которые представляются оптимальными для журнала.

Общие требования к оформлению рукописи

Все материалы следует предоставлять по электронной почте (id@con-med.ru).

Объем статьи

- Объем клинических случаев должен составлять от 15 000 до 20 000 знаков (включая пробелы).
- Объем оригинальной статьи должен составлять от 20 000 до 25 000 знаков (включая пробелы).
- Для обзоров, обзоров с клиническими случаями и лекций допустим объем от 20 000 до 35 000 знаков (включая пробелы).

Требования к оригинальным статьям

1. Титульный лист должен содержать:

- название статьи;
- фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов;
- полное название учреждения и отдела, в котором выполнена работа;
- фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и e-mail, номер телефона автора, ответственного за контакты с редакцией и читателями.

2. Статья должна быть завизирована научным руководителем на 1-й странице и иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала.

3. На последней странице статьи должны находиться подписи всех авторов. Подпись автора означает его согласие на научное и литературное редактирование статьи и уступку редакции журнала прав на статью в отредактированном виде.

Требования к структурированию и оформлению статей

1. Название статьи должно быть информативным (Web of Science это требование рассматривает в экспертной системе как одно из основных). Допускается использование только общепринятых сокращений, при переводе на английский язык не должно быть транслитераций с русского языка, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов; также недопустимо использование непереводаемого сленга, известного только русскоговорящим специалистам; недопустимо использование в названии торговых наименований лекарственных препаратов. Это также касается авторских резюме (аннотаций) и ключевых слов.

2.1. ФИО авторов должны быть приведены на русском и английском языках.

2.2. Полное название учреждения, а также полный адрес, должны быть приведены на русском и английском языках.

3. Полные сведения об авторах размещаются в конце статьи и должны содержать фамилии, полные имена и отчества, место работы и должности всех авторов, ученые степени, ORCID (при наличии), Scopus Author ID (при наличии), Researcher ID (при наличии).

4. Резюме и ключевые слова должны быть приведены на русском и английском языках.

Структура резюме:

- цель исследования;
- материалы и методы;
- результаты;
- заключение.

Объем резюме – 100–250 слов. Под резюме помещаются «Ключевые слова» (от 5 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

5. Текст оригинальных исследований должен содержать следующие разделы:

5.1. Введение, в котором формулируют цель и необходимость проведения исследования, кратко освещают состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

5.2. Материалы и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшиеся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывают их производителя и страну, где он находится.

5.3. Результаты. Их следует представлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков, следует упоминать только наиболее важные из них. На рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах.

Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ), за исключением размерности величин, традиционно измеряемых в других системах. Цитаты, химические формулы, таблицы, дозы препаратов должны быть тщательно выверены автором.

Необходимо указывать источник цитат в сносках либо в списке литературы.

5.4. Обсуждение. Необходимо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приведенные во «Введении», и подробные данные из раздела «Результаты».

5.5. Заключение. Можно включить обоснованные рекомендации и краткие выводы.

6. Библиография. Каждый источник литературы – с новой строки под порядковым номером. В списке все работы должны перечисляться в порядке цитирования (соответственно ссылкам на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводят в оригинальной транскрипции).

В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В список литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, поскольку ознакомление с ними затруднительно.

Библиографическое описание книги или журнальной статьи включает:

- автора(ов);
- название;
- выходные данные.

При авторском коллективе до 4 человек упоминают всех авторов (инициалы после фамилий). Если авторский коллектив более 4 человек, упоминают трех первых авторов и добавляют «и др.» (в иностранном источнике – «et al.»).

Пример: Garber JR, Cobin RH, Gharib H et al.

В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или соавтатели. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить «ред.» (в иностранных ссылках «ed.»).

Выходные данные (место издания, название издательства, год издания, страницы) оформляют следующим образом.

Журнал: Eur Thyroid J 2013; 2: 215–28.

Книга: М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 97–116.

При ссылке на главу из книги сначала упоминают авторов и название главы, после точки с заглавной буквы ставят «В»: («In:»), а затем указывают название книги и ее выходные данные.

7. Оформление таблиц. Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, следует размещать в подтабличных сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

8. Оформление иллюстраций. Подписи к иллюстрациям состоят из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям необходимо указывать степень увеличения.

9. Использование аббревиатур допускается только после указания полного названия.

10. Названия препаратов. В заголовке работы необходимо указать международное название препарата, в тексте можно использовать торговое.

11. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова. Ни в коем случае не применять иностранные слова в русском варианте в «собственной» транскрипции.



5 ЮБИЛЕЙНЫЙ
МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ
ОНКОЛОГИИ И РАДИОТЕРАПИИ

19-23 СЕНТЯБРЯ 2022 ГОДА

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

Центр Международной Торговли
г. Москва, Краснопresненская наб., 12



ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:



Каракулина
Екатерина Валерьевна



Каприн
Андрей Дмитриевич



Стилиди
Иван Сократович

НАУЧНЫЙ КОМИТЕТ:



Самсонов
Юрий Владимирович



Доможирова
Алла Сергеевна

ТЕМАТИКИ:

- Организация онкологической помощи населению и ее Правовые аспекты
- Медицинская визуализация
- Клинические исследования в онкологии
- Опухоли массовых локализаций (Торакальная онкология, Онкогинекология, Онкоматология, Онкоурология, Абдоминальная онкология и Онкопроктология)

- Опухоли редких локализаций (Опухоли костей, мягких тканей, головы и шеи, Нейроонкология, Меланома)
- Эндоскопические методики в онкологии
- Лучевая терапия в онкологии. Ядерная медицина
- Брахиотерапия и Интервенционная радиология.
- Противоопухолевая лекарственная терапия
- Паллиативное лечение и Реабилитация



forum-forlife.ru

ЧТО ТАКОЕ FOR LIFE?

- Главное ежегодное онкологическое мероприятие страны
- Первая в России конгрессная площадка мирового уровня, которая сертифицирована по стандартам Международной Ассоциации Конгрессов (AIPC)
- 8 конгрессов, 13 секций и 29 тематических мероприятий, посвящённых всем аспектам онкологии

- 5 дней дискуссий, посвященных ключевым направлениям профилактики, диагностики, лечения и реабилитации онкологических пациентов
- Знания международного масштаба
- Участие ведущих российских и зарубежных представителей онкологической службы
- Возможность принять участие в научной программе с помощью подачи аннотаций, тезисов и электронных постерных докладов
- Ответы на актуальные вопросы и разборы клинических случаев

ОРГАНИЗАТОРЫ



ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ



XXI городская научно-практическая конференция

Эндокринные аспекты в педиатрии

18-19 ноября 2022

Здание
Правительства
Москвы
Новый Арбат, 36

Приглашаем принять участие в работе
XXI городской научно-практической конференции
«Эндокринные аспекты в педиатрии»

Место проведения: здание Правительства Москвы (ул. Новый Арбат, д. 36)

Время проведения: 18 и 19 ноября 2022 г. с 09:00 до 18:00

Регистрация участников: 18 и 19 ноября 2022 г. с 09:00 до 12:00

Выдача свидетельств участника: 19 ноября 2022 г. с 16:00 до 18:00

Посещение заседаний Конференции бесплатное, вход по пригласительным

Организаторы

Департамент здравоохранения города Москвы
ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница ДЗМ»
Российская детская клиническая больница
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Основные темы конференции

1. Эпидемиологические, медико-социальные и экономические аспекты эндокринных заболеваний
2. Редкие (орфанные) заболевания в детской эндокринологии и педиатрии
3. Лыготное лекарственное обеспечение пациентов с эндокринными заболеваниями
4. Возможности федеральных учреждений при оказании медицинской помощи пациентам. Взаимодействие с региональными медицинскими организациями
5. Современные достижения в лечении сахарного диабета у детей
6. Педиатрия и детская эндокринология. Актуальные вопросы современной клинической практики. Междисциплинарный подход

7. Профессорский обход. «Трудный диагноз» в педиатрии и детской эндокринологии
8. Новые формы обучения и поддержки семей с детьми, страдающими сахарным диабетом. Роли и взаимодействие врачебного сообщества и пациентских организаций
9. Инновационные методики диагностики, обследования, лечения и реабилитации детей с эндокринными заболеваниями
10. Актуальные проблемы амбулаторного ведения пациентов, расширение применения стационарсберегающих и on-line технологий
11. Цифровые технологии поддержки врачебных решений

Программа конференции подана для включения в план конгрессно-выставочных мероприятий ДЗМ, подана на оценку в комиссию по оценке образовательных мероприятий НМО.

Докладчики и аудитория

Около 300 специалистов – детские эндокринологи, педиатры, реаниматологи, гинекологи, кардиологи, пульмонологи, инфекционисты, неврологи, хирурги, урологи, психологи, специалисты по лучевой диагностике, организаторы здравоохранения и врачи других специальностей.

В рамках конференции организуется тематическая выставочная экспозиция

Организована онлайн-трансляция заседаний конференции на сайте www.imfd.ru

Адрес оргкомитета

Российская детская клиническая больница
(по вопросам научной программы)
Москва, 119571 Ленинский проспект, 117,
1 корпус, 2 этаж

Организационно-технические вопросы, пригласительные билеты

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»
Адрес: 127030, Москва, ул. Суцеская, д. 25, стр. 1
Тел.: 8(495) 797-62-92, 8(499) 750-07-27, 8(499) 750-07-47
Сайт: www.imfd.ru



Посвящается 80-летию со дня рождения Ю.Б. Белоусова

17

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 12–14 ОКТЯБРЯ 2022

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



КРОКУС ЭКСПО

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

KST
GROUP

000 «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7 (495) 419-08-68
Электронная почта: info@kstgroup.ru

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ
ЭКСПРЕСС